CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	RIVAXAN 20 mg (Rivaroxaban)
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	20,0 mg
Presentación:	Estuche por 2 blísteres de OPA-AL-PVC/AL con 15 comprimidos recubiertos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	EMPRESA UNITARIA DE PRODUCCIÓN REPUBLICANA "ACADEMPHARM", Minsk, República de Belarús.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	EMPRESA UNITARIA DE PRODUCCIÓN REPUBLICANA "ACADEMPHARM", Minsk, República de Belarús. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	070-25D3
Fecha de Inscripción:	26 de mayo de 2025
Composición:	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Rivaroxaban	20,0 mg
Lactosa monohidrato	63,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25 °C. Protéjase de la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular de origen no valvular con uno o más factores de riesgo, como insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, edad > 75 años, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular previo o accidente isquémico transitorio;
Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), y prevención de la recurrencia de la TVP y la EP en adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al rivaroxabán o a los excipientes del medicamento;
Hemorragia activa clínicamente significativa;
Un cambio patológico o afección asociada con un mayor riesgo de sangrado masivo. Estos pueden incluir úlceras gastrointestinales existentes o recientes, la presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, lesiones cerebrales o de la médula espinal recientes, cirugía cerebral, de la médula espinal o de los ojos, hemorragia intracraneal, várices

esofágicas diagnosticadas o sospechadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o patologías vasculares del cerebro o la médula espinal;
Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej., heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, apixabán, dabigatrán, etc.), excepto cuando se cambia de rivaroxabán o a rivaroxabán o cuando se utiliza heparina no fraccionada a las dosis necesarias para garantizar el funcionamiento del catéter venoso central o arterial;
Enfermedad hepática acompañada de coagulopatía que presenta un riesgo de hemorragia clínicamente relevante;
Embarazo y lactancia.

Precauciones:

Ver Advertencias especiales y precauciones de uso**.**

Advertencias especiales y precauciones de uso:

De acuerdo con las reglas generalmente aceptadas para el uso de anticoagulantes, se recomienda la observación clínica durante todo el período de tratamiento.

Riesgo de sangrado
Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman rivaroxabán deben ser monitoreados de cerca para detectar signos de sangrado. Se recomienda el uso de Rivaxan con precaución en pacientes con mayor riesgo de hemorragia. Se debe suspender el tratamiento con rivaroxabán si se produce una hemorragia grave.
En estudios clínicos, se ha establecido que en el tratamiento a largo plazo con rivaroxabán en la etapa de lograr el máximo efecto de la terapia antitrombótica con el uso de uno o dos fármacos, se registró con mayor frecuencia sangrado de las membranas mucosas (epistaxis, sangrado de encías, sangrado gastrointestinal, sangrado del tracto genitourinario) y anemia, por lo que, además de la observación clínica adecuada, se considera adecuado

Pruebas de laboratorio de hemoglobina/hematocrito para detectar hemorragias ocultas.
Ciertas categorías de pacientes tienen un mayor riesgo de sangrado, como se indica a continuación. Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y anemia tras el inicio del tratamiento .
En los pacientes que reciben rivaroxabán para la profilaxis del TEV después de una cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla, esto se puede hacer mediante un examen físico regular de los pacientes, una observación minuciosa del drenaje de la herida quirúrgica y una determinación periódica de los niveles de hemoglobina. Cualquier disminución inexplicable de la hemoglobina o de la presión arterial debe llevar a la búsqueda de la fuente de la hemorragia.
Aunque no es necesario un seguimiento regular de la acción del fármaco durante el tratamiento con rivaroxabán , la determinación de los niveles de rivaroxabán mediante la cuantificación calibrada del antifactor Xa puede ser útil en situaciones excepcionales en las que la información sobre la exposición a rivaroxabán puede ayudar en la toma de decisiones clínicas, como en caso de sobredosis y cirugía de urgencia.

Deterioro de la función renal
En pacientes con insuficiencia renal grave (CK<30 mL/min), la concentración plasmática de rivaroxabán puede estar significativamente elevada (1,6 veces en promedio), lo que puede resultar en un mayor riesgo de sangrado. Rivaroxabán debe usarse con precaución en pacientes con una CK de 15-29 mL/min. No se recomienda el uso de rivaroxabán en pacientes con CK <15 mL/min . Rivaroxabán debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (CC 30-49 ml/min) que reciben tratamiento concomitante, lo que puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán .

Interacción con otros medicamentos
No se recomienda el uso de rivaroxabán en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antifúngicos azoles (p. ej., ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir), medicamentos que son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la glicoproteína P. puede aumentar la concentración plasmática de rivaroxabán a valores clínicamente relevantes (2,6 veces la media), lo que puede conducir a un mayor riesgo de hemorragia.
Se debe tener precaución si el paciente está tomando concomitantemente medicamentos que afectan a la hemostasia, como antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ácido acetilsalicílico e inhibidores de la agregación plaquetaria o ISRS e ISRS. En pacientes con riesgo de desarrollar una úlcera gastrointestinal, se puede utilizar un tratamiento profiláctico adecuado .

Otros factores de riesgo de sangrado
Al igual que otros antitrombóticos, no se recomienda el uso de rivaroxabán en pacientes con mayor riesgo de sangrado, como:
Trastornos congénitos o adquiridos de la coagulación
Hipertensión grave no controlada
Enfermedades gastrointestinales sin ulceración activa que podrían provocar sangrado (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico)
Retinopatía vascular
Bronquiectasias o antecedentes de hemorragia pulmonar.
Pacientes con válvulas cardíacas artificiales
El rivaroxabán no debe usarse para prevenir la formación de coágulos sanguíneos en pacientes que se han sometido recientemente a un reemplazo de válvula aórtica transcatéter. La eficacia y seguridad de rivaroxabán no se ha estudiado en pacientes con válvulas cardíacas artificiales, por lo tanto, no hay datos que confirmen la idoneidad de la terapia anticoagulante en esta población de pacientes cuando se toma Rivaxan. No se recomienda el uso de Rivaxan para estos pacientes.
Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent
Se dispone de datos clínicos procedentes de un estudio intervencionista cuyo objetivo principal es evaluar la seguridad en pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent. Los datos de eficacia en esta población son limitados . No hay datos sobre estos pacientes con accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio (AIT).
Pacientes hemodinámicamente inestables con EP o pacientes que requieren trombólisis o embolectomía pulmonar
No se recomienda el uso de rivaroxabán como alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar e inestabilidad hemodinámica o en los que se pueda realizar trombólisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxabán en estas situaciones clínicas.

Espinal/epidural o punción
En la anestesia neuroaxial (anestesia raquídea/epidural) o punción espinal/epidural, los pacientes que reciben fármacos antitrombóticos para prevenir eventos tromboembólicos corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que puede llevar a una parálisis prolongada o permanente. El riesgo de estos eventos puede aumentar con el uso postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o el uso concomitante Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de trastornos neurológicos (por ejemplo, entumecimiento o debilidad en las piernas, disfunción intestinal o vesical). Si se observa un trastorno neurológico, se debe hacer un diagnóstico de inmediato y un tratamiento. Antes de realizar una intervención neuroaxial, el médico debe evaluar el beneficio potencial basado en el riesgo para los pacientes que reciben anticoagulantes o

para los pacientes a los que se les van a recetar anticoagulantes para prevenir la trombosis. No hay experiencia clínica con rivaroxabán a dosis de 15 mg y 20 mg en estas situaciones.
Para reducir el riesgo potencial de hemorragia asociado con el uso concomitante de rivaroxabán y anestesia neuroaxial (epidural/raquídea) o punción raquídea, se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxabán. La colocación o retirada de un catéter epidural o una punción lumbar se realiza mejor cuando el efecto anticoagulante de rivaroxabán se evalúa como bajo . Sin embargo, se desconoce el tiempo exacto para lograr un nivel suficiente de efecto anticoagulante para cada paciente.
Para la retirada del catéter epidural, teniendo en cuenta las características farmacocinéticas básicas, debe transcurrir un tiempo igual a al menos 2 veces la vida media de eliminación después de la última dosis de rivaroxabán, es decir, al menos 18 horas para los pacientes jóvenes y 26 horas para los pacientes de edad avanzada .
Rivaroxabán debe administrarse no antes de 6 horas después de la extracción del catéter.
En caso de punción traumática, el rivaroxabán debe posponerse durante 24 horas.
Recomendaciones de dosificación antes y después de procedimientos invasivos y cirugías
Si es necesario un procedimiento invasivo o cirugía, se debe suspender el tratamiento con rivaroxabán al menos 24 horas antes de la intervención, si es posible, y según la evaluación clínica realizada por un médico. Si el procedimiento no se puede posponer, se debe realizar una evaluación del aumento del riesgo de sangrado, teniendo en cuenta la urgencia de la intervención.
El rivaroxabán debe reanudarse tan pronto como sea posible después de un procedimiento invasivo o cirugía si, en la evaluación del médico tratante, la situación clínica lo permite y se ha logrado una hemostasia adecuada .

Pacientes de edad avanzada
El riesgo de hemorragia puede aumentar con la edad .

Reacciones dermatológicas
Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de DRESS, durante la vigilancia postcomercialización en asociación con rivaroxabán . Los pacientes parecen tener un mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: el inicio de la reacción se produce en la mayoría de los casos durante las primeras semanas de tratamiento. El rivaroxabán debe suspenderse ante la primera aparición de una erupción cutánea grave (p. ej., extendida, intensa y/o con ampollas) o cualquier otro signo de hipersensibilidad en combinación con lesiones mucosas.

Pacientes con síndrome antifosfolípido (SA*F)*
En pacientes diagnosticados de síndrome antifosfolípido con antecedentes de trombosis, no se recomienda prescribir anticoagulantes orales de acción directa, incluido el rivaroxabán. El tratamiento con anticoagulantes orales de acción directa puede relacionarse con una mayor incidencia de eventos trombóticos recurrentes en comparación con el tratamiento con antagonistas de la vitamina K, especialmente en pacientes con tres pruebas positivas del síndrome antifosfolípido (anticoagulante lúpico, anticuerpos contra cardiolipina y anticuerpos contra la beta-2-glicoproteína-1).

Pacientes con enfermedad maligna
Los pacientes con enfermedad maligna pueden tener un mayor riesgo de sangrado y trombosis al mismo tiempo. El beneficio individual del tratamiento antitrombótico se debe sopesar con el riesgo de hemorragia en los pacientes con cáncer activo, según la ubicación del tumor, el tratamiento antitumoral y el estadio de la enfermedad.
Los tumores localizados en el tracto gastrointestinal o genitourinario se han relacionado con un aumento del riesgo de hemorragia durante el tratamiento con rivaroxabán. En pacientes con neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia, el uso de rivaroxabán está contraindicado .

Información especial sobre excipientes
El medicamento contiene lactosa. Los pacientes con formas hereditarias raras de intolerancia a la galactosa, síndrome de deficiencia de lactasa o síndrome de malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar Rivaxan.

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad
La seguridad de rivaroxabán se evaluó en trece estudios de fase III en los que participaron 53.103 pacientes tratados con rivaroxabán. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron rivaroxabán fueron hemorragias (*"Descripción de reacciones adversas seleccionadas"* a continuación). Los eventos hemorrágicos notificados con mayor frecuencia (>4%) fueron epistaxis (4,5%) y hemorragia gastrointestinal (3,8%).
Lista de reacciones adversas
Las reacciones adversas se presentan según la clase y frecuencia del sistema de órganos: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥1/1000 a < 1/100), raras (≥1/10000 a <1/1000), muy raras (<1/10000), frecuencia desconocida (no se puede determinar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Todas las reacciones adversas emergentes del tratamiento notificadas en pacientes durante los ensayos de fase III o posteriores a la comercialización*

Frecuentemente	Infrecuentemente	Raramente	Muy raro	Frecuencia desconocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia (incluidos los valores de laboratorio pertinentes)	Trombocitosis (incluyendo aumento del recuento de plaquetas)[A], trombocitopenia			
Trastornos del sistema inmunitario				
	Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico		Reacciones anafilácticas incluido el shock anafiláctico	
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos, dolor de cabeza	Hemorragia intracerebral e intracraneal, síncope			
Trastornos oculares				
Hemorragia en el ojo (incluyendo hemorragia en la conjuntiva)				
Trastornos cardíacos				
	Taquicardia			
Trastornos vasculares				
Hipotensión arterial, hematoma				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				

Epistaxis (hemorragias nasales), hemoptisis				
Trastornos gastrointestinales				
Sangrado de las encías, sangrado gastrointestinal (incluido el sangrado rectal), dolor gastrointestinal, dispepsia, náuseas, estreñimiento, diarrea, vómitos.	Xerostomía			
Trastornos del hígado y de las vías biliares				
Aumento de los niveles de transaminasas	Deterioro de la función hepática, aumento de los niveles de bilirrubina, fosfatasa alcalina A, gamma-glutamiltransferasa (GGT)[A] en la sangre	Ictericia, bilirrubina conjugada elevada (con o sin elevaciones concomitantes de alanina aminotransferasa (ALT), colestasis, hepatitis (incluida la lesión hepatocelular)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito (incluyendo casos infrecuentes de prurito generalizado), erupción cutánea, equimosis, hemorragias cutáneas y subcutáneas	Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson/ necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de DRESS	
Trastornos musculares, esqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor en las extremidadesA	Hemartrosis	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental por sangrado
Trastornos renales y de las vías urinarias				
Sangrado del tracto urogenital (incluyendo hematuria y menorragia), insuficiencia renal (incluyendo aumento de la concentración de				Insuficiencia renal/insuficiencia renal aguda debida a hemorragia suficiente para causar hipoperfusión

creatinina, aumento de la concentración de urea)				
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la inyección				
Fiebre (fiebre)[A], edema periférico, disminución de la fuerza y el tono muscular en general (incluyendo debilidad y astenia)	Deterioro del bienestar general (incluido el malestar)	Edema local		
Datos de laboratorio e instrumentales				
	LDHA elevada, lipasaA elevada, amilasa A elevada			
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de los procedimientos				
Hemorragias después de procedimientos (incluyendo anemia postoperatoria y sangrado de la herida), hematomas, secreción de la heridaA		PseudoaneurismavascularC		

R: Descrito en la profilaxis de la tromboembolia venosa (TEV) en pacientes adultos después de una prótesis electiva de rodilla o cadera

B: reportado en el tratamiento de TVP y EP y prevención de recaídas como muy común en mujeres <55 años de edad

C: reportado como poco frecuente en la prevención de muerte súbita e infarto de miocardio en pacientes después de síndrome coronario agudo (después de intervenciones percutáneas).

* Se aplicó un enfoque selectivo predefinido para la recopilación de datos sobre eventos adversos. Dado que la incidencia de reacciones adversas a medicamentos no aumentó y no se identificaron nuevas reacciones adversas a medicamentos, los datos del estudio COMPASS no se incluyeron en la lista de reacciones adversas para calcular la frecuencia.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Debido al mecanismo de acción farmacológico del rivaroxabán, su uso puede estar asociado con un mayor riesgo de hemorragia oculta o manifiesta de cualquier tejido u órgano, lo que puede provocar anemia posthemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluida la muerte) variarán según el lugar y la extensión o la extensión de la hemorragia y/o la anemia En los estudios clínicos, el sangrado de la mucosa (es decir, epistaxis, sangrado de las encías, hemorragia gastrointestinal, sangrado del tracto genitourinario) y la anemia se observaron con mayor frecuencia con el tratamiento a largo plazo con rivaroxabán en comparación con el tratamiento con antagonistas de la vitamina K. El riesgo de hemorragia puede aumentar en ciertas poblaciones de pacientes, por ejemplo, en pacientes con hipertensión grave no controlada y/o tratamiento concomitante que afecta a la hemostasia . Es posible aumentar y/o aumentar la duración del sangrado menstrual. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse con debilidad, palidez, mareos, dolor de cabeza o

hinchazón inexplicable, disnea y shock inexplicable. En algunos casos, se han observado síntomas de isquemia cardíaca, como dolor torácico o angina de pecho, como consecuencia de la anemia.
Se han notificado complicaciones conocidas de hemorragia grave, como síndrome compartimental e insuficiencia renal debida a la hipoperfusión, con rivaroxabán. En consecuencia, se debe considerar la posibilidad de sangrado en la evaluación de cualquier paciente que utilice anticoagulantes.

Posología y modo de administración:

Dosificación
Prevención del ictus y tromboembolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular de origen no valvular
La dosis recomendada es de 20 mg (1 comprimido) una vez al día. Para pacientes con insuficiencia renal moderada (CC <50-30 ml/min), la dosis recomendada de Rivaxan es de 15 mg una vez al día.
El tratamiento debe continuarse mientras persistan los factores de riesgo de accidente cerebrovascular y tromboembolismo sistémico.
Si se olvida la siguiente dosis, el paciente debe tomar Rivaxan inmediatamente y continuar tomando Rivaxan regularmente al día siguiente de acuerdo con el régimen recomendado. No duplique la dosis tomada para compensar la dosis olvidada anteriormente.
La dosis diaria máxima recomendada de Rivaxan es de 20 mg al día.
Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y prevención de la TVP recurrente, tratamiento de la embolia pulmonar (EP) y prevención de la EP recurrente
La dosis inicial recomendada de Rivaxan es de 15 mg dos veces al día durante las primeras 3 semanas (días 1 a 21), seguida de 20 mg de Rivaxan una vez al día (día 22 en adelante) para el tratamiento a largo plazo y la prevención de TVP recurrente o embolia pulmonar (EP).
Se debe considerar el tratamiento a corto plazo (mínimo 3 meses) en pacientes con TVP y EP provocadas por factores de riesgo transitorios grandes (p. ej., cirugía mayor o traumatismo reciente). Se debe considerar un tratamiento más prolongado en pacientes con TVP o EP provocadas que no se asocien con factores de riesgo transitorios grandes, con TVP o EP no provocadas, o con antecedentes de recaída de TVP o EP.
Si existe una indicación para la prevención a largo plazo de la TVP y la recurrencia de la EP (después del tratamiento con TVP o EP durante al menos 6 meses), la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. Los pacientes con alto riesgo de TVP o recurrencia de la EP, como la presencia de comorbilidades complicadas o la recaída de la TVP o la EP sobre la base de un tratamiento prolongado con Rivaxan a una dosis profiláctica de 10 mg una vez al día, deben considerar tomar Rivaxan a una dosis de 20 mg una vez al día.

La duración del tratamiento y la dosis deben seleccionarse individualmente, después de una evaluación cuidadosa del beneficio del tratamiento en relación con el riesgo de sangrado**.**

	Duración	**Dosificación**	**Dosis diaria total**
Tratamiento y prevención de la TVP y la EP recurrentes	De 1 a 21 días	15 mg dos veces al día	30 mg
	A partir de 22 días	20 mg una vez al día	20 mg
Prevención de TVP y EP recurrentes	Después de completar la terapia de TVP o EP durante al menos 6 meses	10 mg o 20 mg una vez al día	10 mg o 20 mg

Si se olvida la siguiente dosis al tomar una dosis de 15 mg dos veces al día, el paciente debe tomar Rivaxan inmediatamente para garantizar la dosis diaria de 30 mg. Para ello, se pueden tomar 2 comprimidos de Rivaxan a una dosis de 15 mg al mismo tiempo.
Si se olvida la siguiente dosis a la dosis de 20 mg, el paciente debe tomar Rivaxan inmediatamente para garantizar la dosis diaria de 20 mg. Al día siguiente, se debe continuar con la administración regular del medicamento a una dosis de 20 mg una vez al día de acuerdo con el régimen recomendado.

Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a Rivaxan
Con el fin de prevenir el accidente cerebrovascular y el tromboembolismo sistémico en pacientes con MHO ≤ 3.0, se debe interrumpir el tratamiento con AVKA e iniciar el tratamiento con Rivaxan.
En los pacientes que buscan tratar la trombosis venosa profunda (TVP) y prevenir la TVP recurrente y la embolia pulmonar (AP) en la MHO <2.5, se debe interrumpir el tratamiento con AVKA e iniciar el tratamiento con Rivaxan.
Cuando los pacientes cambian de AVK a Rivaxan, después de tomar Rivaxan, los valores de MHO serán erróneamente altos. La MHO no es adecuada para determinar la actividad anticoagulante de Rivaxan, por lo que no debe utilizarse para este fin .

Cambio de Rivaxan a antagonistas de la vitamina K (VKA*)*
Existe la posibilidad de que el efecto anticoagulante sea insuficiente al cambiar de Rivaxan a VKA. A este respecto, es necesario garantizar un efecto anticoagulante suficiente y continuo durante dicha transición con el uso de anticoagulantes alternativos. Cabe señalar que el rivaroxabán puede contribuir a un aumento de la MHO.
Al cambiar de Rivaxan a VKA, el VKA debe tomarse al mismo tiempo hasta que el MHO alcance >2.0. Durante los dos primeros días del período de transición, se debe utilizar una dosis estándar de AVK, seguida de una dosis de AVKA en función de los resultados de la puntuación MHO. Mientras toma Rivaxan y VKA, el MHO no debe determinarse antes de 24 horas después de la dosis anterior, pero antes de comenzar la siguiente dosis de Rivaxan.
Tras la interrupción del tratamiento con Rivaxan, puede realizarse una determinación fiable de MHO 24 horas después de la última dosis del medicamento .

Cambio de anticoagulantes parenterales a Rivaxan
Para los pacientes que reciben anticoagulantes parenterales, el uso de Rivaxan debe iniciarse 0-2 horas antes del momento de la siguiente administración parenteral planificada del fármaco (p. ej., heparina de bajo peso molecular) o en el momento de la interrupción de la administración parenteral continua del fármaco (p. ej., administración intravenosa de heparina no fraccionada).

Cambio de Rivaxan a anticoagulantes parenterales
Se debe interrumpir el tratamiento con Rivaxan y se debe administrar la primera dosis de anticoagulante parenteral en el momento en que se debería haber tomado la siguiente dosis de Rivaxan.

Grupos especiales de pacientes
Pacientes con deterioro de la función renal
Los datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (CK-15-29 mL/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán en esta población de pacientes están significativamente elevadas. Por lo tanto, rivaroxabán debe usarse con precaución en estos pacientes. No se recomienda el uso del fármaco en pacientes con CC <15 ml/min .
En pacientes con insuficiencia renal moderada (CC 30-49 ml/min) o grave (CC 15-29 ml/min), se recomienda la siguiente pauta posológica:
Para la prevención de ictus y tromboembolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular de origen no valvular, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

Para el tratamiento de la TVP, la EP y la prevención de la TVP y la EP recurrentes: Los pacientes deben tomar comprimidos de 15 mg dos veces al día durante las primeras 3 semanas. A partir de entonces, la dosis recomendada es de 20 mg una vez al día. Se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis diaria de rivaroxabán de 20 mg a 15 mg si el riesgo evaluado de hemorragia del paciente supera el riesgo de TVP y EP recurrentes. La recomendación de dosis de 15 mg se basa en modelos farmacocinéticos y no se ha estudiado en esta situación clínica.
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (CC 50-80 ml/min).
Pacientes con deterioro de la función hepática
El rivaroxabán está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática que cursan con coagulopatía que conlleva un riesgo clínicamente significativo de hemorragia, incluidos los pacientes con cirrosis hepática (clases B y C de Child-Pugh) .

Pacientes de edad avanzada
No es necesario ajustar la dosis en función de la edad .

Peso corporal
No es necesario ajustar la dosis en función del peso corporal .

Sexo
No es necesario ajustar la dosis según el sexo .

Niñez
No se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxabán en niños y adolescentes menores de 18 años. No se recomienda el uso de rivaroxabán en niños menores de 18 años.

Cardioversión
El tratamiento con rivaroxabán puede iniciarse o continuarse en pacientes que pueden requerir cardioversión. En el caso de cardioversión seguida de ecocardiografía transesofágica (ecocardiografía de PE) en pacientes que no han recibido previamente tratamiento anticoagulante, el tratamiento con rivaroxabán debe iniciarse al menos 4 horas antes de la cardioversión para asegurar el efecto anticoagulante adecuado . Antes de la cardioversión, se debe obtener la confirmación de cada paciente de que ha tomado Rivaxan según lo prescrito. La decisión de iniciar y continuar el tratamiento debe tomarse teniendo en cuenta los protocolos de tratamiento anticoagulante aprobados en pacientes sometidos a cardioversión.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular e ICP (intervencionismo coronario percutáneo) programada con colocación de stent
Existe una experiencia limitada con una dosis reducida de rivaroxabán 15 mg una vez al día (o 10 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada [aclaramiento de creatinina 30 - 49 mL/min]) además de un inhibidor de P2Y12 durante un máximo de 12 meses en pacientes con fibrilación auricular no valvular con ICP programada con colocación de stents que requieren anticoagulación oral .

Forma de administración

Para uso oral.
Los comprimidos de 15 mg y 20 mg deben tomarse con las comidas .
Para los pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, el comprimido de Rivaxan puede triturarse y mezclarse con agua o alimentos ligeros, como puré de manzana, inmediatamente antes de su uso y tomarse por vía oral.
El comprimido triturado de Rivaxan puede administrarse a través de una sonda gástrica. Antes de usar Rivaxan, se debe confirmar la colocación de la sonda en el estómago. El

comprimido triturado debe administrarse con una pequeña cantidad de agua a través de una sonda gástrica y luego enjuagarse con agua .

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

CYP3A4 e inhibidores de la glicoproteína P
El uso concomitante de rivaroxabán con ketoconazol (400 mg una vez al día) o ritonavir (600 mg dos veces al día) dio lugar a un aumento de 2,6/2,5 veces en el AUC medio en estado estacionario y un aumento de 1,7/1,6 veces en la Cmax media de rivaroxabán, con un aumento significativo de los efectos farmacodinámicos, lo que puede conducir a un mayor riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de rivaroxabán en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antifúngicos azoles como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol, o inhibidores de la proteasa del VIH. Estos medicamentos son potentes inhibidores del CYP3A4 y, concomitantemente, de la glicoproteína P (P-gp) .
Es probable que los principios activos que inhiben solo una de las vías de eliminación de rivaroxabán, mediada por CYP3A4 o P-gp, aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán en menor medida. Por ejemplo, la claritromicina (500 mg dos veces al día), que se considera un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la P-gp, dio lugar a un aumento de 1,5 veces en el AUC medio de rivaroxabán y un aumento de 1,4 veces en su Cmax. Este aumento se consideró clínicamente insignificante. (Para pacientes con insuficiencia renal).
La eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la P-gp, dio lugar a un aumento de 1,8 veces en el AUC medio y la Cmax de rivaroxabán. Este aumento se consideró clínicamente insignificante.
Los pacientes con insuficiencia renal leve con eritromicina (500 mg tres veces al día) tuvieron un aumento de 1,8 veces en el AUC medio y un aumento de 1,6 veces en la Cmax de rivaroxabán en comparación con los pacientes con función renal normal. En pacientes con insuficiencia renal moderada en el contexto de eritromicina, se observó un aumento de 2 veces en el AUC medio de rivaroxabán y un aumento de 1,6 veces en la Cmax de rivaroxabán en comparación con los pacientes sin insuficiencia renal. El efecto de la eritromicina se suma a la alteración de la función renal .
El fluconazol (400 mg una vez al día), que se considera un inhibidor moderado del CYP3A4, dio lugar a un aumento de 1,4 veces en el AUC medio de rivaroxabán y un aumento de 1,3 veces en la Cmax media. Este aumento se consideró clínicamente insignificante. (Para pacientes con insuficiencia renal:).
Dado que los datos clínicos disponibles sobre el tratamiento con dronedarona son limitados, se debe evitar la administración concomitante con rivaroxabán.

Anticoagulantes
Tras el uso concomitante de enoxaparina (40 mg una vez) con rivaroxabán (10 mg una vez), se observó un efecto aditivo sobre la actividad del antifactor Xa, sin efectos adicionales sobre las pruebas de coagulación sanguínea (tiempo de protrombina [TP], TTPA)]. La enoxaparina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de rivaroxabán.
Dado el aumento del riesgo de hemorragia, se debe tener precaución en pacientes que reciben concomitantemente otros anticoagulantes .

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)/inhibidores de la agregación plaquetaria
Tras el uso concomitante de rivaroxabán (15 mg) y 500 mg de naproxeno, no se observó un aumento clínicamente significativo en el tiempo de sangrado. Sin embargo, es posible una respuesta farmacodinámica más pronunciada en los individuos.
Cuando rivaroxabán y ácido acetilsalicílico se tomaron juntos a una dosis de 500 mg, no se revelaron interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas clínicamente significativas.

El clopidogrel (dosis de 300 mg al accidente cerebrovascular seguida de dosis de mantenimiento de 75 mg) no demostró una interacción farmacocinética con rivaroxabán 15 mg, pero se encontró un aumento relevante en el tiempo de sangrado en un subgrupo de pacientes que no se correlacionó con la agregación plaquetaria y el contenido de P-selectina o receptores GPIIb/IIIa.
Se debe tener precaución en pacientes que reciben concomitantemente AINE (incluido el ácido acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que estos fármacos suelen aumentar el riesgo de hemorragia.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) / Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN)
Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de hemorragia si se usan concomitantemente con ISRS o IRSN debido a los efectos sobre las plaquetas. Con el uso concomitante de rivaroxabán en el programa clínico, se observó una mayor incidencia de hemorragia clínicamente significativa mayor o pequeña en todos los grupos de tratamiento.

Warfarina
Cuando los pacientes fueron cambiados de warfarina (INR 2,0 a 3,0) a rivaroxabán (20 mg) o de rivaroxabán (20 mg) a warfarina (INR 2,0 a 3,0), el TP/INR (neoplastina) aumentó más que con la simple suma de efectos (los valores individuales de INR pueden llegar a 12), mientras que el efecto sobre el TTPA, la supresión de la actividad del factor Xa y el efecto sobre el potencial de trombina endógeno (EPT) fue aditivo.
Si es necesario investigar los efectos farmacodinámicos de rivaroxabán durante el período de transición, la actividad del antifactor Xa, el tiempo de coagulación inducido por la protrombinasa y la prueba de HEP se pueden utilizar como pruebas necesarias que no se ven afectadas por la warfarina. A partir del día 4 después de la interrupción de la warfarina, todos los parámetros de laboratorio (incluidos PT, APTT, inhibición del factor Xa y EPT) reflejan solo el efecto de rivaroxabán.
Si es necesario investigar los efectos farmacodinámicos de la warfarina durante el período de transición, se puede utilizar el valor de INR para Ctrough rivaroxabán (24 horas después de la dosis anterior de rivaroxabán), ya que el rivaroxabán tiene un efecto mínimo sobre este indicador en este momento.
No se han reportado interacciones farmacocinéticas entre warfarina y rivaroxabán.

Inductores del CYP3A4
El uso concomitante de rivaroxabán con rifampicina, el potente inductor del CYP3A4, dio lugar a una reducción de aproximadamente el 50% en el AUC medio de rivaroxabán, con una reducción concomitante de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de rivaroxabán con otros potentes inductores del CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)))) también puede provocar una disminución de las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán. Por lo tanto, se debe evitar la administración concomitante de rivaroxabán con inductores potentes del CYP3A4 a menos que el paciente sea monitoreado de cerca para detectar signos y síntomas de trombosis.

Otras terapias concomitantes
No se observaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas clínicamente relevantes cuando se administraron conjuntamente rivaroxabán y midazolam (sustrato del CYP3A4), digoxina (sustrato P-gp), atorvastatina (sustrato del CYP3A4 y P-gp) u omeprazol (inhibidor de la bomba de protones). El rivaroxabán no inhibe ni induce ninguna de las isoformas principales de CYP, como el CYP3A4.

Efectos sobre los valores de laboratorio

El rivaroxabán tiene un efecto sobre los parámetros de coagulación sanguínea (TP, aPTT, Ner-test) debido a su mecanismo de acción .

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo
No se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxabán en mujeres embarazadas. Los datos obtenidos en animales de experimentación mostraron una pronunciada toxicidad de rivaroxabán para el organismo materno. Debido a la posible toxicidad reproductiva, el posible riesgo de sangrado y la capacidad de atravesar la placenta, rivaroxabán está contraindicado durante el embarazo .
El rivaroxabán en mujeres en edad fértil debe utilizarse únicamente en el contexto de métodos anticonceptivos eficaces.
Lactancia
No hay datos sobre la seguridad y eficacia de rivaroxabán para el tratamiento de las mujeres durante la lactancia. Los datos obtenidos en animales de experimentación indican que el rivaroxabán se excreta en la leche materna. El rivaroxabán está contraindicado para su uso durante la lactancia . Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia materna o interrumpir el tratamiento.
Fertilidad
No se han realizado estudios específicos de rivaroxabán en seres humanos para evaluar los efectos sobre la fertilidad. En un estudio en ratas macho y hembra, no se observó ningún efecto sobre la fertilidad.

Efectos sobre la conducciòn de vehìculos/maquinarias:

El rivaroxabán tiene efectos mínimos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria potencialmente peligrosa. Se han descrito casos de mareo (frecuentes) o síncope (poco frecuentes). Los pacientes que experimentan tales reacciones adversas no deben operar vehículos u otra maquinaria.

Sobredosis:

Se han notificado casos raros de sobredosis al tomar hasta 1.960 mg de rivaroxabán. En caso de sobredosis, el paciente debe ser vigilado estrechamente para detectar hemorragias u otras reacciones adversas . Debido a la absorción limitada, se espera una meseta de bajo nivel de las concentraciones del fármaco sin un aumento adicional en la exposición plasmática a dosis superiores a las dosis terapéuticas de 50 mg o más.
Existe un agente reversor específico (andexanet alfa) que contrarresta el efecto farmacodinámico de rivaroxabán (ver caracterización general de andexanet alfa).
En caso de sobredosis, se puede utilizar carbón activado para reducir la absorción de rivaroxabán.
Tratamiento de hemorragias
Si un paciente que recibe rivaroxabán presenta una complicación hemorrágica, se debe posponer la siguiente administración de Rivaxan o, si es necesario, interrumpir el tratamiento con este medicamento . La vida media de eliminación de rivaroxabán es de aproximadamente 5-13 horas. El tratamiento debe ser individualizado, dependiendo de la gravedad y la localización de la hemorragia. Si es necesario, se puede utilizar un tratamiento sintomático adecuado, como la compresión mecánica (p. ej., compresión mecánica) en caso de hemorragias nasales graves), hemostasia quirúrgica con valoración de su efectividad, terapia de infusión y soporte hemodinámico, el uso de hemoderivados (masa de eritrocitos o plasma fresco congelado, dependiendo de si se ha producido anemia o coagulopatía) o plaquetas.
Si las medidas anteriores no eliminan la hemorragia, se pueden prescribir agentes procoagulantes reversibles específicos como el concentrado de complejo de protrombina

(RSS), el concentrado de complejo de protrombina activado (ARSS) o el factor VIIa recombinante (r-FVIIa). Sin embargo, en la actualidad, la experiencia con el uso de estos medicamentos en pacientes que reciben rivaroxabán es muy limitada.
Se debe considerar la posibilidad de volver a aplicar el factor VIIa recombinante y ajustar su dosis en función de la eficacia del tratamiento hemorrágico. En caso de sangrado masivo, se debe considerar la consulta con un experto en coagulación.
No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K tengan un efecto sobre la actividad anticoagulante de rivaroxabán. Hay una experiencia limitada con el ácido tranexámico y ninguna para el ácido aminocaproico y la aprotinina en pacientes tratados con rivaroxabán. No hay fundamento científico de la idoneidad o experiencia con el uso del agente hemostático sistémico desmopresina en pacientes que reciben rivaroxabán. Dada la unión intensiva a las proteínas plasmáticas, no se espera que rivaroxabán se elimine durante la diálisis.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: B01AF01
Grupo farmacoterapéutico: B: Sangre y órganos formadores de sangre, B01: Agentes antitrombóticos, B01A: Agentes antitrombóticos, B01AF: Inhibidores directos del factor Xa.

Mecanismo de acción
Rivaroxabán es un inhibidor directo del factor Xa altamente selectivo con alta biodisponibilidad oral.
La activación del factor X con la formación del factor Xa a través de las vías internas y externas desempeña un papel central en la cascada de coagulación de la sangre. El factor Xa convierte directamente la protrombina en trombina a través del complejo protrombinasa y, en última instancia, esta reacción conduce a la formación de un coágulo de fibrina y a la activación de las plaquetas a través de la trombina. Una sola molécula del factor Xa es capaz de producir más de 1000 moléculas de trombina debido a la naturaleza de amplificación de la cascada de coagulación. Además, la velocidad de reacción del factor Xa unido a la protrombinasa aumenta 300.000 veces en comparación con la del factor Xa libre, lo que provoca un aumento explosivo en la formación de trombina. Inhibidores selectivos del factor Xa capaces de detener el aumento del aumento de la formación de trombina. Como consecuencia, rivaroxabán afecta a algunas pruebas de coagulación específicas y generales. En humanos, se observó una inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa.
Efectos farmacodinámicos
Los estudios en humanos han demostrado la presencia de inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa. El rivaroxabán tiene un efecto dependiente de la dosis sobre el tiempo de protrombina (TP) y está estrechamente correlacionado con las concentraciones plasmáticas (r = 0,98) si se utiliza el kit de neoplastina® para el ensayo. Cuando se utilizan otros reactivos, los resultados serán diferentes. El instrumento debe tomarse en segundos, ya que la Relación Internacional Normalizada (MHO) está calibrada y validada solo para cumarinas y no se puede utilizar para otros anticoagulantes. En los pacientes que se someten a una cirugía ortopédica mayor, el percentil 5/95 para la protrombina (neoplastina®) de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido (es decir, durante el efecto máximo) oscila entre 13 y 25 segundos.
En un estudio clínico de reversión farmacológica de la farmacodinamia de rivaroxabán en sujetos adultos sanos (n = 22), se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 UI/kg) de dos tipos diferentes de concentrado de complejo de protrombina (MMC), un PDA de 3 factores (factores II, IX y X) y un PDA de 4 factores (factores II, VII, IX y X). El PDA de 3 factores redujo los valores medios de TP de neoplastina ® en aproximadamente 1,0 segundos durante 30 minutos. en comparación con los aproximadamente 3,5 segundos observados en el caso de un PDA de 4 factores. En comparación, el PDA de 3 factores tuvo un efecto

global más significativo y más rápido en la reversión de los cambios en la generación de trombina endógena que el PDA de 4 factores (*ver sección 4.9*).
Además, rivaroxabán depende de la dosis aumenta el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) y el resultado de la prueba Hep;® Sin embargo, no se recomienda el uso de estos parámetros para evaluar los efectos farmacodinámicos de rivaroxabán.
El rivaroxabán también afecta la actividad del antifactor Xa, sin embargo, no existen estándares para la calibración.
Durante el tratamiento con rivaroxabán, no es necesario monitorizar los parámetros de coagulación sanguínea.
Eficacia clínica y seguridad
Prevención de accidentes cerebrovasculares y embolias sistémicas
El programa clínico de rivaroxabán se desarrolló para demostrar su eficacia en la prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. En el estudio doble ciego ROCKET AF 14264, los pacientes recibieron 20 mg de rivaroxabán una vez al día (15 mg una vez al día en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 30-49 mL/min) o warfarina ajustada a un INR objetivo de 2,5 (rango terapéutico de 2,0 a 3,0). La mediana del tiempo de tratamiento fue de 19 meses y la duración total del tratamiento fue de hasta 41 meses. El 34,9% de los pacientes fueron tratados con ácido acetilsalicílico y el 11,4% con un fármaco antiarrítmico de clase III, incluyendo amiodarona. El rivaroxabán no fue inferior a la warfarina en el criterio de valoración compuesto primario del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica no relacionada con el SNC. En la población con régimen de tratamiento, se presentó accidente cerebrovascular o embolia sistémica en 188 pacientes que tomaban rivaroxabán (1,71 % por año) y 241 pacientes que tomaban warfarina (2,16 % por año) (CRI 0,79; IC 95 %, 0,66-0,96; P <0,001 por inferioridad). Entre todos los ensayos aleatorizados analizados de pacientes incluidos en el estudio, se presentaron eventos primarios en 269 pacientes tratados con rivaroxabán (2,12% al año) y 306 pacientes con warfarina (2,42% al año) (CRI 0,88; IC del 95%, 0,74 a 1,03; P <0,001 por la falta de evidencia de una mayor efectividad del método de control sobre el método estudiado; P = 0,117 para prueba de mayor eficiencia). En la Tabla 2 se muestran los resultados de los criterios de valoración secundarios evaluados jerárquicamente en el análisis de datos de los pacientes.
Entre los pacientes del grupo de warfarina, los valores de INR estuvieron en el rango terapéutico (2,0 a 3,0) en promedio el 55% de las veces (mediana 58%; rango intercuartílico 43 a 71). El efecto de rivaroxabán no difirió a nivel del TTP central (tiempo en el intervalo INR objetivo de 2,0 a 3,0) en cuartiles del mismo tamaño (P = 0,74 para la interacción). En el cuartil más alto según el centro, el cociente de riesgos (RR) para rivaroxabán en comparación con warfarina fue de 0,74 (IC del 95%, 0,49 a 1,12).
Las tasas de incidencia para el resultado primario de seguridad (hemorragia clínica significativa grave y no esencial) fueron similares para ambos grupos de tratamiento (consultar el Cuadro 3).

Tabla 2. Eficacia en un ensayo clínico de fase III de ROCKET AF

La población de los estudiados	**Análisis por intención de tratar (ITT) en pacientes con fibrilación auricular no valvular**		
Dosis de tratamiento	Rivaroxabán 20 mg una vez al día (15 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada) Tasa de eventos (100 pacientes-año)	Dosis emparejada de warfarina con un INR objetivo de 2,5 (rango terapéutico de 2,0 a 3,0) Tasa de eventos (100 pacientes-año**)**	Cociente de riesgos (IC 95%) Valor P, Prueba de Superioridad
Accidente	269	306	0,88

cerebrovascular y embolia sistémica extra-SNC	(2,12)	(2,42)	(0,74 - 1,03) 0,117
Accidente cerebrovascular, embolia sistémica no relacionada con el SNC y muerte por causas cardiovasculares	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Accidente cerebrovascular, embolia sistémica no SNC, muerte cardiovascular e infarto de miocardio	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
Golpe	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Embolia sistémica fuera del SNC	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Infarto de miocardio	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

Tabla 3. Seguridad en el ensayo clínico de fase III de ROCKET A

La población de los estudiados	**Pacientes con fibrilación auricular no valvulara**		
Dosis de tratamiento	Rivaroxabán 20 mg 1 vez al día (15 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada) Tasa de eventos (100 pacientes-año)	Dosis emparejada de warfarina con un INR objetivo de 2,5 (rango terapéutico de 2,0 a 3,0) Tasa de eventos (100 pacientes-año**)**	**Cociente de riesgos (IC 95%)** **Valor P**
Sangrado mayor o pequeño clínicamente significativo	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Hemorragia grave	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Hemorragia mortal*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Sangrado en un órgano vital*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Hemorragias intracraneales*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Disminución de los niveles de hemoglobina*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Transfusión de 2 o más unidades de	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044

glóbulos rojos o sangre entera*			
Sangrado menor clínicamente significativo	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Mortalidad por todas las causas	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

a) Población tratada para la evaluación de la seguridad
***** Nominalmente significativo

Además del estudio de fase III ROCKET AF, se llevó a cabo un estudio de cohorte observacional abierto, multicéntrico, prospectivo, posterior al registro y abierto (XANTUS) con evaluación independiente centralizada de los resultados principales, incluidos los eventos tromboembólicos y las hemorragias graves. El estudio incluyó a 6.785 pacientes con fibrilación auricular no valvular a los que se les prescribió rivaroxabán para la prevención del ictus y la embolia sistémica no SNC en la práctica clínica real. Las puntuaciones medias en CHADS2 y HAS-BLED fueron de 2,0 cada una en el estudio XANTUS, en comparación con las puntuaciones medias de CHADS2 y HAS-BLED de 3,5 y 2,8 en ROCKET AF, respectivamente. La incidencia de hemorragia mayor fue de 2,1 por 100 pacientes-año. Se notificó hemorragia mortal con una incidencia de 0,2 por 100 pacientes-año y hemorragia intracraneal con una incidencia de 0,4 por 100 pacientes-año. Se notificó accidente cerebrovascular o embolia sistémica no SNC con una incidencia de 0,8 por 100 pacientes-año.
Los datos obtenidos en la práctica clínica real corresponden al perfil de seguridad previamente establecido para esta indicación.
Pacientes sometidos a tratamiento de cardioversión
X-VERT es un estudio de evaluación multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, abierto, ciego y de valoración en el que 1504 pacientes con fibrilación auricular no valvular (no tratados previamente con un anticoagulante oral) que estaban programados para cardioversión fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 a rivaroxabán y warfarina en dosis emparejadas para la prevención de eventos cardiovasculares. Se utilizaron las siguientes técnicas: cardioversión bajo control de ecocardiografía transesofágica con 1-5 días de anticoagulación preliminar o cardioversión convencional con al menos tres semanas de anticoagulación preliminar. El criterio principal de valoración de la eficacia (todos los accidentes cerebrovasculares, accidente isquémico transitorio, embolia sistémica no relacionada con el SNC, infarto de miocardio y muerte por causas cardiovasculares) se observó en 5 (0,5%) pacientes del grupo de rivaroxabán (n = 978) y 5 (1,0%) pacientes del grupo de AVK (n = 492), riesgo relativo 0,50; IC del 95%: 0,15–1,73, población modificada en el análisis de datos según el tratamiento prescrito. El criterio principal de valoración de seguridad (hemorragia grave) se observó en 6 (0,6%) pacientes del grupo de rivaroxabán (n=988) y 4 (0,8%) del grupo de AVK (n=499); riesgo relativo 0,76, IC del 95%: 0,21–2,67 en la población evaluada de seguridad. Este estudio mostró una eficacia y seguridad comparables de rivaroxabán en comparación con AVK para la cardioversión.
Pacientes con fibrilación auricular no valvular tras ICP con implante de stent
Se realizó un ensayo multicéntrico, abierto y aleatorizado (PIONEER AF-PCI) en 2124 pacientes con fibrilación auricular no valvular con aterosclerosis coronaria sometidos a ICP con implante de stent. El objetivo del estudio fue comparar la seguridad de dos regímenes de rivaroxabán con un régimen de AVK. Los pacientes fueron asignados al azar en una proporción de 1:1:1 para el tratamiento durante un total de 12 meses. Los pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT fueron excluidos del estudio.
El grupo 1 tomó 15 mg de rivaroxabán una vez al día (10 mg una vez al día en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) más un inhibidor del receptor plaquetario P2Y12. El grupo 2 tomó rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día más DAAT (tratamiento antiplaquetario dual, es decir, clopidogrel 75 mg [o inhibidor alternativo del

receptor plaquetario P2Y12] más ácido acetilsalicílico [AAS]) en dosis bajas) durante 1, 6 o 12 meses, seguido de rivaroxabán 15 mg (o 10 mg para pacientes con aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) una vez al día más dosis bajas de AAS. El grupo 3 tomó una dosis igualada de AVK más DAAT durante 1, 6 o 12 meses, seguida de una dosis igualada de AVK más AAS a una dosis baja.
Criterio principal de valoración de seguridad: se produjo hemorragia clínicamente significativa en 109 (15,7%), 117 (16,6%) y 167 (24,0%) pacientes en los grupos 1, 2 y 3, respectivamente (RR 0,59; IC del 95%: 0,47-0,76; p <0,001 y RR 0,63; IC del 95%: 0,50-0,80; p <0,001, respectivamente). El criterio de valoración secundario (una combinación de muerte por enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) se observó en 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) y 36 (5,2 %) pacientes en los grupos 1, 2 y 3, respectivamente. Ambos regímenes de rivaroxabán demostraron una reducción estadísticamente significativa en el sangrado clínicamente significativo en comparación con AVK en pacientes con fibrilación auricular no valvular después de la ICP con colocación de stent.
Dado que el objetivo principal de PIONEER AF-PCI era evaluar la seguridad, los datos de eficacia (incluida la incidencia de eventos tromboembólicos) en la población estudiada son limitados.
Tratamiento de la TVP, la EP y la prevención de las recaídas de la TVP y la EP.
Se ha desarrollado un programa de investigación clínica para rivaroxabán con el fin de demostrar su eficacia en el tratamiento inicial y a largo plazo de la TVP aguda y la embolia pulmonar y en la prevención de recaídas.
Se estudiaron más de 12.800 pacientes en cuatro ensayos clínicos controlados aleatorios de fase III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension y Einstein Choice), y además se realizó un análisis combinado predefinido de los estudios Einstein DVT y Einstein PE. La duración total del tratamiento combinado en todos los estudios fue de hasta 21 meses.
El estudio de TVP de Einstein incluyó a 3.449 pacientes con TVP aguda para tratar la TVP y prevenir la recaída de la TVP y la EP (los pacientes que presentaban síntomas de TVP fueron excluidos de este estudio). La duración del tratamiento fue de 3, 6 o 12 meses dependiendo de la valoración clínica del investigador.
Durante las primeras 3 semanas de tratamiento para la TVP aguda, se administraron 15 mg de rivaroxabán dos veces al día. A esto le siguió el uso de 20 mg de rivaroxabán una vez al día.
El estudio Einstein PE estudió a 4.832 pacientes con EP aguda para el tratamiento de la EP y la prevención de la recaída de la TVP y la EP. La duración del tratamiento fue de 3, 6 o 12 meses dependiendo de la opinión clínica del investigador.
Para el tratamiento inicial de la embolia pulmonar aguda, se administraron 15 mg de rivaroxabán dos veces al día durante tres semanas, seguidos de 20 mg una vez al día.
Tanto en los estudios de TVP de Einstein como en los de EP de Einstein, se compararon diferentes regímenes de rivaroxabán con el tratamiento secuencial estándar con enoxaparina durante al menos 5 días, en combinación con un antagonista de la vitamina K, hasta que el TP/INR estuvo dentro del rango terapéutico (≥2,0). Se continuó el tratamiento con un antagonista de la vitamina K a una dosis emparejada con los valores objetivo de TP/INR dentro del rango terapéutico (2,0 a 3,0).
En el estudio Einstein Extension, 1.197 pacientes con TVP o EP recibieron 20 mg de rivaroxabán una vez al día o placebo para prevenir la recurrencia de la TVP y la EP. La duración del tratamiento fue de 6-12 meses adicionales al tratamiento ya recibido para la tromboembolia venosa durante 6-12 meses, dependiendo de la valoración clínica del investigador.
Los estudios de TVP, PE y extensión de Einstein utilizaron criterios de valoración primarios y secundarios de eficacia idénticos predefinidos. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la recaída sintomática de la TVP, que se definió como una combinación de recurrencia de la TVP o EP mortal o no mortal. El criterio secundario de valoración de la eficacia se definió como una combinación de recurrencia de TVP, EP no mortal y mortalidad por todas las causas.

En el estudio Einstein Choice, 3.396 pacientes con TVP y/o EP sintomática confirmada que se sometieron a tratamiento anticoagulante durante 6 a 12 meses recibieron 20 mg de rivaroxabán una vez al día o 10 mg una vez al día frente a 100 mg de ácido acetilsalicílico una vez al día para la prevención de la EP mortal o la recurrencia no mortal de la TVP o la EP. Se excluyeron del estudio los pacientes que requirieron tratamiento anticoagulante continuado según lo indicado. La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses, dependiendo de la fecha individual de aleatorización (mediana: 351 días).
El criterio principal de valoración de la eficacia fue la recaída sintomática de la TVP, que se definió como una combinación de recurrencia de la TVP o EP mortal o no mortal.
El estudio de TVP de Einstein (ver Tabla 4) demostró que rivaroxabán no fue inferior a enoxaparina/AVKA en eficacia primaria (p <0,0001 (prueba de hipótesis de no inferioridad); RR 0,680; IC del 95%: 0,443–1,042; p=0,076 (para la hipótesis de superioridad). El beneficio clínico neto (eventos primarios en el criterio de valoración de la eficacia más hemorragia grave) de rivaroxabán fue superior a la combinación de enoxaparina/AVKA: RR 0,67; IC del 95%: 0,47–0,95; Valor nominal p=0,027. Los valores de INR estuvieron en el rango terapéutico en un promedio de 60,3% de la mediana de duración del tratamiento de 189 días y en 55,4%, 60,1% y 62,8% del tiempo para los grupos con duraciones de tratamiento de 3, 6 y 12 meses, respectivamente. En el grupo de enoxaparina/AVKA, no hubo una relación clara entre la media desde el centro de la DPT (el período de tiempo de INR en el rango terapéutico de 2,0 a 3,0) en terciles del mismo tamaño y la incidencia de recidiva de TVP (p = 0,932 para la interacción). En el tercil superior del centro, el cociente de riesgos instantáneos de rivaroxabán versus warfarina fue de 0,69 (intervalo de confianza del 95%: 0,35–1,35).
La incidencia de eventos para los criterios de valoración primarios de seguridad (hemorragia menor grave o clínicamente significativa), así como para los criterios de valoración secundarios de seguridad (hemorragia mayor) fue comparable en ambos grupos de comparación.

Tabla 4. Resultados del estudio de eficacia y seguridad en un ensayo clínico de fase III de TVP de Einstein

Población de estudio	**3.449 pacientes con trombosis venosa profunda aguda sintomática**	
Tratamiento, dosis y duración	Rivaroxabana)3, 6 o 12 meses N=1.731	Enoxaparina/AVKb)3, 6 o 12 meses N=1.718
TEV recurrente sintomático*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP recurrente sintomática	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP recurrente sintomática	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP y TVP sintomáticas	1 (0,1 %)	0
EP mortal/muerte posiblemente causada por EP	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Sangrado clínico significativo grande o pequeño	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Casos de hemorragias graves	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 con administración parcial concomitante de AVK
* p < 0,0001 (no menos eficaz con un RR dado de 2,0); RR: 0,680 (0,443 - 1,042), p=0,076 (para la hipótesis de superioridad)

El estudio de PE de Einstein (ver Tabla 5) mostró que rivaroxabán no fue inferior a enoxaparina/AVKA en eficacia primaria (p = 0,0026 (prueba de hipótesis de no inferioridad); RR 1,123; IC del 95%: 0,749-1,684. El beneficio clínico neto (eventos finales primarios de eficacia más hemorragia grave) de rivaroxabán fue superior a la combinación de

enoxaparina/AVKA: RR 0,849; ((IC 95% 0,633-1,139, p nominal = 0,275).
Los valores de INR estuvieron en el rango terapéutico en un promedio del 63% de la duración media del tratamiento de 215 días y en el 57%, 62% y 65% del tiempo para los grupos con duraciones de tratamiento de 3, 6 y 12 meses, respectivamente. En el grupo enoxaparina/AVK, no hubo una relación clara entre la media desde el centro de la DPT (el período de tiempo de INR en el rango terapéutico de 2,0 a 3,0) en terciles del mismo tamaño y la incidencia de recidiva de TVP (p = 0,082 para la interacción). En el tercil superior desde el centro, el cociente de riesgos instantáneos de rivaroxabán en comparación con warfarina fue de 0,642 (intervalo de confianza del 95 %: 0,277–1,484).
La incidencia de eventos primarios de seguridad (hemorragia mayor o leve clínicamente significativa) fue ligeramente menor en el grupo de rivaroxabán (10,3% [249/2412]) que en el grupo de enoxaparina/AVKA (11,4% [274/2405]). La incidencia de eventos secundarios de seguridad (hemorragia grave) fue estadísticamente significativamente menor en el grupo de rivaroxabán (1,1% [26/2412]) que en el grupo de enoxaparina/AVKA (2,2% [52/2405]), RR 0,493; IC del 95%: 0,308–0,789.

Tabla 5. Eficacia y seguridad en un ensayo clínico de fase III de Einstein PE

Población de estudio	**4.832 pacientes con EP aguda sintomática**	
Tratamiento, dosis y duración	rivaroxabana) 3, 6 o 12 meses N=2.419	Enoxaparina/AVKb) 3, 6 o 12 meses N=2.413
TEV recurrente sintomático*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP recurrente sintomática	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP recurrente sintomática	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP y TVP sintomáticas	0	2 (<0,1%)
EP mortal/muerte posiblemente causada por EP	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Sangrado clínico significativo grande o pequeño	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Casos de hemorragias graves	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 con la aplicación de la terapia y la transición posterior a AVK

* p < 0,0001 (no inferior a un RR preespecificado de 2,0); RP: 1,123 (0,749 - 1,684)

Se realizó un análisis resumido predefinido de los resultados de los estudios de TVP y PE de Einstein (véase la Tabla 6).

Tabla 6. Eficacia y seguridad en un análisis combinado de ensayos clínicos de fase III de Einstein TVP y Einstein PE

Población de estudio	**8.281 pacientes con TVP aguda sintomática y EP**	
Tratamiento, dosis y duración	rivaroxabana) 3, 6 o 12 meses N=4.150	Enoxaparina/AVKb) 3, 6 o 12 meses N=4.131
TEV recurrente sintomático*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP recurrente sintomática	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP recurrente sintomática	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP y TVP sintomáticas	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
EP mortal/muerte posiblemente causada por EP	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Sangrado clínico significativo	388 (9,4%)	412 (10,0%)

grande o pequeño		
Casos de hemorragias graves	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 con la aplicación de la terapia y la transición posterior a AVK

* p < 0,0001 (no inferior a un RR preespecificado de 1,75); RP: 0,886 (0,661 - 1,186)

En el análisis agrupado, el beneficio clínico neto predeterminado (criterio principal de valoración de la eficacia más eventos hemorrágicos graves) estuvo a favor de rivaroxabán con un cociente de riesgos instantáneos de 0,771 (intervalo de confianza del 95%: 0,614-0,967), p nominal = 0,0244).

En el estudio Einstein Extension (ver Tabla 7), rivaroxabán fue superior al placebo en los criterios de valoración primarios y secundarios de eficacia. En el análisis del criterio de valoración primario de seguridad (hemorragia grave), hubo estadísticamente más eventos de valoración insignificantes en el grupo de 20 mg de rivaroxabán en comparación con el grupo de placebo. Al analizar el criterio de valoración secundario de seguridad (hemorragia mayor o leve clínicamente significativa), se observaron más eventos de criterio de valoración en el grupo de rivaroxabán 20 mg una vez al día en comparación con el grupo de placebo.

Tabla 7. Eficacia y seguridad en un ensayo clínico de fase III de Einstein Extension

Población de estudio	**1.197 tratamiento continuado para prevenir la recurrencia de la tromboembolia venosa**	
Tratamiento, dosis y duración	rivaroxabana) 6 o 12 meses N=602	Placebo 6 o 12 meses N=594
TEV recurrente sintomático*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
EP recurrente sintomática	2 (0,3 %)	13 (2,2%)
TVP recurrente sintomática	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
EP fatal/muerte, la causa, que puede ser la EP	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Casos de hemorragias graves	4 (0,7 %)	0 (0,0%)
Sangrado pequeño clínicamente significativo	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroxabán 20 mg una vez al día

* p < 0,0001 (para la prueba de hipótesis de superioridad), RD: 0,185 (0,087 – 0,393)

En el estudio Einstein Choice (ver Tabla 8), 20 mg y 10 mg de rivaroxabán fueron superiores a 100 mg de AAS en los criterios primarios de valoración de eficacia. La incidencia de eventos variables de seguridad graves (hemorragia grave) fue comparable en los pacientes tratados con rivaroxabán 20 mg y 10 mg una vez al día y en los pacientes que tomaban 100 mg de AAS.

Tabla 8. Eficacia y seguridad en un ensayo clínico de fase III de Einstein Choice

Población de estudio	**3.396 prevención continuada de la recurrencia de tromboembolismo venoso**		
	Rivaroxabán 20 mg	Rivaroxabán 10 mg	ASA 100 mg 1 r/día

Dosificación	1 r/día N=1.107	1 r/día N=1.127	N=1.131
Duración media del tratamiento (intervalo intercuartílico)	349 [189-362] días	353 [190-362] Días	350 [186-362] días
TEV recurrente sintomático	17 (1,5%) *	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
EP recurrente sintomática	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP recurrente sintomática	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP mortal/muerte posiblemente causada por EP	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
TEV recurrente sintomático, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, embolia sistémica fuera del SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Casos de hemorragias graves	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Sangrado leve clínicamente significativo	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
TEV recurrente sintomático o hemorragia grave (beneficio clínico puro)	23 (2,1%) +	17 (1,5%) ++	53 (4,7%)

* p<0,001 (prueba de hipótesis de superioridad) Rivaroxabán 20 mg una vez al día versus ASA 100 mg una vez al día; RR=0,34 (0,20 a 0,59)

** p<0,001 (prueba de hipótesis de superioridad) Rivaroxabán 10 mg una vez al día frente a ASA 100 mg una vez al día; RR=0,26 (0,14 a 0,47)

+ Rivaroxabán 20 mg 1 r/día en comparación con ASA 100 mg una vez al día; RR=0,44 (0,27–0,71), p=0,0009 (nominal)

++ Rivaroxabán 10 mg 1 r/día en comparación con ASA 100 mg una vez al día; RR=0,32 (0,18–0,55), p=0,0001 (nominal)

Además del programa de estudio de fase III de EINSTEIN, también se llevó a cabo un estudio de cohorte prospectivo, no intervencionista y abierto (XALIA) para evaluar los criterios de valoración principales, como el TEV recurrente, la hemorragia grave y la muerte. 5.142 pacientes con TVP aguda participaron en el estudio para investigar la seguridad a largo plazo de rivaroxabán en comparación con el tratamiento anticoagulante estándar en un entorno clínico real. Incidencia de hemorragias graves, La recurrencia de TEV y muerte por todas las causas en el grupo de rivaroxabán fue del 0,7 %, 1,4 % y 0,5 %, respectivamente. Hubo diferencias significativas en las características basales de los pacientes, incluidas las diferencias de edad, la presencia o ausencia de cáncer y la insuficiencia renal. Se utilizó el emparejamiento de la puntuación de propensión para eliminar las diferencias sistemáticas entre los grupos comparados, pero a pesar de ello, la influencia residual de las variables de confusión podría afectar a los resultados. Los cocientes de riesgos ajustados de rivaroxabán versus el tratamiento estándar para la hemorragia grave, el TEV recidivante y la mortalidad por todas las causas fueron 0,77 (intervalo de confianza del 95 %: 0,40–1,50), 0,91 (intervalo de confianza del 95 %: 0,54–1,54) y 0,51 (intervalo de confianza del 95 %: 0,24–1,07), respectivamente.

Los resultados obtenidos en la práctica clínica real corresponden al perfil de seguridad establecido para estas indicaciones.

Pacientes con alto riesgo de síndrome antifosfolípido con tres resultados positivos en las pruebas

En un ensayo clínico aleatorizado, abierto, multicéntrico, ciego, pacientes con antecedentes de trombosis, diagnosticados con síndrome antifosfolípido y con alto riesgo de eventos tromboembólicos (tres resultados positivos de la prueba del síndrome antifosfolípido: anticoagulante lúpico, anticuerpos contra cardiolipina y anticuerpos beta-2-glicoproteína-1) evaluaron los criterios de valoración de rivaroxabán frente a warfarina. Después de que 120 pacientes en el grupo de rivaroxabán tuvieron un exceso de complicaciones tromboembólicas, el estudio se interrumpió prematuramente. La mediana del período de seguimiento fue de 569 días. 59 pacientes fueron aleatorizados para recibir rivaroxabán 20 mg (15 mg en pacientes con aclaramiento de creatinina (CrCl) <50 mL/min), y 61 pacientes fueron asignados a warfarina (INR 2.0-3.0). Se presentaron complicaciones tromboembólicas en el 12% de los pacientes aleatorizados al grupo de rivaroxabán (cuatro accidentes cerebrovasculares isquémicos y tres infartos de miocardio). No se informaron complicaciones tromboembólicas en los pacientes asignados al azar al grupo de warfarina. Se produjo hemorragia grave en cuatro pacientes (7%) en el grupo de rivaroxabán y en dos pacientes (3%) en el grupo de warfarina.

Pacientes pediátricos

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de facilitar los resultados de los estudios sobre el tratamiento de los eventos tromboembólicos con medicamentos que contienen rivaroxabán en uno o varios subgrupos de pacientes pediátricos.

La Agencia Europea de Medicamentos ha suprimido la obligación de notificar los resultados de los estudios sobre la prevención de eventos tromboembólicos con medicamentos rivaroxabán en todos los pacientes pediátricos.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción

El rivaroxabán se absorbe rápidamente; las concentraciones máximas (Cmax) se alcanzan 2-4 horas después de tomar el comprimido.

El rivaroxabán se absorbe casi por completo cuando se toma por vía oral, la biodisponibilidad de los comprimidos con una dosis de 2,5 mg y 10 mg cuando se toma por vía oral es alta (80-100%), no depende de la ingesta de alimentos. La ingesta de alimentos no afecta al AUC Cmax de rivaroxabán tomado a dosis de 2,5 mg y 10 mg. Los comprimidos de rivaroxabán a dosis de 2,5 mg y 10 mg pueden tomarse con o sin alimentos.

Debido a la reducción de la absorción, la biodisponibilidad de rivaroxabán es del 66% cuando se toma un comprimido de 20 mg con el estómago vacío. Rivaroxabán 15 mg y 20 mg deben tomarse con una comida .

La farmacocinética de rivaroxabán es casi lineal a una dosis de hasta 15 mg una vez al día con el estómago vacío. En las condiciones de toma de rivaroxabán comprimidos en dosis de 10 mg, 15 mg y 20 mg con alimentos, se caracteriza por dosis proporcionales. Con dosis más altas, la absorción de rivaroxabán está limitada por la solubilidad, con el aumento de la dosis, hay una disminución en la biodisponibilidad y la tasa de absorción.

La farmacocinética de rivaroxabán se caracteriza por una variabilidad moderada; La variabilidad individual (coeficiente de variación) oscila entre el 30% y el 40%. La absorción de rivaroxabán depende del sitio de liberación del fármaco en el tracto gastrointestinal. Se han notificado reducciones del AUC y la Cmax del 29% y del 56% en comparación con los comprimidos cuando se liberan gránulos de rivaroxabán en el intestino delgado proximal. A partir de entonces, la exposición disminuye cuando se libera rivaroxabán en las porciones distales del intestino delgado o en el colon ascendente. Debe evitarse la administración de rivaroxabán distalmente al estómago, ya que esto puede resultar en una disminución de la absorción y la exposición asociada a rivaroxabán.

La biodisponibilidad (AUC y Cmax) fue comparable con 20 mg de rivaroxabán administrados por vía oral en forma de comprimidos triturados mezclados con puré de manzana o diluidos

en agua y administrados a través de una sonda gástrica seguida de una comida líquida, en comparación con un comprimido entero. Dado el perfil farmacocinético predecible y proporcional a la dosis de rivaroxabán, el valor de biodisponibilidad obtenido en este estudio es probablemente aplicable a dosis más bajas de rivaroxabán.

Distribución

En el cuerpo humano, la mayor parte de rivaroxabán (92-95%) se une a proteínas plasmáticas, cuyo principal componente de unión es la albúmina sérica. El volumen de distribución es promedio, el Vss es de aproximadamente 50 L.

Biotransformación y eliminación

Aproximadamente 2/3 de la dosis ingerida de rivaroxabán sufre degradación metabólica y posteriormente se excreta en partes iguales en la orina y las heces. El tercio restante de la dosis se excreta sin cambios por excreción renal directa, principalmente por secreción renal activa.

El rivaroxabán es metabolizado por las isoenzimas CYP3A4, CYP2J2, así como por mecanismos independientes del sistema del citocromo P450. La degradación oxidativa del grupo morfolina y la hidrólisis de los grupos amida son los principales sitios de biotransformación. Según los datos *in vitro*, el rivaroxabán es un sustrato para las proteínas transportadoras P-gp (glicoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama).

El rivaroxabán inalterado es el compuesto más importante en el plasma humano, no se han detectado metabolitos circulantes significativos o activos en el plasma. El rivaroxabán, que tiene un aclaramiento sistémico de aproximadamente 10 L/h, puede clasificarse como una sustancia farmacéutica con un bajo nivel de aclaramiento. Cuando el rivaroxabán se elimina del plasma, la vida media de eliminación terminal es de 5 a 9 horas en pacientes jóvenes y de 11 a 13 horas en pacientes de edad avanzada.

Propiedades farmacocinéticas en grupos de pacientes seleccionados

Sexo

En hombres y mujeres, no se encontraron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética.

Edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada, las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán son más altas que en los pacientes más jóvenes, con un AUC medio aproximadamente 1,5 veces mayor que en los pacientes más jóvenes, debido principalmente a la reducción (aparente) del aclaramiento total y renal. No es necesario ajustar la dosis.

Peso corporal

Demasiado poco o demasiado peso corporal (menos de 50 kg y más de 120 kg) tiene solo un ligero efecto sobre las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (la diferencia es inferior al 25%). No es necesario ajustar la dosis.

Diferencias étnicas

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética y la farmacodinamia en pacientes de etnia caucásica, afroamericana, hispana, japonesa o china.

Insuficiencia hepática

En pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), la farmacocinética de rivaroxabán difirió solo ligeramente (en promedio, se observó un aumento de 1,2 veces en el AUC de rivaroxabán) de los parámetros correspondientes en el grupo control de sujetos sanos. No hubo diferencias significativas en las propiedades farmacodinámicas entre los grupos. En los pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), el AUC medio de rivaroxabán fue significativamente mayor (2,3 veces) que en voluntarios sanos. El AUC para la fracción no consolidada fue 2,6 veces mayor. En estos pacientes, la excreción renal de rivaroxabán también se redujo, de manera similar a los pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática grave.

La supresión de la actividad del factor Xa fue 2,6 veces mayor en los pacientes con insuficiencia hepática moderada que en los voluntarios sanos. El tiempo de protrombina también fue 2,1 veces mayor que en voluntarios sanos. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada fueron más sensibles al rivaroxabán, lo que es consecuencia de una

mayor relación entre los efectos farmacodinámicos y los parámetros farmacocinéticos, especialmente entre la concentración y el TP.
El rivaroxabán está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía que conlleva un riesgo de hemorragia clínicamente relevante, incluidos los pacientes con cirrosis hepática (Child-Pugh Clase B y C).
Insuficiencia renal
Hubo un aumento en la exposición a rivaroxabán, que se correlacionó con una disminución de la función renal, medida por el aclaramiento de creatinina (CK). Los pacientes con insuficiencia renal leve (CC 80-50 ml/min), moderada (CC 30-49 ml/min) o grave (CC 15-29 ml/min) presentaron aumentos de 1,4, 1,5 y 1,6 veces en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (AUC), respectivamente, en comparación con los voluntarios sanos. El correspondiente aumento de los efectos farmacodinámicos fue más pronunciado. En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, la supresión total de la actividad del factor Xa aumentó 1,5, 1,9 y 2 veces, en comparación con los voluntarios sanos; con un aumento correspondiente de la PT en 1,3, 2,2 y 2,4 veces. No hay datos sobre el uso de rivaroxabán en pacientes con CC <15 ml/min.
Debido a la importante unión a proteínas plasmáticas, se cree que rivaroxabán no se eliminará en hemodiálisis.
No se recomienda administrar rivaroxabán a pacientes con CC <15 ml/min. Rivaroxabán debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (CC 15-29 ml/min) debido a un mayor riesgo de hemorragia y trombosis debido a la enfermedad subyacente.
En los pacientes que tomaban 20 mg de rivaroxabán una vez al día para el tratamiento de la TVP aguda, las concentraciones medias geométricas (intervalo de predicción del 90%) a las 2-4 horas y aproximadamente 24 horas después de la dosis (que aproximan las concentraciones máxima y mínima calculadas entre dosis) fueron de 215 (22-535) y 32 (6-239) µg/L, respectivamente.
Relación entre farmacocinética y farmacodinamia
Se evaluó la relación farmacocinética/farmacodinámica entre la concentración plasmática de rivaroxabán y varios criterios de valoración farmacodinámicos (factor Xa, PT, aPTT, inhibición de Heptest) tras la administración de una amplia gama de dosis (5-30 mg dos veces al día). La relación entre la concentración de rivaroxabán y la actividad del factor Xa se describe mejor mediante el modelo Emax. Para PI, el modelo de intercepción lineal tiende a describir mejor los datos. Dependiendo de los diferentes reactivos utilizados para determinar el SW, la inclinación varió considerablemente. Cuando se utilizó neoplastina, el TP basal fue de aproximadamente 13 segundos y la inclinación fue de aproximadamente 3-4 segundos/(100 µg/L). Los resultados de los análisis farmacocinéticos/farmacodinámicos en las Fases II y III fueron consistentes con los establecidos en sujetos sanos.
Niñez
No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

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

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 26 de mayo de 2025.