▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xarelto 2,5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 2,5 mg de rivaroxaban.

Excipiente con efecto conocido:
Cada comprimido recubierto con película contiene 33,92 mg de lactosa (como monohidrato), ver sección 4.4.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos de color amarillo pálido, redondos y biconvexos (6 mm de diámetro y 9 mm de radio de curvatura), con la cruz de BAYER en una cara, y "2.5" y un triángulo en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Xarelto, administrado en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) solo, o con AAS más clopidogrel o ticlopidina, está indicado en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardiacos elevados (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología
La dosis recomendada es de 2,5 mg dos veces al día.

Los pacientes deben tomar también una dosis diaria de 75 - 100 mg de AAS, o una dosis diaria de 75 - 100 mg de AAS más una dosis diaria de 75 mg de clopidogrel o una dosis diaria estándar de ticlopidina.

El tratamiento deberá ser evaluado de forma regular en cada paciente, valorando el riesgo de eventos isquémicos frente al riesgo de hemorragia. La duración del tratamiento más allá de los 12 meses debe evaluarse individualmente en cada caso, ya que la experiencia hasta los 24 meses es limitada (ver sección 5.1).

El tratamiento con Xarelto debe iniciarse lo antes posible tras la estabilización del acontecimiento de SCA (incluyendo los procedimientos de revascularización), a partir de las 24 horas siguientes a la admisión en el hospital y cuando se interrumpiría normalmente la terapia anticoagulante por vía parenteral.

Si se olvida una dosis, el paciente debe continuar con la dosis siguiente en el momento programado. La dosis no debe duplicarse para compensar una dosis olvidada.

Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a Xarelto
Al cambiar el tratamiento con AVK a Xarelto, los valores de INR (International Normalized Ratio) del paciente estarán falsamente elevados después de la toma de Xarelto. El INR no es un parámetro válido para medir la actividad anticoagulante de Xarelto, por lo que no debe utilizarse (ver sección 4.5).

Cambio de tratamiento con Xarelto a antagonistas de la vitamina K (AVK)
Existe la posibilidad de una incorrecta anticoagulación durante la transición de Xarelto a AVK. Debe garantizarse una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe señalarse que Xarelto puede contribuir a un aumento del INR.
En los pacientes que cambien de Xarelto a AVK, estos tratamientos deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea ≥ 2,0. Durante los dos primeros días del periodo de cambio se utilizará la dosis inicial estándar de AVK, que se ajustará posteriormente en función de los resultados del INR. Mientras los pacientes estén bajo tratamiento con Xarelto y AVK, el INR puede determinarse a partir de las 24 horas que siguen a la dosis de Xarelto y antes de la siguiente dosis. Una vez interrumpido el tratamiento con Xarelto, el INR puede determinarse con fiabilidad pasadas 24 horas de la última dosis (ver secciones 4.5 y 5.2).

Cambio de tratamiento con anticoagulante parenteral a Xarelto
Los pacientes que están recibiendo un anticoagulante por vía parenteral, deben interrumpir el tratamiento anticoagulante por vía parenteral e iniciar el tratamiento con Xarelto de 0 a 2 horas antes de la siguiente administración programada del medicamento por vía parenteral (p. ej., heparina de bajo peso molecular). En el caso de un anticoagulante parenteral administrado por perfusión continua (p. ej., heparina no fraccionada intravenosa) Xarelto deberá administrarse en el momento de la suspensión del anticoagulante parenteral.

Cambio de tratamiento con Xarelto a anticoagulante parenteral
La primera dosis de anticoagulante parenteral debe administrarse en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de Xarelto.

Poblaciones especiales
Insuficiencia renal
Los escasos datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban aumentan significativamente. Por lo tanto, Xarelto se debe usar con precaución en estos pacientes. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min (ver secciones 4.4 y 5.2).
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min) o insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) (ver sección 5.2).

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

Pacientes de edad avanzada
No se requiere ajuste de dosis (ver secciones 4.4 y 5.2).

Peso corporal
No se requiere ajuste de dosis (ver secciones 4.4 y 5.2).

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

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Xarelto en niños menores de 18 años.

Forma de administración
Vía oral.
Xarelto puede tomarse con o sin alimentos (ver secciones 4.5 y 5.2).

Para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, el comprimido de Xarelto puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral.
El comprimido triturado también se puede administrar a través de sonda gástrica una vez se haya confirmado la colocación correcta de la sonda. El comprimido triturado se administrará diluido con una pequeña cantidad de agua a través de la sonda gástrica, procediendo seguidamente a un lavado adicional de la sonda con agua (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hemorragia activa clínicamente significativa.

Lesión o enfermedad, si se considera que tiene un riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.

Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej., heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatran etexilato, apixaban, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante (ver sección 4.2) o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto (ver sección 4.5).

Tratamiento concomitante del SCA con tratamiento antiagregante en pacientes que han sufrido un ictus o un ataque isquémico transitorio (AIT) previos (ver sección 4.4).

Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C (ver sección 5.2).

Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se ha estudiado la eficacia y seguridad de Xarelto en combinación con los medicamentos antiagregantes ácido acetilsalicílico (AAS) y clopidogrel/ticlopidina. No se ha estudiado el tratamiento en combinación con otros medicamentos antiagregantes, como por ejemplo, prasugrel o ticagrelor, por lo que no se recomienda este tipo de combinaciones.

Durante todo el periodo de tratamiento se recomienda una estrecha monitorización clínica del paciente, siguiendo la práctica habitual de anticoagulación.

Riesgo de hemorragia
Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman Xarelto deben ser observados cuidadosamente para detectar cualquier signo de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en

condiciones que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de Xarelto debe interrumpirse si se produce una hemorragia grave.

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de las mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, génito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes tratados con rivaroxaban a largo plazo además del tratamiento antiagregante único o doble. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina/ hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se explica a continuación, presentan un mayor riesgo de hemorragia. Por lo tanto, el uso de Xarelto en combinación con la terapia doble antiagregante en pacientes con riesgo aumentado de sangrado conocido debe ser valorado frente al beneficio en cuanto a la prevención de eventos aterotrombóticos. Además, en estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y de anemia después del inicio del tratamiento (ver sección 4.8).
Cualquier disminución inexplicada de la hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.

Aunque el tratamiento con rivaroxaban no requiere una monitorización rutinaria de la exposición, la determinación de los niveles de rivaroxaban mediante un ensayo anti-factor Xa cuantitativo calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales, en las que el conocimiento de la exposición a rivaroxaban puede ayudar en la toma de decisiones clínicas, como por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia (ver secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban pueden aumentar de forma significativa (en promedio, 1,6 veces), lo que conllevaría un aumento del riesgo de hemorragia. Xarelto debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min. No se recomienda el uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min (ver secciones 4.2 y 5.2).
En los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 – 49 ml/min) que reciban concomitantemente otros medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban, Xarelto se debe utilizar con precaución (ver sección 4.5).

Interacción con otros medicamentos
No se recomienda el uso de Xarelto en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir). Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp y por lo tanto pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban hasta un nivel clínicamente relevante (en promedio, 2,6 veces), lo que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia (ver sección 4.5).

Se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico (AAS) e inhibidores de la agregación plaquetaria o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Para los pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa deberá considerarse un tratamiento profiláctico adecuado (ver sección 4.5).
Después de un síndrome coronario agudo, los pacientes en tratamiento con Xarelto y AAS o Xarelto y AAS más clopidogrel/ticlopidina sólo deben recibir tratamiento concomitante con AINEs si el beneficio supera el riesgo de hemorragia.

Otros factores de riesgo hemorrágico
Rivaroxaban, al igual que otros agentes antitrombóticos, no está recomendado en pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia, tales como:

- trastornos de la coagulación, congénitos o adquiridos

- hipertensión arterial grave no controlada
- otra enfermedad gastrointestinal sin úlcera activa que pueda producir complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico)
- retinopatía vascular
- bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar

Se debe utilizar con precaución en pacientes con SCA:
- mayores de 75 años, si se administra con AAS solo, o bien con AAS más clopidogrel o ticlopidina.
- con peso corporal bajo (< 60 kg), si se administra con AAS solo, o bien con AAS más clopidogrel o ticlopidina.

Pacientes con prótesis valvulares
No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Xarelto en pacientes con prótesis valvulares cardiacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Xarelto proporciona una anticoagulación adecuada en esta población. No se recomienda el tratamiento con Xarelto en estos pacientes.

Pacientes con ictus o AIT previos
Xarelto 2,5 mg está contraindicado para el tratamiento del SCA en pacientes con un ictus o AIT previos (ver sección 4.3). Se han estudiado pocos pacientes con SCA y un ictus o AIT previos, pero los escasos datos de eficacia disponibles indican que estos pacientes no se benefician del tratamiento

Anestesia espinal/epidural o punción lumbar
Cuando se aplica anestesia neuraxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos eventos puede estar aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o espinal traumática o repetida. Se debe controlar con frecuencia la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, será necesario un diagnóstico y tratamiento urgente. Antes de la intervención neuraxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir medicamentos anticoagulantes para la tromboprofilaxis. No se dispone de experiencia clínica sobre el uso de 2,5 mg con AAS solo o con AAS más clopidogrel o ticlopidina en estas situaciones.
Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de rivaroxaban y anestesia neuraxial (epidural/espinal) o punción espinal se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxaban. La colocación o extracción de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante de rivaroxaban es bajo (ver sección 5.2). Sin embargo, se desconoce el momento exacto en el que se alcanza un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente.
Se deben dejar de administrar los inhibidores de la agregación plaquetaria, siguiendo las indicaciones en la correspondiente Ficha Técnica.

Recomendaciones posológicas antes y después de procedimientos invasivos y de intervenciones quirúrgicas
Si es necesario realizar un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, se interrumpirá la administración de Xarelto 2,5 mg por lo menos 12 horas antes de la intervención, si es posible y basándose en el criterio clínico del médico. Si un paciente va a someterse a cirugía electiva y no se desea un efecto antiagregante, se interrumpirá la administración de los inhibidores de la agregación plaquetaria siguiendo las instrucciones de la ficha técnica de cada medicamento.
Si la intervención no puede retrasarse, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención.

Se debe reiniciar lo antes posible la administración de Xarelto después del procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada, una vez confirmado por el médico que trata al paciente (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada
La edad avanzada puede aumentar el riesgo de hemorragia (ver sección 5.2).

Reacciones dermatológicas
Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson/Necrolisis Epidérmica Tóxica, asociadas con el uso de rivaroxaban durante la farmacovigilancia poscomercialización (ver sección 4.8). Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento: la aparición de la reacción ocurre en la mayoría de los casos durante las primeras semanas de tratamiento. Se debe interrumpir el tratamiento con rivaroxaban a la primera aparición de erupción cutánea grave (p.ej., extensa, intensa y/o con ampollas), o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones en las mucosas.

Información acerca de los excipientes
Xarelto contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp
La administración concomitante de rivaroxaban con ketoconazol (400 mg una vez al día) o ritonavir (600 mg dos veces al día) produjo un aumento de 2,6 veces / 2,5 veces del AUC media de rivaroxaban, y un aumento de 1,7 veces / 1,6 veces de la C_{max} media de rivaroxaban, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos, lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Xarelto en pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol o con inhibidores de la proteasa del VIH. Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (ver sección 4.4).

Las sustancias activas que inhiben intensamente sólo una de las vías de eliminación de rivaroxaban, el CYP3A4 o la P-gp, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban en menor grado. La claritromicina (500 mg dos veces al día), por ejemplo, considerada un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la P-gp, produjo un aumento de 1,5 veces del AUC media de rivaroxaban y un aumento de 1,4 veces de la C_{max}. Este aumento no se considera clínicamente relevante. (Pacientes con insuficiencia renal: ver sección 4.4).

La eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces del AUC y de la C_{max} medias de rivaroxaban. Este aumento no se considera clínicamente relevante.
En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1,8 veces el AUC media de rivaroxaban y de 1,6 veces en la C_{max}, comparado con sujetos con la función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2.0 veces en el AUC media de rivaroxaban y 1,6 veces en la C_{max}, comparado con sujetos con la función renal normal. El efecto de la eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal (ver sección 4.4).

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4, produjo un aumento de 1,4 veces del AUC media de rivaroxaban y un aumento de 1,3 veces de la C_{max} media. Este aumento no se consideró clínicamente relevante. (Pacientes con insuficiencia renal: ver sección 4.4).

Dada la escasa información clínica disponible con dronedarona, se debe evitar la administración concomitante con rivaroxaban.

Anticoagulantes
Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con rivaroxaban (dosis única de 10 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de rivaroxaban.
Debido al aumento del riesgo de hemorragia, se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante (ver secciones 4.3 y 4.4).

AINEs e inhibidores de la agregación plaquetaria
No se observó una prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de rivaroxaban (15 mg) y 500 mg de naproxeno. No obstante, algunas personas pueden tener una respuesta farmacodinámica más pronunciada.
No se observó ninguna interacción farmacocinética ni farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxaban concomitantemente con 500 mg de ácido acetilsalicílico.
El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró ninguna interacción farmacocinética con rivaroxaban (15 mg); sin embargo, se observó un aumento del tiempo de sangrado en un subgrupo de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, las concentraciones de P-selectina o de los receptores GPIIb/IIIa.
Se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que estos medicamentos aumentan, de por sí, el riesgo de hemorragia (ver sección 4.4).

INSRS e IRSN
Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de hemorragia en caso de uso concomitante con INSR o IRSN debido a su efecto notificado en las plaquetas. Cuando se usaron concomitantemente en el programa clínico de rivoroxaban, en todos los grupos de tratamiento se observaron tasas numéricamente más altas de hemorragia mayor o no mayor, clínicamente relevantes.

Warfarina
Los cambios de tratamiento con warfarina (INR de 2,0 a 3,0), un antagonista de la vitamina K, a rivaroxaban (20 mg) o de rivaroxaban (20 mg) a warfarina (INR de 2,0 a 3,0) aumentaron el tiempo de protrombina/INR (Neoplastin) de forma importante (pueden observarse valores individuales del INR de hasta 12), mientras que los efectos sobre el TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena (PTE) fueron aditivos.
Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de rivaroxaban durante el periodo de cambio de tratamiento, puede utilizarse la actividad anti-factor Xa, PiCT y Heptest, ya que la warfarina no afecta a estas pruebas. Al cuarto día tras la última dosis de warfarina, todas las pruebas (incluyendo TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y PTE) reflejaron únicamente el efecto de rivaroxaban.
Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de warfarina durante el periodo de cambio de tratamiento, se puede usar la determinación del INR en la C_{trough} de rivaroxaban (24 horas después de su anterior administración), ya que rivaroxaban afecta mínimamente a esta prueba en este punto.
No se observó ninguna interacción farmacocinética entre warfarina y rivaroxaban.

Inductores del CYP3A4
La administración concomitante de rivaroxaban con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, produjo una disminución aproximada del 50% del AUC media de rivaroxaban, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de rivaroxaban con otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxaban. Por tanto, la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 deberá evitarse a menos que el paciente esté estrechamente monitorizado para detectar signos o síntomas de trombosis.

Otros tratamientos concomitantes
No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxaban concomitantemente con midazolam (sustrato del CYP3A4),

digoxina (sustrato de la P-gp), atorvastatina (sustrato del CYP3A4 y de la P-gp) u omeprazol (inhibidor de la bomba de protones). Rivaroxaban no inhibe ni induce ninguna isoforma mayor del CYP, como el CYP3A4.
No se observó interacción clínicamente relevante con la toma de alimentos (ver sección 4.2).

Parámetros de laboratorio
Los parámetros de la coagulación (p. ej. TP, TTPa, HepTest) se ven afectados de la forma esperada debido al mecanismo de acción de rivaroxaban (ver sección 5.1).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Xarelto en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Debido a la posible toxicidad reproductiva, riesgo intrínseco de hemorragia y la evidencia de que rivaroxaban atraviesa la barrera placentaria, Xarelto está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).
Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con rivaroxaban.

Lactancia
No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Xarelto en mujeres en período de lactancia. Los datos en animales indican que rivaroxaban se excreta en la leche materna. Por lo tanto, Xarelto está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o bien interrumpir/suspender el tratamiento.

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Se ha evaluado la seguridad de rivaroxaban en doce ensayos clínicos de fase III, que incluyeron 34.859 pacientes expuestos a rivaroxaban (ver la tabla 1).

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

Indicación	Número de pacientes *	Dosis total diaria	Duración máxima del tratamiento
Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6.097	10 mg	39 días
Prevención de tromboembolismo venoso en pacientes encamados	3.997	10 mg	39 días
Tratamiento de TVP, EP y prevención de las recurrencias de TVP y EP	6.790	Días 1 a 21: 30 mg Día 22 en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7.750	20 mg	41 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han padecido un síndrome coronario agudo (SCA)	10.225	5 mg ó 10 mg respectivamente, co-administrada con AAS o bien con AAS más clopidogrel o ticlopidina	31 meses

*Pacientes expuestos por lo menos a una dosis de rivaroxaban.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron rivaroxaban fueron hemorragias (ver sección 4.4. y ”Descripción de las reacciones adversas seleccionadas” más adelante) (Tabla 2). Las hemorragias notificadas con mayor frecuencia (≥ 4%) fueron epistaxis (5,8%) y la hemorragia del tracto gastrointestinal (4,1%).
En total, se notificó la aparición de eventos adversos en aproximadamente un 65% de los pacientes expuestos por lo menos a una dosis de rivaroxaban. Aproximadamente el 21% de los pacientes sufrieron eventos adversos que se consideran relacionados con el tratamiento, según la evaluación de los investigadores.

Tabla 2: Tasas de acontecimientos de hemorragia y anemia en los pacientes expuestos a rivaroxaban en los estudios de fase III finalizados:

Indicación	Cualquier hemorragia	Anemia
Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.	6,8% de los pacientes	5,9% de los pacientes
Prevención del tromboembolismo venoso en pacientes enfermos médicamente	12,6% de los pacientes	2,1% de los pacientes
Tratamiento de TVP, EP y prevención de recurrencias	23% de los pacientes	1,6% de los pacientes
Prevención de ictus y de embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	28 por 100 pacientes-años	2,5 por 100 pacientes-años
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes después de un SCA	22 por 100 pacientes-años	1,4 por 100 pacientes-años

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

Las frecuencias se definen como:
muy frecuentes (≥ 1/10)
frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)
raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
muy raras (< 1/10.000)
no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Tabla 3: Todas las reacciones adversas observadas con el tratamiento y notificadas en los estudios de fase III

Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia (incl. respectivos parámetros de laboratorio)	Trombocitosis (incl. aumento del recuento de plaquetas)[A]		
Trastornos del sistema inmunológico			
	Reacción alérgica, dermatitis alérgica		
Trastornos del sistema nervioso			
Mareos, cefalea	Hemorragia cerebral e intracraneal, síncope		
Trastornos oculares			

Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)			
Trastornos cardiacos			
	Taquicardia		
Trastornos vasculares			
Hipotensión, hematoma			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis, hemoptisis			
Trastornos gastrointestinales			
Sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal), dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, náuseas, estreñimiento[A], diarrea, vómitos[A]	Sequedad de boca		
Trastornos hepatobiliares			
	Insuficiencia hepática	Ictericia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado), exantema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea	Urticaria		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor en las extremidades[A]	Hemartrosis	Hemorragia muscular	Síndrome compartimental secundario a una hemorragia
Trastornos renales y urinarios			
Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia[B]), insuficiencia renal (incl. aumento de creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre)[A]			Insuficiencia renal /insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente para causar hipoperfusión
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fiebre[A], edema periférico, disminución general de la fuerza y la energía (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar (incl. malestar general)	Edema localizado[A]	
Exploraciones complementarias			

Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
Aumento de las transaminasas	Aumento de la bilirrubina, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea[A], aumento de la LDH[A], aumento de la lipasa[A], aumento de la amilasa[A], aumento de la GGT[A]	Aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento concomitante de la ALT).	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Hemorragia después de una intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), contusión, secreción de la herida[A]		Pseudoaneurisma vascular[C]	

A: observado en la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla
B: observado en el tratamiento de la TVP, EP y prevención de sus recurrencias como muy frecuente en mujeres < 55 años.
C: observado como poco frecuente en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido un SCA (tras una intervención coronaria percutánea)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
Debido a su mecanismo de acción farmacológica, el uso de Xarelto puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, que puede dar lugar a una anemia post-hemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un posible desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia, la anemia o ambas (ver sección 4.9 Tratamiento de la hemorragia). En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxaban a largo plazo con respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un adecuado seguimiento clínico, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en ciertos grupos de pacientes, como por ejemplo, en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante que afecte a la hemostasia (ver Riesgo de hemorragia en la sección 4.4). El sangrado menstrual puede ser más intenso y/o prolongarse. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, cefalea o tumefacción inexplicada, disnea o shock de causa desconocida. En algunos casos, a consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de isquemia cardíaca, como dolor torácico o angina de pecho.
Se han notificado complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia intensa, como el síndrome compartimental o insuficiencia renal debida a hipoperfusión. Por lo tanto se debe tener en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

Observaciones post-comercialización
Tras la comercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas en asociación temporal con el uso de Xarelto. No se ha podido estimar la frecuencia de estas reacciones adversas.
Trastornos del sistema inmunológico: angioedema y edema alérgico. (En los ensayos de fase III agrupados, estos eventos fueron poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)).
Trastornos hepatobiliares: colestasis, hepatitis (incluyendo lesión hepatocelular). (En los ensayos de fase III agrupados, estos eventos fueron raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)).
Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia. (En los ensayos de fase III agrupados, estos eventos fueron poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson/Necrolisis Epidérmica Tóxica. (En los ensayos clínicos de fase III agrupados, estos eventos se estimaron como muy raros (<1/10.000)).

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 600 mg sin complicaciones hemorrágicas u otras reacciones adversas. Debido a la escasa absorción a dosis supraterapéuticas de 50 mg de rivaroxaban o superiores, se espera un efecto techo sin un aumento posterior de la exposición plasmática media.
No se dispone de un antídoto específico que antagonice el efecto farmacodinámico de rivaroxaban.
Se puede considerar el uso de carbono activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por rivaroxaban.

Tratamiento de la hemorragia
En caso de producirse una complicación hemorrágica en un paciente que recibe tratamiento con rivaroxaban, se deberá retrasar la siguiente administración de rivaroxaban o interrumpir el tratamiento si se considera conveniente. Rivaroxaban tiene una semivida de eliminación de entre 5 y 13 horas (ver sección 5.2). Las medidas terapéuticas deben individualizarse según la gravedad y la localización de la hemorragia. En caso necesario, podría aplicarse el tratamiento sintomático adecuado, como la compresión mecánica (por ejemplo en caso de epistaxis intensa), hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, reemplazo de fluidos y apoyo hemodinámico, hemoderivados (concentrado de hematíes o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o la coagulopatía asociadas) o plaquetas.
Si la hemorragia no se puede controlar con las medidas anteriores, debería plantearse la administración de un agente procoagulante específico para revertir el efecto, como el concentrado de complejo de protrombina (CCP), concentrado de complejo de protrombina activado (CCPA) o factor VIIa recombinante (r-FVIIa). Sin embargo, actualmente hay una experiencia clínica muy limitada con el uso de estos productos en pacientes que reciben rivaroxaban. La recomendación se basa también en datos no clínicos limitados. Deberá plantearse la readministración de factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría de la hemorragia. Dependiendo de la disponibilidad local, en caso de hemorragia mayor debe considerarse consultar a un experto en coagulación (ver sección 5.1).

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante de rivaroxaban. La experiencia con ácido tranexámico es limitada y no hay experiencia con ácido aminocaproico y aprotinina en pacientes tratados con rivaroxaban. No hay una justificación científica sobre la ventaja ni experiencia con el hemostático sistémico desmopresina en pacientes tratados con rivaroxaban. Debido a su elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que rivaroxaban sea dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores directos del factor Xa, código ATC: B01AF01

Mecanismo de acción
Rivaroxaban es un inhibidor directo del factor Xa altamente selectivo, con biodisponibilidad oral. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación de

la sangre, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos. Rivaroxaban no inhibe la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos sobre las plaquetas.

Efectos farmacodinámicos
En los seres humanos se ha observado una inhibición de la actividad del factor Xa dosis-dependiente. Rivaroxaban modifica el tiempo de protrombina (TP) de forma dosis-dependiente con una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas (el valor de r es igual a 0,98) si se emplea Neoplastin para el análisis. Otros reactivos proporcionarían unos resultados diferentes. La lectura del TP debe hacerse en segundos, porque el INR sólo se ha calibrado y validado en el caso de los cumarínicos y no puede utilizarse con ningún otro anticoagulante.
En un estudio de farmacología clínica en la reversión de la acción farmacodinámica de rivaroxaban en adultos sanos (n = 22), se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 UI/kg) de dos tipos diferentes de CCP, un CCP de 3 factores (factores II, IX y X) y un CCP de 4 factores (factores II, VII, IX y X). El CCP de 3 factores redujo los valores medios del TP (Neoplastina) en aproximadamente 1,0 segundos a los 30 minutos, en comparación con reducciones de, aproximadamente, 3,5 segundos observadas con el CCP de 4 factores. En cambio, el CCP de 3 factores tuvo un efecto global mayor y más rápido en la reversión de los cambios en la generación de trombina endógena que el CCP de 4 factores (ver sección 4.9).
El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) y el HepTest también están prolongados de forma dosis-dependiente; sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico de rivaroxaban. No es necesario monitorizar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento con rivaroxaban en la práctica clínica. Sin embargo, si está indicado clínicamente, se pueden medir los niveles de rivaroxaban mediante ensayos cuantitativos calibrados para la actividad anti-factor Xa (ver sección 5.2).

Eficacia clínica y seguridad
El programa clínico de rivaroxaban fue diseñado para demostrar su eficacia en la prevención de muerte de origen cardiovascular (CV), infarto de miocardio (IM) o ictus en pacientes con un SCA reciente (infarto de miocardio con elevación del segmento ST [IAMCEST], infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [IAMSEST] o angina inestable [AI]). En el ensayo pivotal doble ciego ATLAS ACS 2 TIMI 51, 15.526 pacientes fueron asignados aleatoriamente de forma 1:1:1 a uno de los tres grupos de tratamiento: Xarelto 2,5 mg por vía oral dos veces al día, 5 mg por vía oral dos veces al día o placebo dos veces al día, co-administrados con AAS solo o con AAS más una tienopiridina (clopidogrel o ticlopidina). Los pacientes con SCA de menos de 55 años debían tener diabetes mellitus o haber padecido un IM previo. El valor de la mediana del tiempo de tratamiento fue de 13 meses y la duración total del tratamiento fue de casi 3 años. El 93,2% de los pacientes recibieron tratamiento con AAS de forma concomitante más tratamiento con una tienopiridina y el 6,8% sólo AAS. Entre los pacientes que recibieron doble terapia antiagregante, el 98,8% recibieron clopidogrel, un 0,9% ticlopidina y el 0,3% restante prasugrel. Los pacientes recibieron la primera dosis de Xarelto en un mínimo de 24 horas y hasta 7 días (media 4,7 días) tras ser admitidos en el hospital, pero inmediatamente tras la estabilización del SCA, incluyendo los procedimientos de revascularización y una vez concluido el tratamiento anticoagulante por vía parenteral.

Tanto la pauta posológica de 2,5 mg dos veces al día como la de 5 mg dos veces al día de rivaroxaban fueron eficaces en la reducción adicional de la incidencia de eventos CV sobre el tratamiento antiagregante estándar de base. La pauta posológica de 2,5 mg dos veces al día redujo la mortalidad, y hay evidencia de que con la dosis más baja hubo menor riesgo de hemorragia, por lo que, rivaroxaban 2,5 mg dos veces al día, administrado conjuntamente con ácido acetilsalicílico (AAS) solo o con AAS más clopidogrel o ticlopidina se recomienda para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un SCA con elevación de los biomarcadores cardíacos.

En comparación con placebo, Xarelto redujo significativamente la variable primaria compuesta de muerte de origen cardiovascular, IM o ictus. El beneficio fue debido a la reducción de la muerte de origen CV y MI y se observó inmediatamente con un efecto de tratamiento constante durante todo el período de tratamiento (ver Tabla 4 y Figura 1). También la primera variable secundaria (muerte por cualquier causa, IM o ictus) se redujo significativamente. Un análisis retrospectivo adicional mostró una reducción nominalmente significativa en las tasas de incidencia de trombosis del stent en

comparación con placebo (ver Tabla 4). Las tasas de incidencia para la variable principal de seguridad (eventos de hemorragia mayor no-CABG TIMI) fueron superiores en los pacientes tratados con Xarelto en comparación con las de los pacientes que recibieron placebo (ver Tabla 6). Sin embargo, las tasas de incidencia estuvieron equilibradas entre Xarelto y placebo para los componentes de los eventos hemorrágicos fatales, hipotensión que requiere tratamiento con agentes inotrópicos por vía intravenosa e intervención quirúrgica para la hemorragia en curso.

En la Tabla 5 se muestran los resultados de eficacia en pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP). Los resultados de seguridad de este subgrupo de pacientes sometidos a ICP fueron comparables a los resultados generales de seguridad.

Los pacientes con biomarcadores elevados (troponina o CK-MB) sin antecedente previo de ictus/AIT constituyeron el 80% de la población de estudio. Los resultados en esta población de pacientes también coincidieron con los resultados generales de eficacia y seguridad.

Tabla 4: Resultados de eficacia del estudio de fase III ATLAS ACS 2 TIMI 51

Población del estudio	**Pacientes con síndrome coronario agudo reciente** [a)]	
Pauta de tratamiento	Xarelto 2,5 mg, dos veces al día, N=5.114 n (%) Cociente de riesgos (Hazard Ratio) (95 % CI) valor de p [b)]	Placebo N=5.113 n (%)
Muerte de origen cardiovascular, IM o ictus	313 (6,1 %) 0,84 (0,72, 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)
Muerte por todas las causas, IM o ictus	320 (6,3 %) 0,83 (0,72, 0,97) p = 0,016*	386 (7,5 %)
Muerte de origen cardiovascular	94 (1,8 %) 0,66 (0,51, 0,86) p = 0,002**	143 (2,8 %)
Muerte por todas las causas	103 (2,0 %) 0,68 (0,53, 0,87) p = 0,002**	153 (3,0 %)
IM	205 (4,0 %) 0,90 (0,75, 1,09) p = 0,270	229 (4,5 %)
Ictus	46 (0,9 %) 1,13 (0,74, 1,73) p = 0,562	41 (0,8 %)
Trombosis del stent	61 (1,2 %) 0,70 (0,51, 0,97) p = 0,033**	87 (1,7 %)

a) grupo de análisis por intención de tratar modificado (para trombosis del stent)
b) vs. placebo; valor de p Log-Rank
* estadísticamente superior
** nominalmente significativo

Tabla 5: Resultados de eficacia del estudio de fase III ATLAS ACS 2 TIMI 51 en pacientes sometidos a ICP

Población del estudio	**Pacientes con síndrome coronario agudo reciente sometidos a ICP** [a)]	
Pauta de tratamiento	Xarelto 2,5 mg, dos veces al día, N=3.114 n (%) Cociente de riesgos (Hazard Ratio) (95 % CI) valor de p [b)]	Placebo N=3.096 n (%)
Muerte de origen cardiovascular, IM o ictus	153 (4,9 %) 0,94 (0,75, 1,17) p = 0,572	165 (5,3 %)
Muerte de origen cardiovascular	24 (0,8 %) 0,54 (0,33, 0,89) p = 0,013**	45 (1,5 %)
Muerte por todas las causas	31 (1,0 %) 0,64 (0,41, 1,01) p = 0,053	49 (1,6 %)
IM	115 (3,7 %) 1,03 (0.79, 1,33) p = 0,829	113 (3,6 %)
Ictus	27 (0.9 %) 1,30 (0.74, 2.31) p = 0.360	21 (0,7 %)
Trombosis del stent	47 (1,5 %) 0,66 (0,46, 0,95) p = 0,026**	71 (2,3 %)

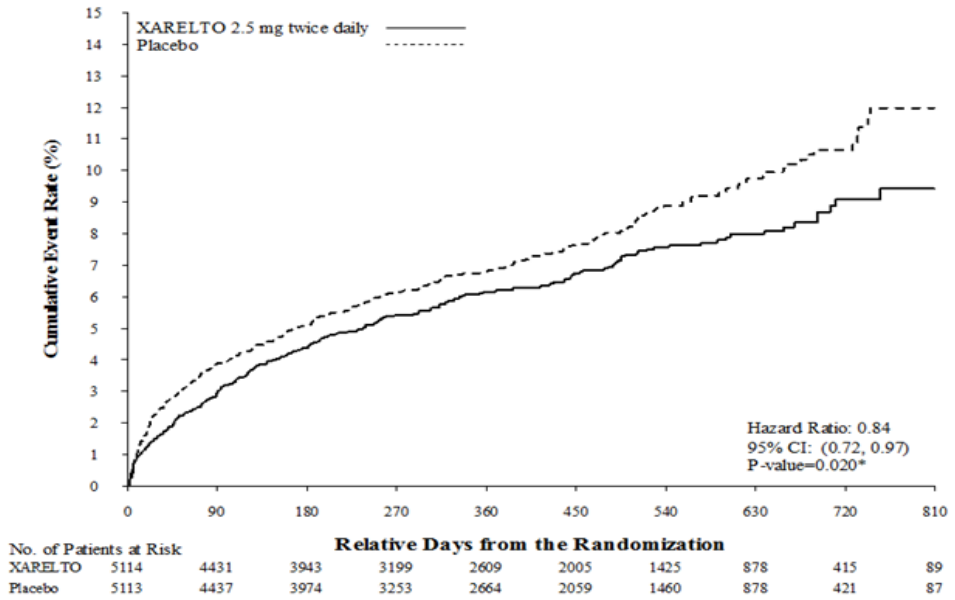
a) grupo de análisis por intención de tratar (para trombosis del stent)
b) vs. placebo; valor de p Log-Rank
** nominalmente significativo

Tabla 6: Resultados de seguridad del estudio de fase III ATLAS ACS 2 TIMI 51

Población del estudio	**Pacientes con síndrome coronario agudo reciente** [a)]	
Pauta de tratamiento	Xarelto 2,5 mg, dos veces al día, N=5.115 n (%) Cociente de riesgos (Hazard Ratio) (95 % CI) valor de p[b)]	Placebo N=5.125 n (%)
Hemorragia mayor no-CABG TIMI	65 (1,3 %) 3,46 (2,08, 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4 %)
Hemorragia fatal	6 (0,1 %) 0,67 (0,24, 1,89) p = 0,450	9 (0,2 %)
Hemorragia intracraneal sintomática	14 (0,3 %) 2,83 (1,02, 7,86) p = 0,037	5 (0,1 %)
Hipotensión que requiere tratamiento con agentes inotrópicos por vía intravenosa	3 (0,1 %)	3 (0.1 %)
Intervención quirúrgica del sangrado en curso	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
Transfusión de 4 o más unidades de sangre durante un periodo de 48 horas	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

a) población de seguridad, con tratamiento b) vs. placebo; valor de p Log-Rank
* estadísticamente significativo

Figura 1: Tiempo hasta la aparición de la primera variable de eficacia primaria (muerte de origen cardiovascular, IM o ictus)



Población pediátrica
La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Xarelto en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de eventos tromboembólicos. La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Xarelto en todos los grupos

de la población pediátrica en la prevención de eventos tromboembólicos (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Rivaroxaban se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (C_{max}) de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido.
La absorción oral de rivaroxaban es casi completa y su biodisponibilidad oral es elevada (80% al 100%) en el caso de la dosis del comprimido de 2,5 mg y de 10 mg, independientemente de las condiciones de ayuno o alimentación. La ingesta de alimentos con rivaroxaban (a la dosis de 2,5 mg o de 10 mg) no afecta al AUC ni a la C_{max}. Los comprimidos de 2,5 mg y de 10 mg de rivaroxaban pueden tomarse con o sin alimentos.
Rivaroxaban presenta una farmacocinética lineal hasta, aproximadamente, 15 mg administrados una vez al día. A dosis más altas, rivaroxaban muestra una absorción disminuida, con una reducción de la biodisponibilidad y de la tasa de absorción dosis-dependiente. Este efecto es más marcado en ayunas que después de la ingesta de alimentos. La variabilidad de la farmacocinética de rivaroxaban es moderada; con una variabilidad interindividual (CV %) entre el 30 y el 40%.
La absorción de rivaroxaban depende del sitio donde se libera en el tracto gastrointestinal. Se ha notificado una disminución del 29% y del 56% en el AUC y la C_{max}, en comparación con el comprimido, cuando rivaroxaban en forma de granulado se liberó en el intestino delgado proximal. La exposición se reduce aún más cuando rivaroxaban se libera en el intestino delgado distal o en el colon ascendente. Por lo tanto, debe evitarse la administración de rivaroxaban de forma distal al estómago, ya que esto puede dar lugar a una reducción de la absorción y la correspondiente exposición a rivaroxaban.
La biodisponibilidad (AUC y C_{max}) fue comparable para rivaroxaban 20 mg, administrado por vía oral como comprimido triturado y mezclado con puré de manzana o diluido con agua, administrado a través de una sonda gástrica y seguido de una comida líquida, en comparación con el comprimido entero. Dado el perfil farmacocinético predecible, proporcional a la dosis de rivaroxaban, los resultados de biodisponibilidad de este estudio son probablemente aplicables a dosis más bajas de rivaroxaban.

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

Biotransformación y eliminación
De la dosis administrada de rivaroxaban se metabolizan aproximadamente 2/3; después, la mitad se elimina por vía renal y la otra mitad por vía fecal. El 1/3 restante de la dosis administrada se excreta directamente por vía renal como principio activo no modificado en la orina, principalmente mediante secreción renal activa.
Rivaroxaban se metaboliza mediante el CYP3A4, el CYP2J2 y mecanismos independientes del CYP. Las principales vías de biotransformación son la degradación oxidativa de la porción de morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida. Según investigaciones *in vitro*, rivaroxaban es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glucoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama). Rivaroxaban en forma inalterada es el compuesto más abundante en el plasma humano sin presencia de metabolitos mayores o metabolitos activos circulantes. Con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 10 l/h, rivaroxaban puede clasificarse como una sustancia de bajo aclaramiento. Después de la administración por vía intravenosa de una dosis de 1 mg, la semivida de eliminación es de aproximadamente 4,5 horas. Después de la administración por vía oral, la eliminación se ve limitada por la tasa de absorción. En personas jóvenes, la eliminación de rivaroxaban del plasma se produce con una semivida de eliminación de 5 a 9 horas y en personas de edad avanzada, con una semivida de eliminación de 11 a 13 horas.

Poblaciones especiales

Sexo

No hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas entre hombres y mujeres.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada presentaron concentraciones plasmáticas mayores que los pacientes más jóvenes, con unos valores medios del AUC que fueron aproximadamente 1,5 veces superiores, principalmente debido a la disminución (aparente) del aclaramiento renal y total. No es necesario un ajuste de la dosis.

Peso corporal

Los valores extremos en el peso corporal (< 50 kg ó > 120 kg) tuvieron poco efecto en las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban (menos del 25%). No es necesario un ajuste de la dosis.

Origen étnico

No se observaron diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre los pacientes de raza blanca, afroamericanos, de origen latinoamericano, japonés o chino, en cuanto a las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas.

Insuficiencia hepática

Los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A), sólo presentaron cambios menores en la farmacocinética de rivaroxaban (aumento medio del AUC de 1,2 veces), lo que fue casi comparable al grupo control de voluntarios sanos. En los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el AUC media de rivaroxaban estuvo aumentada significativamente en 2,3 veces, en comparación con los voluntarios sanos. El AUC parcial aumentó 2,6 veces. Estos pacientes también mostraron una disminución de la eliminación renal de rivaroxaban, similar a los pacientes con insuficiencia renal moderada. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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

Xarelto está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluyendo pacientes cirróticos clasificados como Child Pugh B y C (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal

Se observó un aumento de la exposición a rivaroxaban correlacionado con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones del aclaramiento de creatinina. En sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 - 80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban (AUC) aumentaron 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente. Los aumentos correspondientes en los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados. En sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, la inhibición total de la actividad del factor Xa aumentó en un factor de 1,5, 1,9 y 2,0 respectivamente, en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP aumentó en factores de 1,3, 2,2 y 2,4, respectivamente. No hay datos en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

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

No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min. Xarelto debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min (ver sección 4.4).

Datos farmacocinéticos en pacientes

En los pacientes que recibieron rivaroxaban 2,5 mg dos veces al día para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con SCA, la concentración media geométrica (intervalo

de predicción del 90%) a las 2 - 4 h y a las 12 h aproximadamente después de la dosis (lo que representa aproximadamente las concentraciones máxima y mínima durante el intervalo entre dosis) fue de 47 (13 – 123) y de 9,2 (4,4 – 18) µg/l, respectivamente.

Relación farmacocinética/farmacodinámica
Se ha evaluado la relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) entre la concentración plasmática de rivaroxaban y varios criterios de valoración PD (inhibición del factor Xa, tiempo de protrombina (TP), TTPa, Heptest) después de la administración de un amplio rango de dosis (de 5 a 30 mg dos veces al día). La relación entre la concentración de rivaroxaban y la actividad del factor Xa se describió de manera óptima por un modelo E_{max}. En el caso del TP, por lo general, el modelo de intersección lineal describió mejor los datos. Dependiendo de los diferentes reactivos usados en el TP, la pendiente varió considerablemente. Con Neoplastin PT, el TP basal fue de aproximadamente 13 seg. y la pendiente fue de alrededor de 3 a 4 seg/(100 µg/l). Los resultados de los análisis de la relación PK/PD en las fases II y III fueron congruentes con los datos establecidos en los sujetos sanos.

Población pediátrica
No se ha determinado la seguridad y eficacia en niños y adolescentes hasta los 18 años.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad con dosis únicas, fototoxicidad, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva.
Los efectos observados en los estudios con dosis repetidas se debieron principalmente a la actividad farmacodinámica incrementada de rivaroxaban. En ratas se observó un aumento de las concentraciones plasmáticas de IgG e IgA a niveles de exposición clínicamente relevantes.
No se observó ningún efecto sobre la fertilidad en las ratas macho o hembra. Los estudios en animales han demostrado una toxicidad reproductiva relacionada con el modo de acción farmacológica de rivaroxaban (p. ej. complicaciones hemorrágicas). A concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes se observó toxicidad embriofetal (pérdida después de la implantación, retraso o adelanto de la osificación, varias manchas hepáticas de color claro) y un aumento de la incidencia de malformaciones frecuentes, así como cambios placentarios. En el estudio pre y postnatal en ratas, se observó una disminución de la viabilidad de las crías a dosis que fueron tóxicas para las madres.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Lactosa monohidrato
Hipromelosa
Laurilsulfato de sodio
Estearato de magnesio

Cubierta pelicular:
Macrogol 3350
Hipromelosa
Dióxido de titanio (E 171)
Óxido de hierro amarillo (E 172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de PP / lámina de aluminio, en envases de 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 ó 196 comprimidos recubiertos con película, o blisters precortados unidosis en envases de 10 x 1, 100 x 1 ó en envases múltiples que contienen 100 (10 estuches de 10 x 1) comprimidos recubiertos con película.
Blisters de PVC/PVDC/lámina de aluminio en cajas de 14 comprimidos recubiertos con película.
Frascos de HDPE con tapón de rosca de PP que contienen 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/472/025-035, EU/1/08/472/041, EU/1/08/472/046-047.

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

Fecha de la primera autorización: 30/septiembre/2008
Fecha de la última renovación: 22/mayo/2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2017

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.