

## FICHA TÉCNICA

### **Xenius®** Rivaroxaban Tableta recubierta

#### COMPOSICIÓN

Cada tableta recubierta de **Xenius®-10** contiene:

Rivaroxaban ..... 10 mg

Excipientes..... c.s.

Cada tableta recubierta de **Xenius®-15** contiene:

Rivaroxaban ..... 15 mg

Excipientes..... c.s.

Cada tableta recubierta de **Xenius®-20** contiene:

Rivaroxaban ..... 20 mg

Excipientes..... c.s.

#### INDICACIONES

- **Reducción del riesgo de accidente cerebrovascular y embolia sistémica en la fibrilación auricular no valvular**  
Xenius® está indicado para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular.  
Hay datos limitados sobre la efectividad relativa de rivaroxaban y warfarina para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular y embolia sistémica cuando la terapia con warfarina está bien controlada (ver Estudios clínicos).
- **Tratamiento de la trombosis venosa profunda**  
Xenius® está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP).
- **Tratamiento de la embolia pulmonar**  
Xenius® está indicado para el tratamiento de la embolia pulmonar (EP).
- **Reducción del riesgo de recurrencia de trombosis venosa profunda y / o embolia pulmonar**  
Xenius® está indicado para la reducción del riesgo de recurrencia de TVP y/o EP en pacientes con riesgo continuo de TVP recurrente y/o EP después de completar el tratamiento inicial que dura al menos 6 meses.
- **Profilaxis de la trombosis venosa profunda después de una cirugía de reemplazo de cadera o rodilla**  
Xenius® está indicado para la profilaxis de la TVP, que puede provocar EP en pacientes sometidos a una artroplastia de rodilla o cadera.
- **Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes con enfermedad aguda con riesgo de complicaciones tromboembólicas sin alto riesgo de hemorragia**  
Xenius® está indicado para la profilaxis de tromboembolismo venoso (TEV) y muerte relacionada con TEV durante la hospitalización y después del alta hospitalaria en pacientes adultos ingresados por una enfermedad médica aguda que tienen riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a movilidad restringida moderada o grave y otros factores de riesgo de TEV y sin alto riesgo de hemorragia (ver Advertencias y precauciones y Estudios clínicos)
- **Reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC)**

Xenius<sup>®</sup>, en combinación con aspirina, está indicado para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias.

- **Reducción del riesgo de episodios vasculares trombóticos importantes en pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP), incluidos los pacientes que han sufrido una revascularización de la extremidad inferior por EAP sintomática**  
Xenius<sup>®</sup>, en combinación con ácido acetilsalicílico, está indicado para reducir el riesgo de episodios vasculares trombóticos importantes (infarto de miocardio, ictus isquémico, isquemia aguda de miembros y amputación mayor de etiología vascular) en pacientes con EAP, incluidos los pacientes que se han sometido recientemente a un procedimiento de revascularización de las extremidades inferiores debido a una EAP sintomática.

## DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

### Dosis recomendada

Indicación	Consideraciones renales	Dosis	Comida / Horario
Reducción del riesgo de accidente cerebrovascular y embolia sistémica en la fibrilación auricular no valvular	Aclaramiento de creatinina (CrCl) > 50 mL/min	20 mg una vez al día	Tomar con la cena
	Aclaramiento de creatinina (CrCl) ≤ 50 mL/min‡	15 mg una vez al día	Tomar con la cena
Tratamiento de TVP y/o EP	Aclaramiento de creatinina (CrCl) ≥ 15 mL/min‡	15 mg dos veces al día Después de 21 días, haga la transición a: 20 mg una vez al día	Tomar ribaroxaban con alimentos, a la misma hora todos los días.
	Aclaramiento de creatinina (CrCl) < 15 mL/min	Evite su uso	
Reducción del riesgo de recurrencia de TVP y / o EP en pacientes con riesgo continuo de TVP y / o EP	Aclaramiento de creatinina (CrCl) ≥ 15 mL/min‡	10 mg una vez al día, después de al menos 6 meses de tratamiento anticoagulante estándar	Tomar con o sin comida
	Aclaramiento de creatinina (CrCl) < 15 mL/min	Evite su uso	
<b>Profilaxis de la Trombosis Venosa Profunda:</b>			
- Cirugía de reemplazo de cadera§	Aclaramiento de creatinina (CrCl) ≥ 15 mL/min‡	10 mg una vez al día durante 35 días, 6-10 horas después de la cirugía una vez establecida la hemostasia	Tomar con o sin comida
	Aclaramiento de creatinina (CrCl) < 15 mL/min	Evite su uso	
- Cirugía de reemplazo de rodilla§	Aclaramiento de creatinina (CrCl) ≥ 15 mL/min‡	10 mg una vez al día durante 12 días, 6-10 horas después de la cirugía una vez que se ha establecido la hemostasia	Tomar con o sin comida
	Aclaramiento de creatinina (CrCl) < 15 mL/min	Evite su uso	

<b>Profilaxis de la TEV en pacientes con enfermedad aguda con riesgo de complicaciones tromboembólicas sin alto riesgo de hemorragia</b>	Aclaramiento de creatinina (CrCl) $\geq$ 15 mL/min $\ddagger$	10 mg una vez al día, en el hospital y después del alta hospitalaria, por una duración total recomendada de 31 a 39 días	Tomar con o sin comida
	Aclaramiento de creatinina (CrCl) < 15 mL/min	Evite su uso	
<b>Reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte CV, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en la EAC</b>	No se necesita ajuste de dosis basado en el Aclaramiento de creatinina	2,5 mg dos veces al día, más aspirina (75-100 mg) una vez al día	Tomar con o sin comida
<b>Reducción del riesgo de eventos vasculares trombóticos importantes en la EAP, incluidos los pacientes después de la revascularización de la extremidad inferior debido a la EAP sintomática</b>	No se necesita ajuste de dosis basado en el Aclaramiento de creatinina	2,5 mg dos veces al día, más aspirina (75-100 mg) una vez al día.  Cuando comience la terapia después de un procedimiento exitoso de revascularización de la extremidad inferior, hágalo una vez que se haya establecido la hemostasia.	Tomar con o sin comida

\* Calcule el aclaramiento de creatinina (CrCl) según el peso real. (ver Advertencias y precauciones y Uso en poblaciones específicas).

† Consulte Farmacocinética.

‡ No se estudiaron pacientes con aclaramiento de creatinina (CrCl) <30 ml/min, pero se espera que la administración de Rivaroxaban tabletas produzca concentraciones séricas de rivaroxabán similares a las de los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a <50 ml/min) (ver Uso en Poblaciones específicas).

§ Ver Dosis y vía de administración.

Vía de administración: oral (Ver “Opciones de administración”).

### **Cambiar de medicamento a Xenius® y viceversa**

#### *Cambio de warfarina a Xenius®:*

Cuando cambie a un paciente de warfarina a Xenius®, suspenda la warfarina y comience a tomar Xenius® tan pronto como el índice internacional normalizado (INR) sea inferior a 3,0 para evitar períodos de anticoagulación inadecuada.

#### *Cambio de Xenius® a warfarina:*

No hay datos de ensayos clínicos disponibles para guiar a los pacientes en la conversión de Xenius® a warfarina. Xenius® afecta al INR, por lo que las mediciones del INR realizadas durante la coadministración con warfarina pueden no ser útiles para determinar la dosis apropiada de warfarina. Un enfoque es suspender Xenius® y comenzar tanto con un anticoagulante parenteral como con warfarina en el momento en que se hubiera tomado la siguiente dosis de Xenius®.

#### *Cambio de Xenius® a anticoagulantes distintos de warfarina:*

Para los pacientes que actualmente toman Xenius® y están en transición a un anticoagulante de inicio rápido, suspenda Xenius® y administre la primera dosis del otro anticoagulante (oral o parenteral) en el momento en que se habría administrado la siguiente dosis de Xenius® (ver Interacciones).

#### *Cambio de anticoagulantes distintos de warfarina a Xenius®:*

Para los pacientes que actualmente reciben un anticoagulante distinto de warfarina, inicie Xenius® de 0 a 2 horas antes de la siguiente administración nocturna programada del fármaco (p. Ej., Heparina de bajo peso molecular o anticoagulante oral sin warfarina) y omitir la administración del otro anticoagulante. Para la administración de heparina no fraccionada mediante perfusión continua, detenga la perfusión e inicie Xenius® al mismo tiempo.

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

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

### **Dosis olvidada**

- Para pacientes que reciben 15 mg dos veces al día: El paciente debe tomar Xenius® inmediatamente para asegurar la ingesta de 30 mg de Xenius® por día. Se pueden tomar dos tabletas recubiertas de 15 mg a la vez.
- Para pacientes que reciben 20 mg, 15 mg o 10 mg una vez al día: El paciente debe tomar la dosis olvidada de Xenius® inmediatamente. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar la dosis olvidada.

### **Opciones de administración**

Para los pacientes que no pueden tragar tabletas enteras, las tabletas de Xenius® (15 mg y 20 mg) pueden triturarse y mezclarse con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral. Después de la administración de una tableta triturada de Xenius® de 15 mg o 20 mg, la dosis debe ser seguida inmediatamente por la comida. No se requiere la administración con alimentos para las tabletas de 10 mg (ver Farmacocinética).

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

Después de confirmar la colocación gástrica de la sonda, las tabletas de Xenius® (15 mg y 20 mg) pueden triturarse y suspenderse en 50 ml de agua y administrarse mediante una sonda NG o sonda de alimentación gástrica. Dado que la absorción de rivaroxaban depende del sitio de liberación del fármaco, evite la administración de Xenius® distal al estómago, que puede resultar en una absorción reducida y, por lo tanto, en una exposición al fármaco reducida. Después de la administración de una tableta de Xenius® de 15 mg o 20 mg triturada, la dosis debe ser seguida inmediatamente por alimentación enteral. No se requiere alimentación enteral después de la administración de tabletas de 10 mg (ver Farmacocinética).

Las tabletas de Xenius® trituradas (15 mg y 20 mg) son estables en agua y en puré de manzana hasta por 4 horas. Un estudio de compatibilidad *in vitro* indicó que no hay absorción de rivaroxaban de una suspensión acuosa de una tableta recubierta Xenius® triturada a un tubo nasogástrico (NG) de PVC o silicona.

### **CONTRAINDICACIONES**

Xenius® está contraindicado en pacientes con:

- Sangrado patológico activo (ver Advertencias y precauciones)
- Reacción de hipersensibilidad grave a Xenius® (p. Ej., Reacciones anafilácticas) (ver Reacciones adversas)

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **Mayor riesgo de eventos tromboticos después de la interrupción prematura**

La interrupción prematura de cualquier anticoagulante oral, incluido Xenius®, en ausencia de una anticoagulación alternativa adecuada aumenta el riesgo de episodios tromboticos. Se observó una mayor tasa de accidente cerebrovascular durante la transición de rivaroxaban a warfarina en ensayos clínicos en pacientes con fibrilación auricular. Si se interrumpe el tratamiento con Xenius® por una razón que no sea hemorragia patológica o la finalización de un ciclo de terapia, considere la cobertura con otro anticoagulante (ver Dosis y vía de administración y Estudios clínicos).

### **Riesgo de sangrado**

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

Evalúe rápidamente cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre y considere la necesidad de reemplazo de sangre. Suspenda Xenius® en pacientes con hemorragia patológica activa. La vida media de eliminación terminal de rivaroxabán es de 5 a 9 horas en sujetos sanos de 20 a 45 años.

El uso concomitante de otros fármacos que alteran la hemostasia aumenta el riesgo de hemorragia. Estos incluyen aspirina, inhibidores de plaquetas P2Y12, terapia antiplaquetaria dual, otros agentes antitrombóticos, terapia fibrinolítica, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (ver Interacciones), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina.

El uso concomitante de fármacos que se conocen como inhibidores de la P-gp combinada e inhibidores potentes de CYP3A aumenta la exposición al rivaroxabán y puede aumentar el riesgo de hemorragia (ver Interacciones)

### **Riesgo de hemorragia en pacientes médicos gravemente enfermos con alto riesgo de hemorragia**

Los pacientes con enfermedades agudas con las siguientes afecciones tienen un mayor riesgo de hemorragia con el uso de rivaroxaban para la profilaxis primaria de TEV: antecedentes de bronquiectasias, cavitación pulmonar o hemorragia pulmonar, cáncer activo (es decir, que se someten a un tratamiento de cáncer agudo en el hospital), activa úlcera gastroduodenal en los tres meses previos al tratamiento, antecedentes de hemorragia en los tres meses previos al tratamiento o tratamiento antiagregante plaquetario dual. Xenius® no se usa para la profilaxis primaria de TEV en estos pacientes médicos hospitalizados con enfermedades agudas con alto riesgo de hemorragia.

### **Inversión del efecto anticoagulante**

Se encuentra disponible un agente para revertir la actividad anti-factor Xa de rivaroxaban. Debido a la alta unión a proteínas plasmáticas, el rivaroxabán no es dializable (ver Farmacocinética). No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten la actividad anticoagulante de rivaroxaban. Se puede considerar el uso de agentes procoagulantes de reversión, como concentrado de complejo de protrombina (PCC), concentrado de complejo de protrombina activado o factor VIIa recombinante, pero no se ha evaluado en estudios de eficacia y seguridad clínicas. No se recomienda la monitorización del efecto anticoagulante de rivaroxaban mediante una prueba de coagulación (PT, INR o aPTT) o actividad anti-factor Xa (FXa).

### **Anestesia espinal / epidural o punción**

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

Para reducir el riesgo potencial de hemorragia asociado con el uso simultáneo de rivaroxaban y anestesia/analgesia epidural o espinal o punción espinal, considere el perfil farmacocinético de rivaroxaban (ver Farmacocinética). La colocación o extracción de un catéter epidural o la punción lumbar se realiza mejor cuando el efecto anticoagulante de rivaroxaban es bajo; sin embargo, se desconoce el momento exacto para alcanzar un efecto anticoagulante suficientemente bajo en cada paciente.

No se debe retirar un catéter epidural o intratecal permanente antes de que hayan transcurrido al menos 2 vidas medias (es decir, 18 horas en pacientes jóvenes de 20 a 45 años y 26 horas en pacientes de edad avanzada de 60 a 76 años), después de la última administración de rivaroxaban (ver Farmacocinética). La siguiente dosis de rivaroxaban no debe administrarse

antes de las 6 horas posteriores a la extracción del catéter. Si se produce una punción traumática, retrase la administración de Xenius® durante 24 horas.

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

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

#### Fibrilación auricular no valvular

Evalúe periódicamente la función renal según esté clínicamente indicado (es decir, con mayor frecuencia en situaciones en las que la función renal puede disminuir) y ajuste la terapia en consecuencia (ver Dosis y vía administración). Considere ajustar la dosis o suspender Xenius® en pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda mientras toman Xenius® (ver Uso en poblaciones específicas).

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

En pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCl) <30 ml/min, la exposición a rivaroxaban y los efectos farmacodinámicos aumentan en comparación con pacientes con función renal normal. Hay datos clínicos limitados en pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCl) de 15 a <30 ml/min; por lo tanto, observe de cerca y evalúe rápidamente cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre en estos pacientes. No hay datos clínicos en pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCl) <15 ml/min (incluidos los pacientes en diálisis); por lo tanto, evite el uso de rivaroxaban en estos pacientes.

Suspenda rivaroxaban en pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda durante el tratamiento (ver Uso en poblaciones específicas).

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

En pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCl) <30 ml/min, la exposición a rivaroxaban y los efectos farmacodinámicos aumentan en comparación con pacientes con función renal normal. Hay datos clínicos limitados en pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCl) de 15 a <30 ml/min; por lo tanto, observe de cerca y evalúe rápidamente cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre en estos pacientes. No hay datos clínicos en pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCl) <15 ml/min (incluidos los pacientes en diálisis); por lo tanto, evite el uso de rivaroxaban en estos pacientes.

Suspenda Xenius® en pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda durante el tratamiento (ver Uso en poblaciones específicas).

#### Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes con enfermedad aguda con riesgo de complicaciones tromboembólicas sin alto riesgo de hemorragia

En pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCl) <30 ml/min, la exposición a rivaroxaban y los efectos farmacodinámicos aumentan en comparación con pacientes con función renal normal. Hay datos clínicos limitados en pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCl) de 15 a <30 ml/min; por lo tanto, observe de cerca y evalúe rápidamente cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre en estos pacientes. No hay datos clínicos en pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCl) <15 ml/min (incluidos los pacientes en diálisis); por lo tanto, evite el uso de rivaroxaban en estos pacientes.

Suspenda Xenius® en pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda durante el tratamiento (ver Uso en poblaciones específicas).

#### Uso en pacientes con insuficiencia hepática

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

Evite el uso de rivaroxaban en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C) o con cualquier enfermedad hepática asociada con la coagulopatía, ya que

la exposición al fármaco y el riesgo de hemorragia pueden aumentar (ver Uso en poblaciones específicas)

#### Uso con inhibidores o inductores potentes de P-gp y CYP3A

Evite el uso concomitante de rivaroxaban con inhibidores potentes de CYP3A y P-gp combinados conocidos (ver Interacciones).

Evite el uso concomitante de Xenius® con medicamentos que se conocen como inductores combinados de P-gp e inductores potentes de CYP3A (ver Interacciones).

#### Riesgo de hemorragia relacionada con el embarazo

En mujeres embarazadas, rivaroxaban debe usarse sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para la madre y el feto. No se ha estudiado la dosificación de rivaroxaban durante el embarazo. El efecto anticoagulante de rivaroxaban no se puede controlar con pruebas de laboratorio estándar. Evalúe rápidamente cualquier signo o síntoma que sugiera pérdida de sangre (por ejemplo, una disminución de la hemoglobina y/o hematocrito, hipotensión o sufrimiento fetal) (ver Advertencias y precauciones y Uso en poblaciones específicas)

#### Pacientes con prótesis valvulares cardíacas

Sobre la base del estudio GALILEO, no se recomienda el uso de rivaroxaban en pacientes que han tenido reemplazo valvular aórtico transcatheter (TAVR) porque los pacientes aleatorizados a rivaroxaban experimentaron tasas más altas de muerte y hemorragia en comparación con los aleatorizados a un régimen antiplaquetario. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de rivaroxaban en pacientes con otras válvulas cardíacas protésicas u otros procedimientos valvulares. No se recomienda el uso de rivaroxaban en pacientes con válvulas cardíacas protésicas.

#### TEP aguda en pacientes hemodinámicamente inestables o pacientes que requieren trombólisis o embolectomía pulmonar

No se recomienda el inicio de rivaroxaban en forma aguda como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que presentan inestabilidad hemodinámica o que pueden recibir trombólisis o embolectomía pulmonar.

#### Mayor riesgo de trombosis en pacientes con síndrome antifosfolípido triple positivo

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), incluido rivaroxaban, en pacientes con síndrome antifosfolípido triple positivo (SAF). Para los pacientes con SAF (especialmente aquellos que son triple positivo [positivo para anticoagulante lúpico, anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I]), el tratamiento con ACOD se ha asociado con mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes en comparación con la terapia con antagonistas de la vitamina K.

## **INTERACCIONES**

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

Rivaroxaban es un sustrato de CYP3A4/5, CYP2J2 y los transportadores G2 (ABCG2) del casete de unión a ATP y P-gp. La combinación de inhibidores potentes de la gp-P y del CYP3A aumenta la exposición a rivaroxaban y puede aumentar el riesgo de hemorragia. Los inductores combinados de P-gp y CYP3A potentes reducen la exposición a rivaroxaban y pueden aumentar el riesgo de episodios tromboembólicos.

### **Fármacos que inhiben las enzimas del citocromo P450 3A y los sistemas de transporte de fármacos**

#### Interacción con inhibidores combinados de P-gp e inhibidores potentes de CYP3A

Evite la administración concomitante de rivaroxaban con inhibidores potentes de CYP3A y P-gp combinados conocidos (p. Ej., Ketoconazol y ritonavir) (ver Advertencias y precauciones y Farmacocinética).

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

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

Rivaroxaban no debe usarse en pacientes con aclaramiento de creatinina (CrCl) de 15 a <80 ml/min que estén recibiendo inhibidores combinados de P-gp e inhibidores moderados de CYP3A (p. Ej., Eritromicina) a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial (ver Advertencias y precauciones y Farmacocinética).

### **Fármacos que inducen enzimas y sistemas de transporte de fármacos del citocromo P450 3A**

Evite el uso concomitante de rivaroxaban con medicamentos que son inductores combinados de P-gp e inductores potentes de CYP3A (p. Ej., Carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan) (ver Advertencias y precauciones y Farmacocinética).

### **Anticoagulantes y AINE / Aspirina**

La coadministración de enoxaparina, warfarina, aspirina, clopidogrel y el uso crónico de AINE puede aumentar el riesgo de hemorragia (ver Farmacocinética).

Evite el uso concomitante de rivaroxaban con otros anticoagulantes debido al aumento del riesgo de hemorragia a menos que el beneficio supere el riesgo. Evalúe rápidamente cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre si los pacientes reciben tratamiento concomitante con aspirina, otros inhibidores de la agregación plaquetaria o AINE (ver Advertencias y precauciones).

## **USO EN POBLACIONES ESPECIALES**

### **Embarazo**

#### Resumen de riesgo

Los limitados datos disponibles sobre rivaroxaban en mujeres embarazadas son insuficientes para informar un riesgo asociado al fármaco de resultados adversos del desarrollo. Use rivaroxaban con precaución en pacientes embarazadas debido a la posibilidad de hemorragia relacionada con el embarazo y/o parto de emergencia. El efecto anticoagulante de rivaroxaban no se puede controlar de forma fiable con pruebas de laboratorio estándar. Considere los beneficios y riesgos de rivaroxaban para la madre y los posibles riesgos para el feto al recetar rivaroxaban a una mujer embarazada (ver Advertencias y precauciones).

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

#### Consideraciones clínicas

##### *Riesgo materno y/o embrionario / fetal asociado a enfermedades*

El embarazo es un factor de riesgo de tromboembolismo venoso y ese riesgo aumenta en mujeres con trombofilias heredadas o adquiridas. Las mujeres embarazadas con enfermedad tromboembólica tienen un mayor riesgo de complicaciones maternas, incluida la preeclampsia. La enfermedad tromboembólica materna aumenta el riesgo de restricción del crecimiento intrauterino, desprendimiento de placenta y pérdida del embarazo temprano y tardío.

##### *Reacciones adversas fetales / neonatales*

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

##### *Trabajo de parto o parto*

Todas las pacientes que reciben anticoagulantes, incluidas las mujeres embarazadas, tienen riesgo de hemorragia y este riesgo puede aumentar durante el trabajo de parto o el parto (Advertencias y precauciones). El riesgo de hemorragia se debe sopesar con el riesgo de episodios trombóticos al considerar el uso de rivaroxaban en este contexto.

#### Datos

##### *Datos humanos*

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

#### Datos de animales

El rivaroxabán atraviesa la placenta en animales. El rivaroxabán aumentó la toxicidad fetal (aumento de las resorciones, disminución del número de fetos vivos y disminución del peso corporal del feto) cuando a conejas preñadas se les administraron dosis orales de  $\geq 10$  mg/kg de rivaroxabán durante el período de organogénesis. Esta dosis corresponde a aproximadamente 4 veces la exposición humana del fármaco libre, según las comparaciones del AUC a la dosis humana más alta recomendada de 20 mg/día. Los pesos corporales fetales disminuyeron cuando las ratas preñadas recibieron dosis orales de 120 mg/kg durante el período de organogénesis. Esta dosis corresponde a aproximadamente 14 veces la exposición humana al fármaco libre. En ratas, se produjo hemorragia materna peripartal y muerte materna y fetal con la dosis de rivaroxabán de 40 mg/kg (aproximadamente 6 veces la exposición humana máxima del fármaco libre a la dosis humana de 20 mg/día).

#### Lactancia

##### Resumen de riesgo

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

##### Datos

##### *Datos de animales*

Después de una única administración oral de 3 mg/kg de [ $^{14}$ C]-rivaroxaban radiactivo en ratas lactantes entre el día 8 y el 10 después del parto, se determinó la concentración de radiactividad total en muestras de leche recolectadas hasta 32 horas después de la dosis. La cantidad estimada de radioactividad excretada con la leche dentro de las 32 horas posteriores a la administración fue del 2,1% de la dosis materna.

#### Fertilidad:

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

El riesgo de hemorragia uterina clínicamente significativa, que potencialmente requiera intervenciones quirúrgicas ginecológicas, identificado con anticoagulantes orales, incluido rivaroxaban, debe evaluarse en mujeres con potencial reproductivo y aquellas con hemorragia uterina anormal.

#### Uso pediátrico

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

#### Uso geriátrico

Del número total de pacientes adultos en ensayos clínicos para las indicaciones aprobadas de rivaroxaban (N = 64,943 pacientes), el 64 por ciento tenía 65 años o más, y el 27 por ciento tenía 75 años o más. En los ensayos clínicos, la eficacia de rivaroxaban en personas de edad avanzada (65 años o más) fue similar a la observada en pacientes menores de 65 años. Las tasas de eventos trombóticos y hemorrágicos fueron más altas en estos pacientes de edad avanzada (ver Farmacocinética y Estudios clínicos)

#### Insuficiencia renal

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

### Fibrilación auricular no valvular

#### *Pacientes con enfermedad renal crónica que no reciben diálisis*

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

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

Los estudios de eficacia clínica y seguridad con rivaroxaban no inscribieron a pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) en diálisis. En pacientes con ESRD mantenidos en hemodiálisis intermitente, la administración de rivaroxaban 15 mg una vez al día dará como resultado concentraciones de rivaroxabán y actividad farmacodinámica similares a las observadas en el estudio ROCKET AF (ver Farmacodinamia y Farmacocinética). No se sabe si estas concentraciones conducirán a una reducción similar de ictus y riesgo de hemorragia en pacientes con ESRD en diálisis como se observó en ROCKET AF.

### Tratamiento de TVP y/o EP y reducción del riesgo de recurrencia de TVP y/o EP

En los ensayos EINSTEIN, los pacientes con valores de aclaramiento de creatinina (CrCl) <30 ml/min en el momento de la selección fueron excluidos de los estudios, pero se espera que la administración de rivaroxaban produzca concentraciones séricas de rivaroxabán similares a las de los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 a <50 mL/min) (ver Farmacocinética). Observe de cerca y evalúe rápidamente cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre en pacientes con aclaramiento de creatinina (CrCl) de 15 a <30 ml/min. Evite el uso de rivaroxaban en pacientes con aclaramiento de creatinina (CrCl) <15 ml/min.

### Profilaxis de la TVP después de una cirugía de reemplazo de cadera o rodilla

El análisis combinado de los estudios de eficacia clínica RECORD 1-3 no mostró un aumento en el riesgo de hemorragia para los pacientes con aclaramiento de creatinina (CrCl) de 30 a 50 ml/min e informó un posible aumento de tromboembolia venosa total en esta población. En los ensayos RECORD 1-3, los pacientes con valores de aclaramiento de creatinina (CrCl) <30 ml/min en la selección fueron excluidos de los estudios, pero se espera que la administración de rivaroxaban 10 mg una vez al día dé como resultado concentraciones séricas de rivaroxabán similares a las de los pacientes con insuficiencia renal moderada. deterioro (aclaramiento de creatinina de 30 a <50 ml/min) (ver Farmacocinética). Observe de cerca y evalúe rápidamente cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre en pacientes con aclaramiento de creatinina (CrCl) de 15 a <30 ml/min. Evite el uso de rivaroxaban en pacientes con aclaramiento de creatinina (CrCl) <15 ml/min.

### Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes con enfermedad aguda con riesgo de complicaciones tromboembólicas sin alto riesgo de hemorragia

Los pacientes con valores de aclaramiento de creatinina (CrCl) <30 ml/min en el momento del cribado fueron excluidos del estudio MAGELLAN. En pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCl) <30 ml/min, se espera que una dosis de rivaroxaban 10 mg una vez al día produzca concentraciones séricas de rivaroxabán similares a las de los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a <50 ml/min) (ver Farmacocinética). Observe de cerca y evalúe rápidamente cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre en pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCl) de 15 a <30 ml/min. Evite el uso de rivaroxaban en pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCl) <15 ml/min.

### Reducción del riesgo de eventos cardiovasculares importantes en pacientes con EAC y reducción del riesgo de eventos vasculares trombóticos importantes en pacientes con EAP, incluidos los pacientes después de una revascularización reciente de la extremidad inferior debido a EAP sintomática

#### *Pacientes con enfermedad renal crónica que no reciben diálisis*

Los pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCl) <15 ml/min en el momento de la selección fueron excluidos de COMPASS y VOYAGER, y se dispone de datos limitados para pacientes

con un aclaramiento de creatinina (CrCl) de 15 a 30 ml/min. En pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCl) <30 ml/min, se espera que una dosis de 2,5 mg de rivaroxaban dos veces al día produzca una exposición similar a la de los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a <50 ml/min) (ver Farmacocinética), cuyos resultados de eficacia y seguridad fueron similares a aquellos con función renal preservada.

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

No hay datos de resultados clínicos disponibles para el uso de rivaroxaban con aspirina en pacientes con ESRD en diálisis, ya que estos pacientes no estaban inscritos en COMPASS o VOYAGER. En pacientes con ESRD mantenidos en hemodiálisis intermitente, la administración de rivaroxaban 2,5 mg dos veces al día dará como resultado concentraciones de rivaroxabán y actividad farmacodinámica similares a las observadas en pacientes con insuficiencia renal moderada en el estudio COMPASS (ver Farmacodinamia y Farmacocinética). No se sabe si estas concentraciones conducirán a una reducción del riesgo CV y riesgo de hemorragia similar en pacientes con ESRD en diálisis como se observó en COMPASS.

#### **Deterioro hepático**

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

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

Evite el uso de rivaroxaban en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C) o con cualquier enfermedad hepática asociada con coagulopatía.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas también se analizan en otras secciones de la ficha técnica:

- Mayor riesgo de accidente cerebrovascular después de la interrupción de la fibrilación auricular no valvular (ver Advertencias y precauciones)
- Riesgo de hemorragia (ver Advertencias y precauciones)
- Hematoma espinal/epidural (ver Advertencias y precauciones)

#### **Experiencia en ensayos clínicos**

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Durante el desarrollo clínico para las indicaciones aprobadas, 34,947 pacientes fueron expuestos a rivaroxaban.

#### Hemorragia

Las reacciones adversas más comunes con rivaroxaban fueron complicaciones hemorrágicas (ver Advertencias y precauciones)

#### *Fibrilación auricular no valvular*

En el ensayo ROCKET AF, las reacciones adversas más frecuentes asociadas con la suspensión permanente del fármaco fueron los episodios hemorrágicos, con tasas de incidencia del 4,3% para rivaroxaban frente al 3,1% para la warfarina. La incidencia de interrupciones por eventos adversos no hemorrágicos fue similar en ambos grupos de tratamiento.

La siguiente tabla muestra el número de pacientes que experimentaron varios tipos de eventos hemorrágicos en el ensayo ROCKET AF.

Parámetro	Rivaroxaban N= 7111 N (%/año)	Warfarina N=7125 N (%/año)	Rivaroxaban vs Warfarina (95% CI)
Sangrado mayor †	395 (3.6)	386 (3.5)	1.04 (0.90, 1.20)
Hemorragia intracraneal (HIC) ‡	55 (0.5)	84 (0.7)	0.67 (0.47, 0.93)

Infarto hemorrágico§	36 (0.3)	58 (0.5)	0.63 (0.42, 0.96)
Otros ICH	19 (0.2)	26 (0.2)	0.74 (0.41, 1.34)
Gastrointestinal (GI) ¶	221 (2.0)	140 (1.2)	1.61 (1.30, 1.99)
Sangrado fatal#	27 (0.2)	55 (0.5)	0.50 (0.31, 0.79)
ICH	24 (0.2)	42 (0.4)	0.58 (0.35, 0.96)
No-intracraneal	3 (0.0)	13 (0.1)	0.23 (0.07, 0.82)

Abreviaturas: HR = Hazard Ratio, IC = Intervalo de confianza, CRNM = No mayor clínicamente relevante.

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

† Definido como hemorragia clínicamente manifiesta asociada con una disminución de la hemoglobina de  $\geq 2$  g/dL, una transfusión de  $\geq 2$  unidades de concentrado de glóbulos rojos o sangre completa, hemorragia en un sitio crítico o con un desenlace fatal.

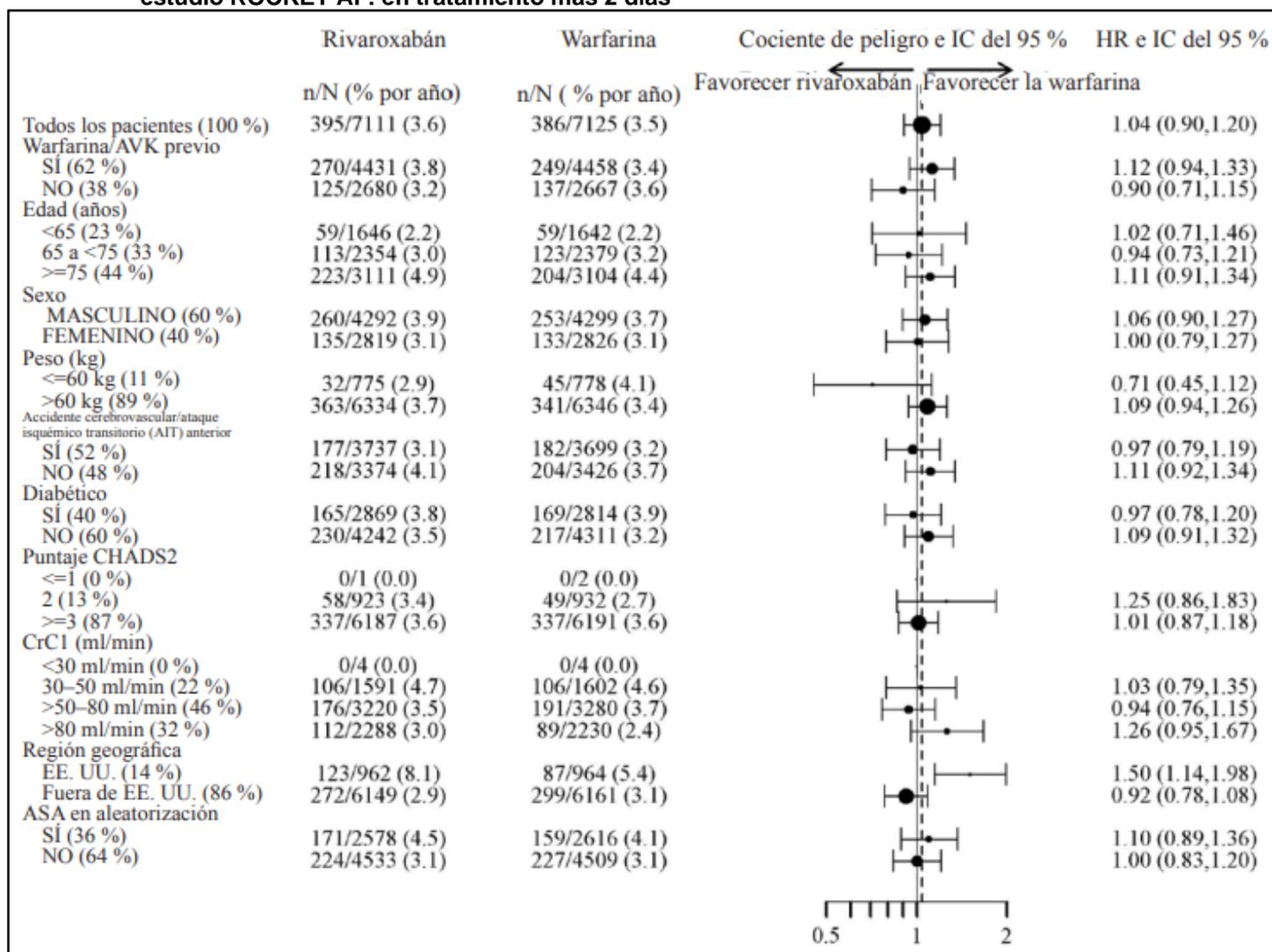
‡ Los episodios hemorrágicos intracraneales incluyeron hematoma intraparenquimatoso, intraventricular, subdural, subaracnoideo y / o epidural.

§ El accidente cerebrovascular hemorrágico en esta tabla se refiere específicamente al hematoma intraparenquimatoso y / o intraventricular no traumático en pacientes tratamiento más 2 días.

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

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

**Figura 1 - Riesgo de eventos hemorrágicos mayores según características iniciales en el estudio ROCKET AF: en tratamiento más 2 días**



Nota: En la figura anterior se presentan efectos en diversos subgrupos; todos son características iniciales y todos se especificaron previamente (la diabetes no se especificó previamente en el subgrupo, pero fue un

criterio para el puntaje de CHADS2). Los límites de confianza del 95% que se observan no tienen en consideración la cantidad de comparaciones que se realizaron, y tampoco reflejan el efecto de un factor en particular luego del ajuste para todos los demás factores. La homogeneidad o heterogeneidad evidentes entre grupos no debe interpretarse más de lo necesario.

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

##### Estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE

En el análisis agrupado de los estudios clínicos de EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE, las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la suspensión permanente del fármaco fueron eventos hemorrágicos, con tasas de incidencia de rivaroxaban frente a enoxaparina / antagonista de la vitamina K (AVK) del 1,7% frente al 1,5%, respectivamente. La duración media del tratamiento fue de 208 días para los pacientes tratados con rivaroxaban y de 204 días para los pacientes tratados con enoxaparina/AVK.

En la Tabla 3 se muestra el número de pacientes que presentaron eventos de hemorragia en el análisis agrupado de los estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE.

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

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

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

† Programa de tratamiento en los estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE: rivaroxaban 15 mg dos veces al día durante 3 semanas seguido de 20 mg una vez al día; enoxaparina / AVK [enoxaparina: 1 mg/kg dos veces al día, AVK: dosis tituladas individualmente para lograr un INR objetivo de 2,5 (rango: 2,0-3,0)]

‡ Eventos hemorrágicos graves emergentes del tratamiento con al menos > 2 sujetos en cualquier grupo de tratamiento combinado

§ Sangrado mayor que no es fatal o en un órgano crítico, pero que resulta en una disminución de Hb ≥ 2 g/dL y/o transfusión de ≥2 unidades de sangre total o concentrado de glóbulos rojos

#### Reducción del riesgo de recurrencia de TVP y/o EP

##### Estudio EINSTEIN CHOICE

En el estudio clínico EINSTEIN CHOICE, las reacciones adversas más frecuentes asociadas con la suspensión permanente del fármaco fueron eventos hemorrágicos, con tasas de incidencia del 1% para rivaroxaban 10 mg, 2% para rivaroxaban 20 mg y 1% para ácido acetilsalicílico (aspirina)

100 mg. La duración media del tratamiento fue de 293 días para los pacientes tratados con rivaroxaban 10 mg y de 286 días para los pacientes tratados con aspirina 100 mg.

**La Tabla 4 muestra el número de pacientes que experimentaron episodios hemorrágicos en el estudio EINSTEIN CHOICE. de sangre total o concentrados de glóbulos rojos**

**Tabla 4: Eventos hemorrágicos \* en EINSTEIN CHOICE**

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

\* El sangrado ocurrió después de la primera dosis y hasta 2 días después de la última dosis del fármaco del estudio. Aunque un paciente puede haber tenido 2 o más eventos, el paciente se cuenta solo una vez en una categoría.

† Programa de tratamiento: rivaroxaban 10 mg una vez al día o aspirina 100 mg una vez al día.

‡ Sangrado mayor que no es fatal o en un órgano crítico, pero que resulta en una disminución de Hb  $\geq 2$  g/dL y/o transfusión de  $\geq 2$  unidades de sangre total o concentrado de glóbulos rojos.

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

En el estudio EINSTEIN CHOICE, hubo una mayor incidencia de hemorragia, incluida hemorragia mayor y CRNM en el grupo de rivaroxaban 20 mg en comparación con los grupos de rivaroxaban 10 mg o aspirina 100 mg.

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

En los ensayos clínicos RECORD, la tasa de incidencia global de reacciones adversas que llevaron a la interrupción permanente del tratamiento fue del 3,7% con rivaroxaban.

Las tasas de eventos hemorrágicos graves y cualquier evento hemorrágico observado en los pacientes en los ensayos clínicos RECORD se muestran en la Tabla 5.

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

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

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

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

‡ Incluye eventos hemorrágicos mayores

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

#### *Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes con enfermedad aguda con riesgo de complicaciones tromboembólicas sin alto riesgo de hemorragia*

En el estudio MAGELLAN, las reacciones adversas más frecuentes asociadas con la suspensión permanente del fármaco fueron los episodios hemorrágicos. Se observaron casos de hemorragia pulmonar y hemorragia pulmonar con bronquiectasias. Los pacientes con bronquiectasia / cavitación pulmonar, cáncer activo (es decir, sometidos a tratamiento de cáncer agudo en el hospital), tratamiento antiplaquetario dual o úlcera gastroduodenal activa o cualquier sangrado en los tres meses anteriores, todos tuvieron un exceso de sangrado con rivaroxaban en comparación con enoxaparina / placebo. y están excluidos de todos los datos de MAGELLAN presentados en la Tabla 6. La incidencia de sangrado que llevó a la interrupción del fármaco fue del 2,5% para rivaroxaban frente al 1,4% para enoxaparina / placebo.

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

**Tabla 6: Eventos hemorrágicos en el estudio MAGELLAN \* - Conjunto de análisis de seguridad - en tratamiento más 2 días**

Estudio MAGALLANES¶	rivaroxaban 10 mg N=3218 n (%)	Enoxaparina 40 mg/placebo N=3229 n (%)
Sangrado mayor††	22 (0.7)	15 (0.5)
Sangrado crítico del sitio	7 (0.2)	4 (0.1)
Sangrado mortal§	3 (<0.1)	1 (<0.1)
Eventos hemorrágicos no importantes (CRNM) clínicamente relevantes	93 (2.9)	34 (1.1)

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

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

‡ Definido como hemorragia clínicamente manifiesta asociada con una caída en la hemoglobina de  $\geq 2$  g / dL, una transfusión de  $\geq 2$  unidades de concentrado de glóbulos rojos o sangre entera, sangrado en un sitio crítico o con un desenlace fatal.

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

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

#### *Reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con EAC*

En el ensayo COMPASS en general, las reacciones adversas más frecuentes asociadas con la interrupción permanente del fármaco fueron episodios hemorrágicos, con tasas de incidencia del 2,7% para rivaroxaban 2,5 mg dos veces al día frente al 1,2% para placebo en la terapia de base

para todos los pacientes con 100 mg de aspirina una vez al día. Las incidencias de eventos hemorrágicos importantes en las poblaciones de CAD y EAP en COMPASS fueron similares.

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

Parámetro	Rivaroxaban† N=9134 n (%/año)	Placebo† N=9107 n (%/año)	Rivaroxaban vs. PLACEBO HR (IC del 95 %)
Sangrado MAYOR ISTH modificado‡	263 (1.6)	144 (0.9)	1.8 (1.5, 2.3)
-Evento hemorrágico mortal	12 (<0.1)	8 (<0.1)	1.5 (0.6, 3.7)
Hemorragia intracraneal (ICH)	6 (<0.1)	3 (<0.1)	2.0 (0.5, 8.0)
No intracraneal	6 (<0.1)	5 (<0.1)	1.2 (0.4, 4.0)
-Sangrado sintomático en órganos críticos (no mortal)	58 (0,3)	43 (0,3)	1.4 (0.9, 2.0)
-ICH (mortal y no mortal)	23 (0,1)	21 (0,1)	1.1 (0.6, 2.0)
Accidente cerebrovascular hemorrágico	18 (0,1)	13 (<0,1)	1.4 (0.7, 2.8)
Otras ICH	6 (<0,1)	9 (<0,1)	0.7 (0.2, 1.9)
-Sangrado en el sitio quirúrgico que requiere nueva intervención (no mortal, no en un órgano crítico)	7 (<0,1)	6 (<0,1)	1.2 (0.4, 3.5)
-Sangrado que causa hospitalización (no mortal, no en órgano crítico, no requiere nueva intervención)	188 (1.1)	91 (0.5)	2.1 (1.6, 2.7)
Sangrado gastrointestinal mayor	117 (0.7)	49 (0.3)	2.4 (1.7, 3.4)

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

† Programa de tratamiento: rivaroxaban 2,5 mg dos veces al día o placebo. Todos los pacientes recibieron terapia de base con 100 mg de aspirina una vez al día.

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

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

*Reducción del riesgo de episodios vasculares trombóticos importantes en pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP), incluidos los pacientes que han sufrido una revascularización de la extremidad inferior por EAP sintomática*

La incidencia de interrupción permanente prematura debido a eventos hemorrágicos de rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día frente a placebo en la terapia de base con 100 mg de aspirina una vez al día en VOYAGER fue del 4,1% frente al 1,6% y en COMPASS PAD fue del 2,7% frente al 1,3%, respectivamente.

La Tabla 8 muestra el número de pacientes que experimentaron varios tipos de eventos hemorrágicos mayores TIMI (trombólisis en el infarto de miocardio) en el ensayo VOYAGER. El sitio más común de hemorragia fue gastrointestinal.

**Tabla 8: Eventos hemorrágicos mayores\* en VOYAGER: en tratamiento más 2 días**

Parámetro	Rivaroxaban N=3256		Placebo N=3248		Rivaroxaban vs Placebo HR (95 % IC)
	n (%)	Tasa de eventos %/año	n (%)	Tasa de eventos %/año	
SANGRADO MAYOR TIMI (IDAC/no IDAC)	62 (1.9)	0.96	44 (1.4)	0.67	1.4 (1.0, 2.1)
Sangrado fatal	6 (0.2)	0.09	6 (0.2)	0.09	1.0 (0.3, 3.2)
Sangrado intracraneal	13 (0.4)	0.20	17 (0.5)	0.26	0.8 (0.4, 1.6)
Signos clínicamente evidentes de hemorragia asociados con una caída de la hemoglobina de $\geq 5$	46 (1.4)	0.71	24 (0.7)	0.36	1.9 (1.2, 3.2)

g/dL o una caída del hematocrito del $\geq 15\%$					
--	--	--	--	--	--

\* Los eventos de hemorragia importantes dentro de cada subcategoría se contaron una vez por paciente, pero los pacientes pueden haber contribuido con eventos a múltiples subcategorías.

† Programa de tratamiento: rivaroxaban 2,5 mg dos veces al día o placebo. Todos los pacientes recibieron terapia de base con 100 mg de aspirina una vez al día.

IDAC: injerto para la derivación de arteria coronaria; IC: intervalo de confianza; HR: cociente de peligro; TIMI: criterios de hemorragia para trombólisis en infarto del miocardio

### Otras reacciones adversas

Las reacciones adversas no hemorrágicas notificadas en  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con rivaroxaban en los estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE se muestran en la Tabla 9.

**Tabla 9: Otras reacciones adversas\* informadas por  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con rivaroxaban en los estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE**

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

\* Reacción adversa con riesgo relativo  $> 1,5$  para rivaroxaban versus comparador

Las reacciones adversas no hemorrágicas notificadas en  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con rivaroxaban en los estudios RECORD 1-3 se muestran en la Tabla 10.

**Tabla 10: Otras reacciones adversas a medicamentos\* informadas en el  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con rivaroxaban en los estudios RECORD 1-3**

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

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

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

### Experiencia de post comercialización

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

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

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

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

*Trastornos del sistema nervioso:* hemiparesia

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

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

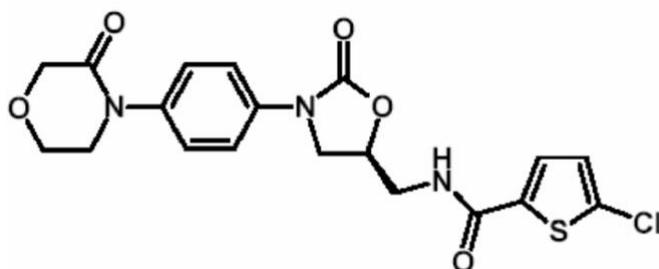
Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo. Se invita a los profesionales de salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a nuestro Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorios Siegfried SAC, [farmacovigilancia.pe@siegfried.com.pe](mailto:farmacovigilancia.pe@siegfried.com.pe). Así mismo, se pide a los profesionales de la salud a reportar cualquier sospecha de reacciones adversas al Sistema Peruano de Farmacovigilancia [farmacovigilancia@minsa.gob.pe](mailto:farmacovigilancia@minsa.gob.pe).

### SOBREDOSIS

La sobredosis de rivaroxaban puede provocar hemorragia. Suspenda rivaroxaban e inicie la terapia apropiada si ocurren complicaciones hemorrágicas asociadas con la sobredosis. La exposición sistémica de rivaroxabán no aumenta más en dosis únicas > 50 mg debido a la absorción limitada. Se puede considerar el uso de carbón activado para reducir la absorción en caso de sobredosis de rivaroxaban. Debido a la alta unión a proteínas plasmáticas, rivaroxabán no es dializable (ver Advertencias y precauciones y Farmacocinética). Se puede lograr la reversión parcial de los parámetros de anticoagulación de laboratorio con el uso de productos de plasma. Se encuentra disponible un agente para revertir la actividad anti-factor Xa de rivaroxaban.

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

El rivaroxabán, un inhibidor del factor Xa (FXa), es el ingrediente activo de las tabletas rivaroxaban con el nombre químico 5-Cloro-N - ((5S) -2-oxo-3- [4- (3-oxo-4- morfolinil) fenil] -1,3-oxazolidin-5il) metil)-2-tiofenocarboxamida. La fórmula molecular de rivaroxaban es C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S y el peso molecular es 435,89. La fórmula estructural es:



El rivaroxabán es un enantiómero (S) puro. Es un polvo inodoro, no higroscópico, de color blanco a amarillento. El rivaroxabán es sólo ligeramente soluble en disolventes orgánicos (p. Ej., Acetona, polietilenglicol 400) y es prácticamente insoluble en agua y medios acuosos.

#### Mecanismo de acción

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

#### **FARMACODINAMIA:**

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

#### Poblaciones específicas

##### *Insuficiencia renal*

La relación entre la exposición sistémica y la actividad farmacodinámica de rivaroxabán se alteró en sujetos con insuficiencia renal en comparación con sujetos de control sanos (ver Uso en poblaciones específicas).

**Tabla 11: Aumento porcentual en las medidas de PK y PD de rivaroxabán en sujetos con insuficiencia renal en relación con sujetos sanos de estudios de farmacología clínica**

Medición	Parámetro	Aclaramiento de creatinina (ml/min)				
		50-79	30-49	15-29	ESRD (en tratamiento de diálisis)*	ESRD (posterior al trat. de diálisis)**
Exposición	AUC	44	52	64	47	56
Inhibición de FXa	AUEC	50	86	100	49	33
Extensión PT	AUEC	33	116	144	112	158

\* Otro estudio independiente.

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

AUEC = Área bajo la curva efecto-tiempo

##### *Insuficiencia hepática*

La actividad anti-factor Xa fue similar en sujetos con función hepática normal y con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh). Se desconoce con exactitud el impacto de la insuficiencia hepática más allá de este grado sobre la cascada de coagulación y su relación con la eficacia y la seguridad.

#### **FARMACOCINÉTICA:**

##### Absorción

La biodisponibilidad absoluta de rivaroxaban depende de la dosis. Para la dosis de 2,5 mg y 10 mg, se estima que es del 80% al 100% y no se ve afectada por los alimentos. Las tabletas de rivaroxaban 2,5 mg y 10 mg se pueden tomar con o sin alimentos. Para la dosis de 20 mg en ayunas, la biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 66%. La coadministración de rivaroxaban con alimentos aumenta la biodisponibilidad de la dosis de 20 mg (el AUC y la C<sub>máx</sub> promedio aumentan en un 39% y 76% respectivamente con los alimentos). Las tabletas de rivaroxaban de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos (ver dosis y vía de administración). Las concentraciones máximas (C<sub>máx</sub>) de rivaroxabán aparecen de 2 a 4 horas después de la ingesta de la tableta. La farmacocinética de rivaroxabán no se vio afectada por fármacos que alteran el pH gástrico. Coadministración de rivaroxaban (dosis única de 30 mg) con el antagonista del receptor H2 ranitidina (150 mg dos veces al día), el antiácido hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio (10 ml) o rivaroxaban (dosis única de 20 mg) con el PPI omeprazol (40 mg una vez al día, diariamente) no mostró un efecto sobre la biodisponibilidad y exposición de rivaroxaban (ver Figura 3).

La absorción de rivaroxabán depende del sitio de liberación del fármaco en el tracto gastrointestinal. Se informó una disminución del 29% y del 56% en el AUC y la  $C_{max}$  en comparación con la tableta cuando se libera granulado de rivaroxabán en el intestino delgado proximal. La exposición se reduce aún más cuando el fármaco se libera en el intestino delgado distal o en el colon ascendente. Evite la administración de rivaroxabán distal al estómago que puede resultar en una reducción de la absorción y exposición al fármaco relacionado.

En un estudio con 44 sujetos sanos, los valores medios de AUC y  $C_{max}$  de 20 mg de rivaroxabán administrado por vía oral como una tableta triturada mezclado con puré de manzana fueron comparables a los valores obtenidos después de la tableta completa. Sin embargo, para la tableta triturada suspendida en agua y administrada a través de una sonda nasogástrica seguida de una comida líquida, sólo el AUC medio fue comparable al de la tableta completa, y la  $C_{max}$  fue un 18% menor.

#### Distribución

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

#### Metabolismo

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

#### Excreción

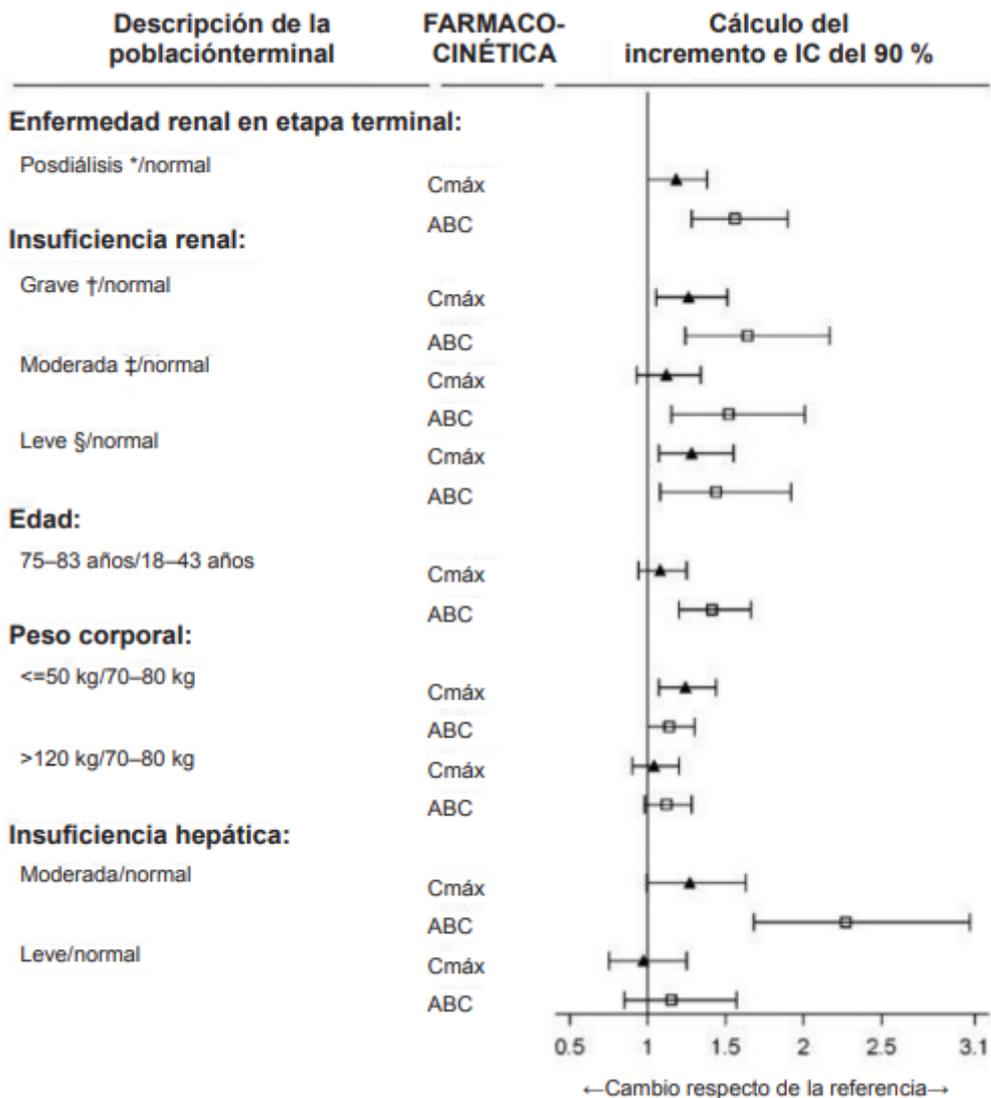
En un estudio de fase 1, después de la administración de [ $^{14}C$ ]-rivaroxaban, aproximadamente un tercio (36%) se recuperó como fármaco inalterado en la orina y el 7% se recuperó como fármaco inalterado en las heces. El fármaco inalterado se excreta en la orina, principalmente a través de la secreción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

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

#### Poblaciones específicas

Los efectos del nivel de insuficiencia renal, la edad, el peso corporal y el nivel de insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de rivaroxabán se resumen en la Figura 2.

### **Figura 2: Efecto de las poblaciones específicas sobre la farmacocinética de rivaroxaban**



\* Sujetos con ESRD que se mantuvieron en tratamiento con hemodiálisis crónica y estable. Los resultados de farmacocinética que se informaron son luego de una dosis única de rivaroxaban después de la hemodiálisis.

† Depuración de creatinina 15 a 29 ml/min.

‡ Depuración de creatinina 30 a 49 ml/min.

§ Depuración de creatinina 50 a 79 ml/min.

#### Género

El sexo no influyó en la farmacocinética o la farmacodinamia de rivaroxaban.

#### Raza

Se encontró que los sujetos japoneses sanos tenían entre un 20 y un 40% en promedio de exposiciones más altas en comparación con otras etnias, incluida la china. Sin embargo, estas diferencias en la exposición se reducen cuando los valores se corrigen por peso corporal.

#### Anciano

La vida media de eliminación terminal es de 11 a 13 horas en los sujetos de edad avanzada de 60 a 76 años (ver Uso en poblaciones específicas).

#### Insuficiencia renal

La seguridad y la farmacocinética de rivaroxaban en dosis única (10 mg) se evaluaron en un estudio en sujetos sanos [aclaramiento de creatinina (CrCl) ≥80 ml/min (n = 8)] y en sujetos con diversos grados de insuficiencia renal (ver Figura 2). En comparación con sujetos sanos con aclaramiento de creatinina normal, la exposición a rivaroxaban aumentó en sujetos con

insuficiencia renal. También se observaron aumentos en los efectos farmacodinámicos (ver Uso en poblaciones específicas).

Hemodiálisis en sujetos con ESRD: La exposición sistémica a rivaroxabán administrado como una dosis única de 15 mg en sujetos con ESRD administrados 3 horas después de completar una sesión de hemodiálisis de 4 horas (post diálisis) es un 56% mayor en comparación con sujetos con función renal normal (ver Tabla 11). La exposición sistémica a rivaroxabán administrado 2 horas antes de una sesión de hemodiálisis de 4 horas con una tasa de flujo de dializado de 600 ml / min y una tasa de flujo sanguíneo en el rango de 320 a 400 ml/min es un 47% mayor en comparación con aquellos con función renal. La magnitud del aumento es similar al aumento en pacientes con aclaramiento de creatinina (CrCl) 15 a 50 ml/min que toman rivaroxaban 15 mg. La hemodiálisis no tuvo un impacto significativo sobre la exposición a rivaroxaban. La unión a proteínas fue similar (86% a 89%) en controles sanos y sujetos con ESRD en este estudio.

#### Insuficiencia hepática

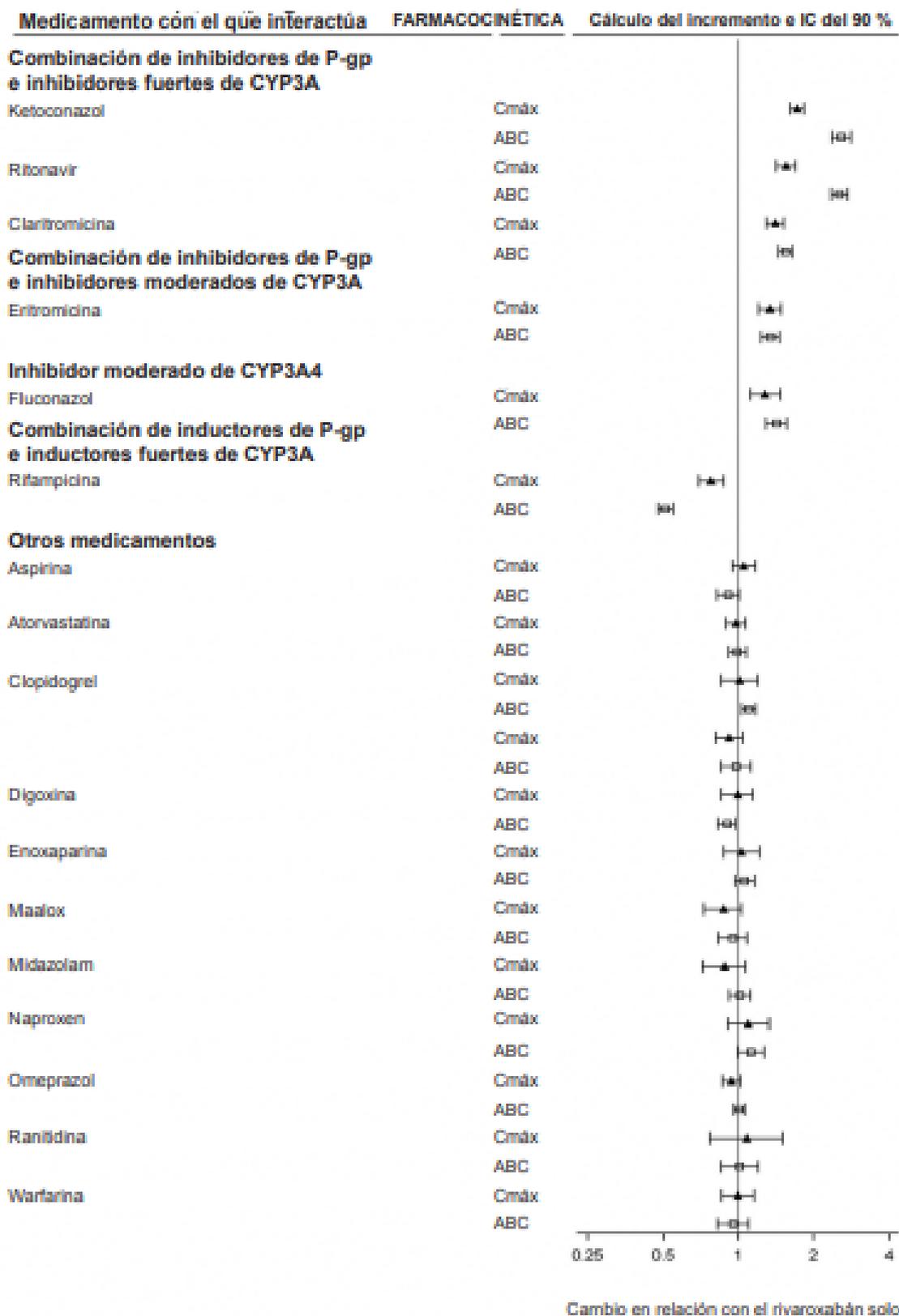
La seguridad y la farmacocinética de rivaroxaban en dosis única (10 mg) se evaluaron en un estudio en sujetos sanos (n = 16) y sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática (ver Figura 2). No se estudiaron pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). En comparación con sujetos sanos con función hepática normal, se observaron aumentos significativos en la exposición a rivaroxaban en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) (ver Figura 2). También se observaron aumentos en los efectos farmacodinámicos (ver Uso en poblaciones específicas)

#### Interacciones con las drogas

Los estudios in vitro indican que rivaroxaban no inhibe las principales enzimas del citocromo P450 CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2J2 y 3A ni induce CYP1A2, 2B6, 2C19 o 3A. Los datos in vitro también indican un bajo potencial inhibitorio de rivaroxabán para los transportadores P-gp y ABCG2.

Los efectos de los fármacos coadministrados sobre la farmacocinética de la exposición al rivaroxabán se resumen en la Figura 3 (ver Interacciones)

#### **Figura 3: Efecto de los fármacos coadministrados sobre la farmacocinética de rivaroxaban**



### Anticoagulantes

En un estudio de interacción farmacológica, dosis únicas de enoxaparina (40 mg subcutánea) y rivaroxaban (10 mg) administradas concomitantemente dieron como resultado un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa. En otro estudio, dosis únicas de warfarina (15 mg) y rivaroxaban (5 mg) resultaron en un efecto aditivo sobre la inhibición del factor Xa y el TP. Ni la enoxaparina ni la warfarina afectaron la farmacocinética de rivaroxaban (ver Figura 3).

### AINE / aspirina

En ROCKET AF, el uso concomitante de aspirina (casi exclusivamente a una dosis de 100 mg o menos) durante la fase doble ciego se identificó como un factor de riesgo independiente de hemorragia mayor. Se sabe que los AINE aumentan el sangrado y el riesgo de hemorragia puede aumentar cuando se usan AINE concomitantemente con rivaroxaban. Ni el naproxeno ni la aspirina afectaron la farmacocinética de rivaroxaban (ver Figura 3).

### Clopidogrel

En dos estudios de interacción farmacológica en los que se coadministraron clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguida de dosis de mantenimiento diaria de 75 mg) y rivaroxaban (dosis única de 15 mg) en sujetos sanos, se observó un aumento en el tiempo de hemorragia a 45 minutos en aproximadamente el 45% y 30 % de sujetos en estos estudios, respectivamente. El cambio en el tiempo de hemorragia fue aproximadamente el doble del aumento máximo observado con cualquiera de los fármacos solos. No hubo cambios en la farmacocinética de ninguno de los fármacos.

### Interacciones entre fármacos y enfermedades con fármacos que inhiben las enzimas del citocromo P450 3A y los sistemas de transporte de fármacos

En un ensayo farmacocinético, rivaroxaban se administró como dosis única en sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina = 50 a 79 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina = 30 a 49 ml/min) que recibían múltiples dosis de eritromicina (una combinación de P-gp e inhibidor moderado de CYP3A). En comparación con rivaroxaban administrado solo en sujetos con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 80 ml/min), los sujetos con insuficiencia renal leve y moderada que recibieron eritromicina concomitantemente informaron un aumento del 76% y 99% en el AUC<sub>inf</sub> y un aumento del 56% y 64% en la C<sub>máx</sub>, respectivamente. También se observaron tendencias similares en los efectos farmacodinámicos.

### Prolongación QT / QTc

En un estudio exhaustivo de QT en hombres y mujeres sanos de 50 años o más, no se observaron efectos de prolongación del QTc con rivaroxaban (15 mg y 45 mg, dosis única).

### **Toxicología No Clínica**

#### Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

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

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

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

### **Estudios Clínicos**

#### Prevención del accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular no valvular

La evidencia de la eficacia y seguridad de rivaroxaban se derivó de la inhibición directa del factor Xa oral una vez al día con rivaroxaban en comparación con el antagonista de la vitamina K para la prevención del accidente cerebrovascular y el ensayo de embolia en fibrilación auricular (ROCKET AF) [NCT00403767], una multinacional, estudio doble ciego que compara rivaroxaban (a una dosis de 20 mg una vez al día con la cena en pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCl) > 50 ml/min y 15 mg una vez al día con la cena en pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCl) 30 a 50 ml/min) con warfarina (titulado a INR 2.0 a 3.0) para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular y embolia sistémica del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular. Los pacientes debían tener uno o más de los siguientes factores de riesgo adicionales de accidente cerebrovascular:

- un accidente cerebrovascular previo (isquémico o de tipo desconocido), un ataque isquémico transitorio (AIT) o una embolia sistémica no relacionada con el SNC, o
- 2 o más de los siguientes factores de riesgo:
  - edad  $\geq 75$  años,
  - hipertensión,
  - insuficiencia cardíaca o fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\leq 35\%$ , o
  - diabetes mellitus

ROCKET AF fue un estudio de no inferioridad diseñado para demostrar que rivaroxaban conservó más del 50% del efecto de la warfarina sobre el accidente cerebrovascular y la embolia sistémica no del SNC, según lo establecido por estudios previos controlados con placebo de warfarina en la fibrilación auricular.

Un total de 14264 pacientes fueron aleatorizados y seguidos del tratamiento del estudio durante una mediana de 590 días. La edad media fue de 71 años y la puntuación CHADS2 media fue de 3,5. La población era 60% masculina, 83% caucásica, 13% asiática y 1,3% negra. Había antecedentes de accidente cerebrovascular, AIT o embolia sistémica no relacionada con el SNC en el 55% de los pacientes, y el 38% de los pacientes no había tomado un antagonista de la vitamina K (AVK) en las 6 semanas posteriores al cribado. Las enfermedades concomitantes de los pacientes de este estudio incluyeron hipertensión 91%, diabetes 40%, insuficiencia cardíaca congestiva 63% e infarto de miocardio previo 17%. Al inicio del estudio, el 37% de los pacientes tomaban aspirina (casi exclusivamente en una dosis de 100 mg o menos) y pocos pacientes tomaban clopidogrel. Los pacientes se inscribieron en Europa del Este (39%); América del Norte (19%); Asia, Australia y Nueva Zelanda (15%); Europa occidental (15%); y América Latina (13%). Los pacientes asignados al azar a warfarina tuvieron un porcentaje medio de tiempo en el rango objetivo de INR de 2.0 a 3.0 del 55%, más bajo durante los primeros meses del estudio.

En ROCKET AF, se demostró que rivaroxaban no es inferior a la warfarina para el criterio de valoración principal compuesto de tiempo hasta la primera aparición de accidente cerebrovascular (cualquier tipo) o embolia sistémica fuera del SNC [HR (IC del 95%): 0,88 (0,74, 1,03)], pero no se demostró superioridad a la warfarina. No hay experiencia suficiente para determinar cómo se comparan rivaroxaban y warfarina cuando la terapia con warfarina está bien controlada.

La Tabla 12 muestra los resultados generales para el criterio de valoración principal compuesto y sus componentes.

**Tabla 12: Resultados de la variable principal compuesta en el estudio ROCKET AF (población por intención de tratar)**

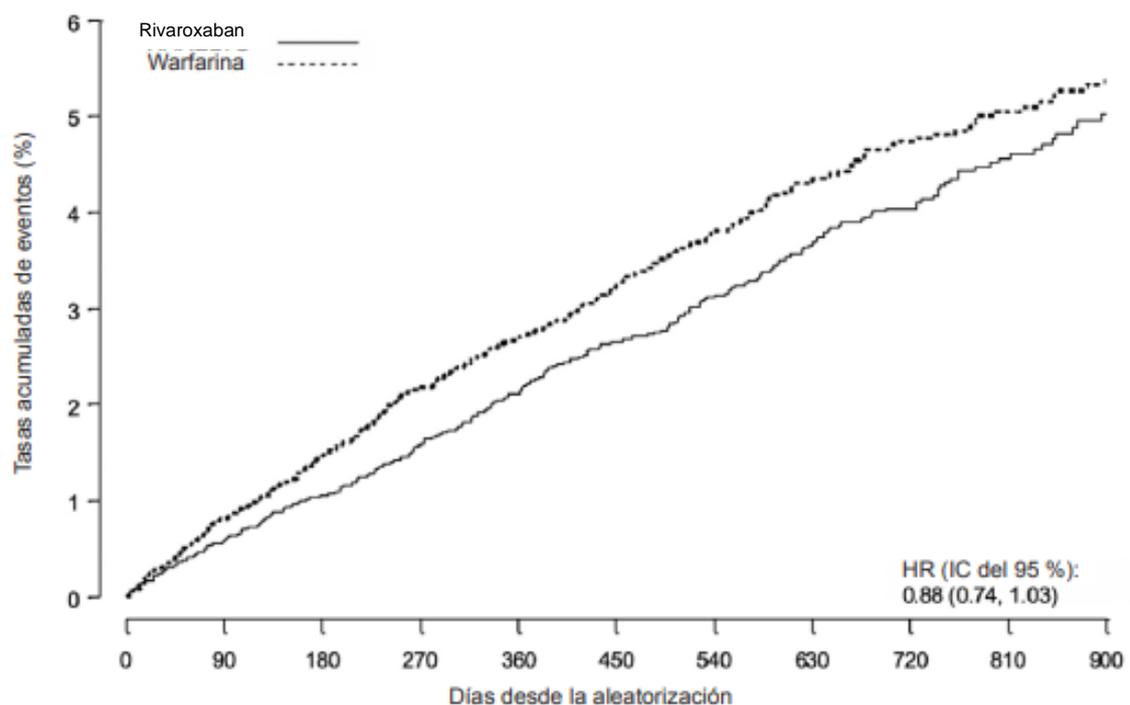
Evento	Rivaroxaban		Warfarina		Rivaroxaban vs warfarina
	N=7081 n (%)	Tasa de eventos (por 100 Pt-año)	N=7090 n (%)	Tasa de eventos (por 100 Pt-año)	Cociente de riesgos (IC del 95%)
Punto final compuesto primario*	269 (3.8)	2.1	306 (4.3)	2.4	0.88 (0.74, 1.03)
Golpe	253 (3.6)	2.0	281 (4.0)		2.2
Accidente cerebrovascular hemorrágico†	33 (0.5)	0.3	57 (0.8)		0.4
Accidente cerebrovascular isquémico	206 (2.9)	1.6	208 (2.9)		1.6
Tipo de trazo desconocido	19 (0.3)	0.2	18 (0.3)		0.1
Embolia sistémica no SNC	20 (0.3)	0.2	27 (0.4)		0.2

\* El criterio de valoración principal fue el tiempo transcurrido hasta la primera aparición de un accidente cerebrovascular (cualquier tipo) o una embolia sistémica no relacionada con el SNC. Los datos se muestran para todos los pacientes aleatorizados seguidos hasta la notificación del sitio de que el estudio finalizaría.

† Definido como accidente cerebrovascular hemorrágico primario confirmado por adjudicación en todos los pacientes aleatorizados seguidos hasta la notificación del sitio

La Figura 4 es un gráfico del tiempo desde la aleatorización hasta la aparición del primer evento de criterio de valoración principal en los dos brazos de tratamiento.

**Figura 4: Tiempo transcurrido hasta la primera aparición de un accidente cerebrovascular (cualquier tipo) o embolia sistémica no relacionada con el SNC por grupo de tratamiento (población por intención de tratar)**

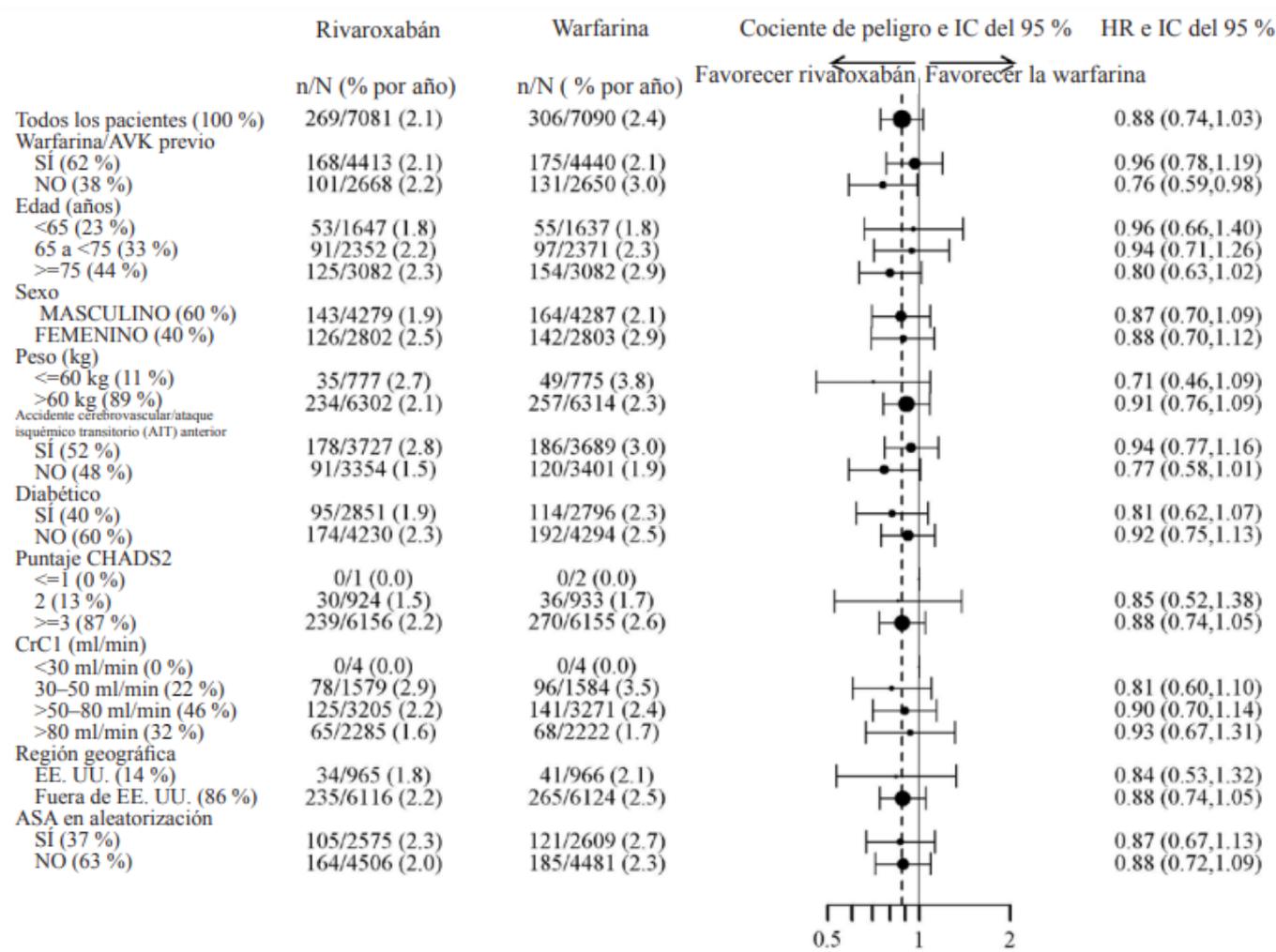


Cantidad de sujetos en riesgo

Rivaroxaban	7081	6927	6774	6620	6470	5580	4779	3820	2951	2058	1321
Warfarina	7090	6910	6755	6590	6440	5561	4756	3807	2944	2069	1319

La figura 5 muestra el riesgo de accidente cerebrovascular o embolia sistémica fuera del SNC en los principales subgrupos.

**Figura 5: Riesgo de accidente cerebrovascular o embolia sistémica fuera del SNC por características basales en ROCKET AF\* (Población por intención de tratar)**



\* Se muestran los datos de todos los pacientes asignados de forma aleatoria a los que se siguió hasta que el centro avisó la finalización del estudio.

Nota: en la figura anterior se presentan efectos en diversos subgrupos; todos son características iniciales y todos se especificaron previamente (la diabetes no se especificó previamente en el subgrupo, pero fue un criterio para el puntaje de CHADS2). Los límites de confianza del 95% que se observan no tienen en consideración la cantidad de comparaciones que se realizaron, y tampoco reflejan el efecto de un factor en particular luego del ajuste para todos los demás factores. La homogeneidad o heterogeneidad evidentes entre grupos no debe interpretarse más de lo necesario

La eficacia de rivaroxaban fue generalmente constante en los principales subgrupos.

El protocolo para ROCKET AF no estipulaba la anticoagulación después de la interrupción del fármaco del estudio, pero los pacientes con warfarina que completaron el estudio generalmente se mantuvieron con warfarina. Los pacientes de rivaroxaban generalmente se cambiaron a warfarina sin un período de coadministración de warfarina y rivaroxaban, por lo que no fueron anticoagulados adecuadamente después de suspender rivaroxaban hasta alcanzar un INR terapéutico. Durante los 28 días posteriores al final del estudio, hubo 22 accidentes cerebrovasculares en los 4637 pacientes que tomaron rivaroxaban frente a 6 en los 4691 pacientes que tomaron warfarina.

Pocos pacientes de ROCKET AF se sometieron a cardioversión eléctrica por fibrilación auricular. Se desconoce la utilidad de rivaroxaban para prevenir accidentes cerebrovasculares y embolias sistémicas posteriores a la cardioversión.

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

#### Estudios de trombosis venosa profunda de EINSTEIN y EINSTEIN de embolia pulmonar

Se estudió rivaroxaban para el tratamiento de TVP y/o EP en EINSTEIN DVT [NCT00440193] y EINSTEIN PE [NCT00439777], estudios multinacionales, abiertos, de no inferioridad que compararon rivaroxaban (a una dosis inicial de 15 mg dos veces al día con alimentos durante las

primeras tres semanas, seguido de rivaroxaban 20 mg una vez al día con alimentos) a enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día durante al menos cinco días con AVK y luego continuó con AVK sólo después de alcanzar el INR objetivo (2,0-3,0). Se excluyeron de los estudios los pacientes que requirieron trombectomía, la inserción de un filtro cava o el uso de un agente fibrinolítico y los pacientes con aclaramiento de creatinina <30 ml/min, enfermedad hepática significativa o hemorragia activa. La duración prevista del tratamiento fue de 3, 6 o 12 meses según la evaluación del investigador antes de la aleatorización.

Un total de 8281 (3449 en EINSTEIN DVT y 4832 en EINSTEIN PE) pacientes fueron aleatorizados y seguidos en el tratamiento del estudio durante una media de 208 días en el grupo de rivaroxaban y 204 días en el grupo de enoxaparina/AVK. La edad media fue de aproximadamente 57 años. La población era 55% masculina, 70% caucásica, 9% asiática y aproximadamente 3% negra. Aproximadamente el 73% y el 92% de los pacientes tratados con rivaroxaban en los estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE, respectivamente, recibieron tratamiento anticoagulante parenteral inicial durante una mediana de duración de 2 días. Los pacientes tratados con enoxaparina/AVK en los estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE recibieron tratamiento anticoagulante parenteral inicial durante una mediana de duración de 8 días. Aproximadamente el 12% de los pacientes de ambos grupos de tratamiento tomaron aspirina como medicación antitrombótica concomitante con el tratamiento. Los pacientes asignados al azar a AVK tuvieron un porcentaje medio de tiempo no ajustado en el rango objetivo de INR de 2,0 a 3,0 del 58% en el estudio EINSTEIN DVT y del 60% en el estudio EINSTEIN PE, y los valores más bajos ocurrieron durante el primer mes del estudio.

En los estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE, el 49% de los pacientes tenían una TVP/EP idiopática al inicio del estudio. Otros factores de riesgo incluyeron episodio previo de TVP/EP (19%), cirugía o trauma reciente (18%), inmovilización (16%), uso de fármacos que contienen estrógenos (8%), afecciones trombofílicas conocidas (6%) o cáncer activo (5%).

En los estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE, se demostró que rivaroxaban no es inferior a enoxaparina/AVK para el criterio de valoración principal compuesto de tiempo hasta la primera aparición de TVP recurrente o EP no fatal o fatal [EINSTEIN DVT HR (95% CI): 0,68 (0,44, 1,04); EINSTEIN PE HR (IC del 95%): 1,12 (0,75, 1,68)]. En cada estudio, la conclusión de no inferioridad se basó en el límite superior del intervalo de confianza del 95% para que la razón de riesgo sea menor que 2.0.

La Tabla 13 muestra los resultados generales para el criterio de valoración principal compuesto y sus componentes para los estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE.

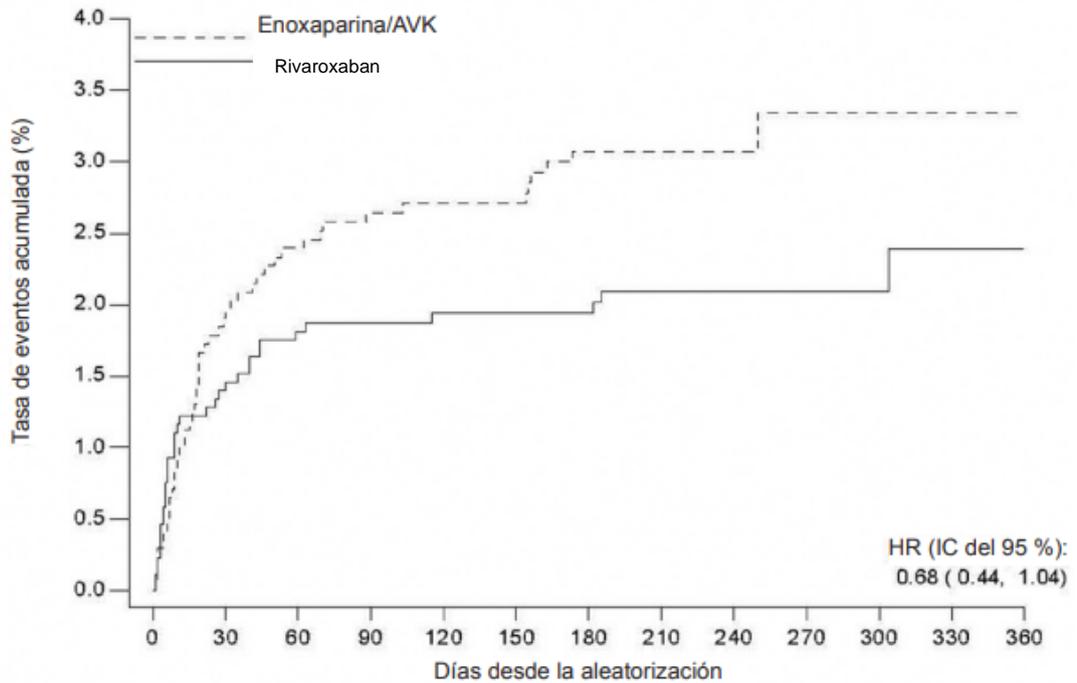
<b>Estudio EINSTEIN DVT</b>	<b>N=1731 n (%)</b>	<b>N=1718 n (%)</b>	
Punto de enlace compuesto primario	36 (2.1)	51 (3.0)	0.68 (0.44, 1.04)
Muerte (EP)	1 (<0.1)	0	
Muerte (no se puede excluir la EP)	3 (0.2)	6 (0.3)	
EP sintomática y TVP	1 (<0.1)	0	
Solo EP recurrente sintomática	20 (1.2)	18 (1.0)	
TvP recurrente sintomática solamente	14 (0.8)	28 (1.6)	
<b>EINSTEIN SOBRE EL ESTUDIO</b>	<b>N=2419 n (%)</b>	<b>N=2413 n (%)</b>	
Punto de enlace compuesto primario	50 (2.1)	44 (1.8)	1.12 (0.75, 1.68)
Muerte (EP)	3 (0.1)	1 (<0.1)	
Muerte (no se puede excluir la EP)	8 (0.3)	6 (0.2)	
EP sintomática y TVP	0	2 (<0.1)	
Solo EP recurrente sintomática	23 (1.0)	20 (0.8)	
TvP recurrente sintomática solamente	18 (0.7)	17 (0.7)	

\* Para el análisis primario de eficacia, se consideraron todos los eventos confirmados desde la aleatorización hasta el final de la duración prevista del tratamiento (3, 6 o 12 meses) independientemente de la duración real del tratamiento. Si el mismo paciente tuvo varios eventos, es posible que se haya contado al paciente para varios componentes.

† Programa de tratamiento en los estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE: rivaroxaban 15 mg dos veces al día durante 3 semanas seguido de 20 mg una vez al día; enoxaparina / AVK [enoxaparina: 1 mg / kg dos veces al día, AVK: dosis tituladas individualmente para lograr un INR objetivo de 2,5 (rango: 2,0-3,0)]

Las Figuras 6 y 7 son gráficos del tiempo desde la aleatorización hasta la aparición del primer evento de criterio de valoración principal de eficacia en los dos grupos de tratamiento en los estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE, respectivamente.

**Figura 6: Tiempo hasta la primera aparición del compuesto de TVP recurrente o EP no fatal o fatal por grupo de tratamiento (población por intención de tratar) - Estudio EINSTEIN TVP**

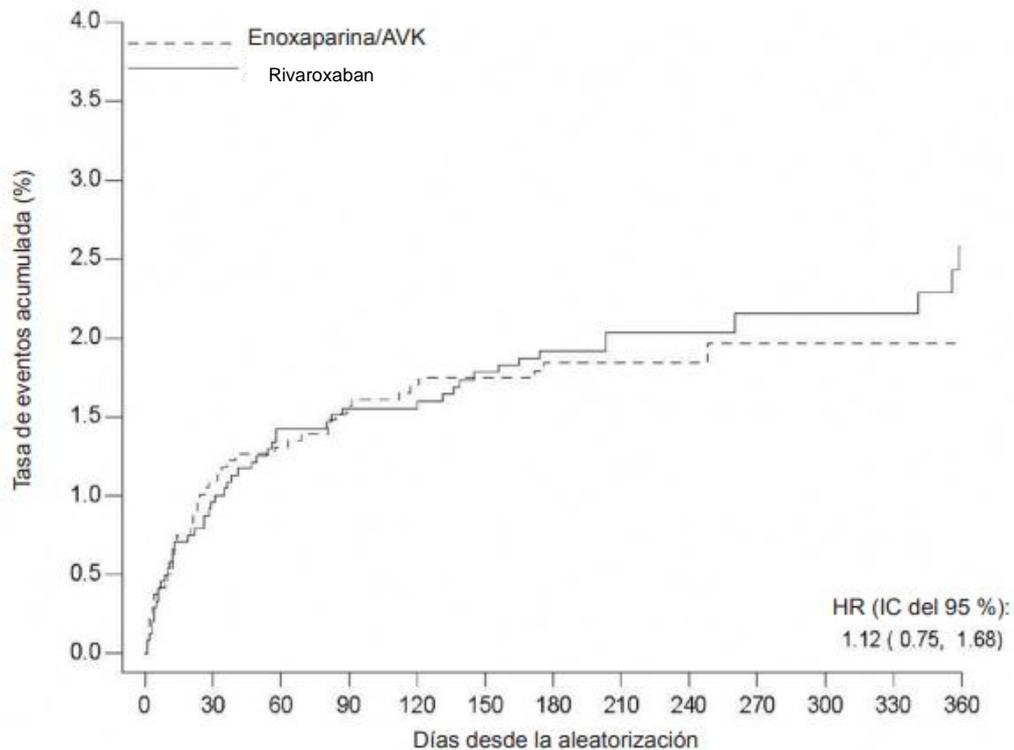


Cantidad de pacientes en riesgo

Enoxaparina/AVK (N=1718)	1616	1581	1565	1368	1358	1301	380	362	342	325	297	264
Rivaroxaban (N=1731)	1668	1648	1635	1424	1412	1369	400	369	364	345	309	266

**Figura 7: Tiempo hasta la primera aparición del compuesto de TVP recurrente o EP no fatal o fatal por grupo de tratamiento (población por intención de tratar) - Estudio EINSTEIN PE**





Cantidad de pacientes en riesgo

Enoxaparina/AVK (N=2413)	2316	2295	2280	2155	2146	2113	835	787	773	746	722	675
Rivaroxaban (N=24119)	2350	2321	2311	2180	2167	2133	837	794	785	757	725	672

## Reducción del riesgo de recurrencia de TVP y/o EP

### Estudio EINSTEIN CHOICE

Se evaluó rivaroxaban para la reducción del riesgo de recurrencia de TVP y EP en el estudio EINSTEIN CHOICE [NCT02064439], un estudio de superioridad multinacional, doble ciego que comparó rivaroxaban (10 o 20 mg una vez al día con alimentos) con 100 mg. ácido acetilsalicílico (aspirina) una vez al día en pacientes que habían completado de 6 a 12 meses de tratamiento anticoagulante para TVP y / o EP después del evento agudo. La duración prevista del tratamiento en el estudio fue de hasta 12 meses. Se excluyeron los pacientes con indicación de anticoagulación continua con dosis terapéuticas.

Debido a que la evaluación de riesgo-beneficio favoreció la dosis de 10 mg frente a la aspirina en comparación con la dosis de 20 mg frente a la aspirina, a continuación, solo se analizan los datos relacionados con la dosis de 10 mg.

Un total de 2275 pacientes fueron aleatorizados y seguidos en el tratamiento del estudio durante una media de 290 días para los grupos de tratamiento con rivaroxaban y aspirina. La edad media fue de aproximadamente 59 años. La población era 56% masculina, 70% caucásica, 14% asiática y 3% negra. En el estudio EINSTEIN CHOICE, el 51% de los pacientes solo tenían TVP, el 33% solo tenían EP y el 16% tenían EP y TVP combinados. Otros factores de riesgo incluyeron TEV idiopática (43%), episodio previo de TVP / EP (17%), cirugía o trauma reciente (12%), inmovilización prolongada (10%), uso de fármacos que contienen estrógenos (5%), trombofilia conocida enfermedades (6%), mutación del gen del factor V Leiden (4%) o cáncer activo (3%).

En el estudio EINSTEIN CHOICE, se demostró que rivaroxaban 10 mg es superior a 100 mg de aspirina para el criterio de valoración principal compuesto de tiempo hasta la primera aparición de TVP recurrente o EP no mortal o mortal.

Identificación de referencia:

La Tabla 14 muestra los resultados generales para el criterio de valoración principal compuesto y sus componentes.

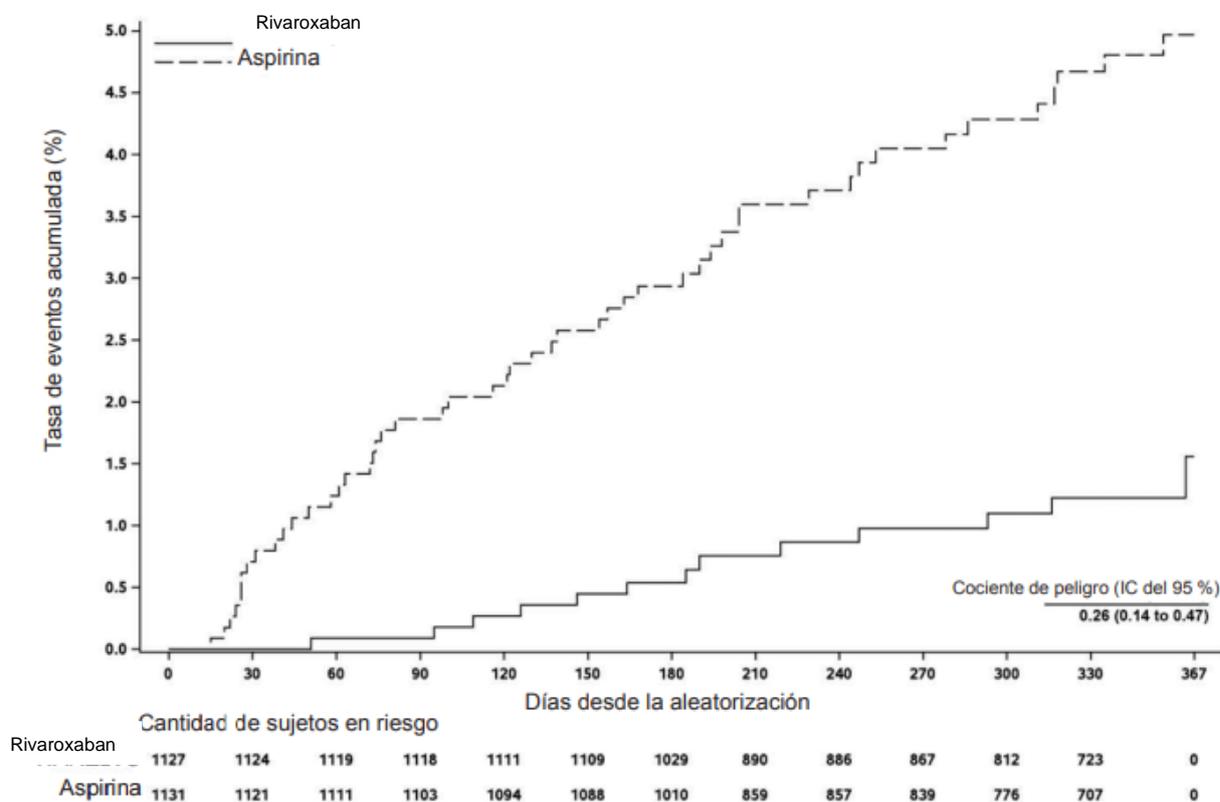
**Tabla 14: Variable principal compuesta y resultados de sus componentes \* en el estudio EINSTEIN CHOICE**

Evento	Rivaroxaban 10 mg N=1.127 n (%)	Ácido acetilsalicílico (aspirina) 100 mg N=1.131 n (%)	Rivaroxaban 10 mg vs. Aspirina 100 mg Hazard Ratio (IC 95%)
Punto de enlace compuesto primario	13 (1.2)	50 (4.4)	0,26 (0,14, 0,47) p<0,0001
TVP recurrente sintomática	8 (0.7)	29 (2.6)	
EP recurrente sintomática	5 (0.4)	19 (1.7)	
Muerte (EP)	0	1 (<0.1)	
Muerte (no se puede excluir la EP)	0	1 (<0.1)	

\*Para el análisis primario de eficacia, se consideraron todos los eventos confirmados desde la aleatorización hasta el final de la duración prevista del tratamiento (12 meses) independientemente de la duración real del tratamiento. El componente individual del criterio de valoración principal representa la primera aparición del evento.

La Figura 8 es un gráfico del tiempo desde la aleatorización hasta la aparición del primer evento de criterio de valoración principal de eficacia en los dos grupos de tratamiento.

**Figura 8: Tiempo transcurrido hasta la primera aparición del compuesto de TVP recurrente o EP no mortal o mortal por grupo de tratamiento (conjunto de análisis completo) – Estudio EINSTEIN CHOICE**



### Profilaxis de trombosis venosa profunda después de una cirugía de reemplazo de cadera o rodilla

Rivaroxaban se estudió en 9011 pacientes (4487 pacientes tratados con rivaroxaban, 4524 pacientes tratados con enoxaparina) en el estudio controlado, doble ciego, aleatorizado sobre la regulación de la coagulación en cirugía ortopédica para prevenir la DVT y la PE de BAY 59-7939 en los estudios sobre la prevención extendida de TEV en pacientes sometidos a reemplazo total electivo de cadera o rodilla (RECORD 1, 2 y 3) [NCT00329628, NCT00332020, NCT00361894]. Los dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciegos (RECORD 1 y 2) con pacientes que se someterían a cirugía electiva de reemplazo total de cadera, compararon rivaroxaban 10 mg una vez al día, comenzando al menos 6 a 8 horas (aproximadamente el 90 % recibió una dosis de 6 a 10 horas) después del cierre de la herida, frente a enoxaparina 40 mg una vez al día iniciada 12 horas después de la cirugía. En los estudios RECORD 1 y 2, se asignó de forma aleatoria un

total de 6727 pacientes y 6579 recibieron el medicamento del estudio. El promedio de la edad ( $\pm$  desviación estándar [DE]) fue de  $63 \pm 12.2$  (rango de 18 a 93) años, con un 49 % de los pacientes  $\geq 65$  años y un 55 % de los pacientes de sexo femenino. Más del 82 % de los pacientes eran caucásicos, el 7 % de extracción asiática y menos del 2 % de raza negra. Los estudios excluyeron a los pacientes que se someterían a un reemplazo total de cadera bilateral en etapas, a los pacientes con insuficiencia renal grave definida como un aclaramiento de creatinina estimado  $<30$  ml/min, y a los pacientes con enfermedad hepática significativa (hepatitis o cirrosis). En el estudio RECORD 1, la duración promedio de la exposición ( $\pm$  DE) a rivaroxaban y enoxaparina activos fue de  $33.3 \pm 7.0$  y  $33.6 \pm 8.3$  días, respectivamente. En el estudio RECORD 2, la duración promedio de la exposición a rivaroxaban y enoxaparina activos fue de  $33.5 \pm 6.9$  y  $12.4 \pm 2.9$  días, respectivamente. Después del día 13, se continuó con el placebo oral en el grupo de enoxaparina durante el resto del estudio doble ciego. Los datos de eficacia de RECORD 1 y 2 se presentan en la Tabla 15.

**Tabla 15: Resumen de los resultados del análisis de eficacia clave para pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera: población con intención de tratar modificada**

Dosis y duración del tratamiento	Rivaroxab n 10 mg una vez al día	Enoxaparina a 40 mg una vez al día	RRR*, valor p	Rivaroxaba n 10 mg una vez al día	Enoxaparina† 40 mg una vez al día	RRR*, valor p
<b>Número de pacientes</b>	<b>N=1513</b>	<b>N=1473</b>		<b>N=834</b>	<b>N=835</b>	
<b>TEV Total</b>	17 (1.1%)	57 (3.9%)	71% (IC 95%: 50,83), p<0,001	17 (2.0%)	70 (8.4%)	76% (IC 95%: 59,86), p<0,001
<b>Componentes de TEV total</b>						
DVT proximal	1 (0.1%)	31 (2.1%)		5 (0.6%)	40 (4.8%)	
DVT distal	12 (0.8%)	26 (1.8%)		11 (1.3%)	43 (5.2%)	
PE no mortal	3 (0.2%)	1 (0.1%)		1 (0.1%)	4 (0.5%)	
Muerte (cualquier causa)	4 (0.3%)	4 (0.3%)		2 (0.2%)	4 (0.5%)	
<b>Cantidad de pacientes</b>	<b>N=1600</b>	<b>N=1587</b>		<b>N=928</b>	<b>N=929</b>	
<b>TEV mayor‡</b>	3 (0.2%)	33 (2.1%)	91% (IC 95%: 71,97), p<0.001	6 (0.7%)	45 (4.8%)	87% (IC 95%: 69,94), p<0.001
<b>Cantidad de pacientes</b>	<b>N=2103</b>	<b>N=2119</b>		<b>N=1178</b>	<b>N=1179</b>	
<b>TEV sintomática</b>	5 (0.2%)	11 (0.5%)		3 (0.3%)	15 (1.3%)	

\* Reducción relativa en el riesgo; IC = intervalo de confianza.

† Incluye el período controlado con placebo de RECORD 2.

‡ DVT proximal, PE no mortal o muerte relacionada con TEV.

Un estudio clínico aleatorizado, doble ciego (RECORD 3) con pacientes que se someterían a cirugía electiva de reemplazo total de rodilla, comparó rivaroxaban 10 mg una vez al día, comenzando al menos 6 a 8 horas (aproximadamente el 90 % recibió una dosis de 6 a 10 horas) después del cierre de la herida, frente a enoxaparina. En el estudio RECORD 3, el régimen de enoxaparina fue de 40 mg una vez al día, comenzando 12 horas antes de la cirugía. El promedio de la edad ( $\pm$  DE) de los pacientes en el estudio fue de  $68 \pm 9.0$  (rango de 28 a 91) años, con un 66 % de los pacientes  $\geq 65$  años. El 68 % de los pacientes era de sexo femenino. El 81 % de los pacientes eran caucásicos, menos del 7 % eran asiáticos y menos del 2 % de raza negra. El estudio excluyó a los pacientes con insuficiencia renal grave definida como un aclaramiento de creatinina estimado  $<30$  ml/min, y a los pacientes con enfermedad hepática significativa (hepatitis o cirrosis). La duración promedio de la exposición ( $\pm$  DE) a rivaroxaban y enoxaparina activos fue de  $11.9 \pm 2.3$  y  $12.5 \pm 3.0$  días, respectivamente. Los datos de eficacia se presentan en la Tabla 16.

**Tabla 16: Resumen de los resultados del análisis de eficacia clave para pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de rodilla: población con intención de tratar modificada**

	RECORD 3		
Dosis y duración del tratamiento	Rivaroxaban 10 mg una vez al día	Enoxaparina 40 mg una vez al día	RRR*, valor p
Número de pacientes	N=813	N=871	
TEV Total	79 (9.7%)	164 (18.8%)	48% (IC del 95%: 34,60), p<0.001
<b>Componentes de eventos que contribuyen al TEV total</b>			
TVP proximal	9 (1.1%)	19 (2.2%)	
TVP distal	74 (9.1%)	154 (17.7%)	
EP no mortal	0	4 (0.5%)	
Muerte (cualquier causa)	0	2 (0.2%)	
Cantidad de pacientes	N=895	N=917	
TEV MAYOR †	9 (1.0%)	23 (2.5%)	60% (IC 95%: 14, 81), p = 0,024
Cantidad de pacientes	N=1206	N=1226	
TEV sintomática	8 (0.7%)	24 (2.0%)	

\* Reducción relativa en el riesgo; IC = intervalo de confianza

† TVP proximal, EP no mortal o muerte relacionada con TEV.

### Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes con enfermedad aguda con riesgo de complicaciones tromboembólicas sin alto riesgo de hemorragia

La eficacia y seguridad de rivaroxaban para la profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes médicos con enfermedades agudas con riesgo de complicaciones tromboembólicas sin alto riesgo de hemorragia se evaluó en el estudio MAGELLAN (estudio multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos de eficacia y seguridad para la prevención del tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados con enfermedades comparando rivaroxaban con enoxaparina [NCT00571649]). MAGELLAN fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos de eficacia y seguridad que comparó rivaroxaban con enoxaparina, en la prevención de TEV en pacientes hospitalizados con enfermedades médicas agudas durante el período de alta hospitalaria y posterior al alta hospitalaria. Entre los pacientes elegibles se incluyó a adultos de al menos 40 años, hospitalizados por una enfermedad médica aguda, en riesgo de TEV debido a inmovilidad moderada o grave y que tenían factores de riesgo adicionales por TEV. Se requería que la población en riesgo de TEV tuviera uno o más de los siguientes factores de riesgo de TEV, es decir, inmovilización prolongada, edad  $\geq 75$  años, antecedentes de cáncer, antecedentes de TEV, antecedentes de insuficiencia cardíaca, trombofilia, enfermedad infecciosa aguda que contribuye a la hospitalización e IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>. Las causas de hospitalización incluyeron insuficiencia cardíaca, cáncer activo, accidente cerebrovascular isquémico agudo, enfermedad infecciosa e inflamatoria aguda e insuficiencia respiratoria aguda. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir rivaroxaban 10 mg una vez al día durante  $35 \pm 4$  días comenzando en el hospital y continuando después del alta hospitalaria (n=4050), o enoxaparina 40 mg una vez al día durante  $10 \pm 4$  días comenzando en el hospital seguido de placebo después del alta (n=4051).

El principal resultado de eficacia en el ensayo MAGELLAN fue un criterio de valoración compuesto que incluyó trombosis venosa profunda (TVP) proximal asintomática en extremidad inferior, TVP sintomática proximal o distal en extremidad inferior, embolia pulmonar (EP) sintomática no mortal y muerte relacionada con tromboembolia venosa (TEV).

Un total de 6024 pacientes fueron evaluables para el análisis de resultados de eficacia principal (2967 con rivaroxaban 10 mg una vez al día y 3057 con enoxaparina/placebo). La edad promedio fue de 68,9 años, con un 37,1% de la población de sujetos  $\geq 75$  años. Los factores de riesgo de TEV incluyeron inmovilización grave al inicio del estudio (99,9%), dímero D > 2X LSN (43,7%), antecedentes de insuficiencia cardíaca (35,6%), IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> (15,2%), insuficiencia venosa crónica (14,9%), enfermedad infecciosa aguda (13,9%), varicosis grave (12,5%), antecedentes de cáncer (16,2%), antecedentes de TEV (4,5%), terapia de reemplazo hormonal (1,1%) y trombofilia (0,3%), reciente cirugía mayor (0,8%) y traumatismo grave reciente (0,2%). La población era 54,7% masculina, 68,2% blanca, 20,4% asiática, 1,9% negra y 5,3% otra. Los diagnósticos de ingreso por hospitalización fueron enfermedades infecciosas agudas (43,8%) seguidas de insuficiencia cardíaca congestiva clase III o IV de la NYHA (33,2%), insuficiencia

respiratoria aguda (26,4%), ictus isquémico agudo (18,5%) y enfermedades inflamatorias agudas (3,4%).

En la Tabla 17 se muestran los resultados generales del análisis por intención de tratamiento modificado (mITT) y preespecificado para los resultados de eficacia y sus componentes. Este análisis excluye aproximadamente al 25 % de los pacientes principalmente debido a que no se realiza una evaluación ecográfica (13.5 %), una evaluación inadecuada en el día 35 (8.1 %) o no se toma la medicación del estudio (1.3 %).

**Tabla 17: Resultados de eficacia en el día 35 (intención de tratamiento modificada) y el día 10 (por protocolo) en el estudio MAGELLAN**

<b>Eventos del día 1 al día 35, conjunto de análisis mITT</b>	<b>Rivaroxaban 10 mg N=2967 n (%)</b>	<b>Enoxaparina 40 mg/placebo N=3057 n (%)</b>	<b>RR (IC del 95%)</b>
Criterio de valoración compuesto primario en el día 35	131 (4.4%)	175 (5.7%)	0.77 (0.62, 0.96)
EP sintomática no mortal	10 (0.3)	14 (0.5)	
TVP sintomática en extremidades inferiores	13 (0.4)	15 (0.5)	
TVP proximal asintomática en extremidades inferiores	103 (3.5)	133 (4.4)	
Muerte relacionada con TEV	19 (0.6)	30 (1.0)	
<b>Eventos del Día 1 al Día 10, conjunto de análisis PP</b>	<b>Rivaroxaban 10 mg N=2938 n (%)</b>	<b>Enoxaparina 40 mg N=2993 n (%)</b>	<b>RR (IC del 95%)</b>
Criterio de valoración compuesto primario en el día 10	78 (2.7)	82 (2.7)	0.97 (0.71, 1.31)
EP sintomática no mortal	6 (0.2)	2 (<0,1)	
TVP sintomática en extremidades inferiores	7 (0.2)	6 (0.2)	
TVP proximal asintomática en extremidades inferiores	71 (2.4)	71 (2.4)	
Muerte relacionada con TEV	3 (0.1)	6 (0.2)	
<b>Conjunto de análisis mITT más mortalidad por todas las causas</b>	<b>N=3096 n (%)</b>	<b>N=3169 n (%)</b>	<b>RR (IC del 95%)</b>
Otro criterio de valoración compuesto primario el día 35	266 (8.6)	293 (9.2)	0.93 (0.80, 1.09)
EP sintomática no mortal	10 (0.3)	14 (0.4)	
TVP sintomática en extremidades inferiores	13 (0.4)	15 (0.5)	
TVP proximal asintomática en extremidades inferiores	103 (3.3)	133 (4.2)	
Mortalidad por todas las causas	159 (5.1)	153 (4.8)	

mITT: intención de tratamiento modificada; PP: por protocolo; TVP: trombosis venosa profunda; EP: embolia pulmonar; TEV: tromboembolismo venoso;

IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo

Los pacientes con braquiectasia/cavitación pulmonar, cáncer activo, terapia antiplaquetaria dual o úlcera gastroduodenal activa o cualquier hemorragia en los tres meses anteriores (19.4 %), tuvieron un exceso de hemorragia con rivaroxaban en comparación con enoxaparina/placebo. Por lo tanto, los pacientes que cumplieron con estos criterios fueron excluidos de los siguientes análisis que se presentan a continuación.

En la Tabla 18 se proporcionan los resultados de eficacia para el subgrupo de pacientes sin alto riesgo de hemorragia.

**Tabla 18: Resultados de eficacia el día 35 (intención de tratamiento modificada) y el día 10 (por protocolo) en pacientes sin alto riesgo de hemorragia en el estudio MAGELLAN\***

Eventos del día 1 al día 35, conjunto de análisis mITT	Rivaroxaban 10 mg N=2419 n (%)	Enoxaparina 40 mg/placebo N=2506 n (%)	RR (IC del 95 %)
Criterio de valoración compuesto primario en el día 35	94 (3.9)	143 (5.7)	0.68 (0.53, 0.88)
EP sintomática no mortal	7 (0.3)	10 (0.4)	
TVP sintomática en extremidades inferiores	9 (0.4)	10 (0.4)	
TVP proximal asintomática en extremidades inferiores	73 (3.0)	110 (4.4)	
Muerte relacionada con TEV	15 (0.6)	26 (1.0)	
Criterio de valoración compuesto primario en el día 10	58 (2.4)	72 (3.0)	0.82 (0.58, 1.15)
EP sintomática no mortal	5 (0.2)	2 (<0.1)	
TVP sintomática en extremidades inferiores	6 (0.3)	4 (0.2)	
TVP proximal asintomática en extremidades inferiores	52 (2.2)	62 (2.5)	
Muerte relacionada con TEV	2 (<0.1)	6 (0.2)	
<b>Conjunto de análisis mITT más mortalidad por todas las causas</b>	<b>N=2504 n (%)</b>	<b>N=2583 n (%)</b>	<b>RR (IC del 95 %)</b>
Otro criterio de valoración compuesto primario el día 35	184 (7.3)	225 (8.7)	0.84 (0.70, 1.02)
EP sintomática no mortal	7 (0.3)	10 (0.4)	
TVP sintomática en extremidades inferiores	9 (0.4)	10 (0.4)	
TVP proximal asintomática en extremidades inferiores	73 (2.9)	110 (4.3)	
Muertes por cualquier causa	107 (4.3)	112 (4.3)	

\* No se incluyeron pacientes con alto riesgo de hemorragia (p. ej. bronquiectasia/ cavitación pulmonar, cáncer activo, tratamiento antiplaquetario dual o úlcera gastroduodenal activa o cualquier hemorragia en los tres meses previos). mITT: intención de tratamiento modificada; PP: por protocolo; TVP: trombosis venosa profunda; EP: embolia pulmonar, TEV: tromboembolia venosa; IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

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

La evidencia de la eficacia y seguridad de rivaroxaban para la reducción del riesgo de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o muerte cardiovascular en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP) se derivó de los resultados cardiovasculares doble ciego controlados por placebo para las personas que utilizan el ensayo sobre estrategias de anticoagulación (Cardiovascular Outcomes for People using Anticoagulation Strategies, COMPASS) [NCT10776424]. Un total de 27,395 pacientes fueron aleatorizados

uniformemente para recibir rivaroxaban 2.5 mg por vía oral dos veces al día más aspirina 100 mg una vez al día, rivaroxaban 5 mg por vía oral dos veces al día solo o aspirina 100 mg una vez al día sola. Debido a que la dosis de 5 mg sola no fue superior a la aspirina sola, a continuación, solo se analizan los datos relacionados con la dosis de 2.5 mg más aspirina. Fueron elegibles los pacientes con EAC o EAP establecidas. Los pacientes con EAC menores de 65 años también debían tener documentación de aterosclerosis que afectara al menos a dos lechos vasculares o que tuvieran al menos dos factores de riesgo cardiovascular adicionales (tabaquismo actual, diabetes mellitus, una tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] de <60 ml por minuto, insuficiencia cardíaca o accidente cerebrovascular isquémico no lacunar  $\geq 1$  mes antes). Los pacientes con EAP eran sintomáticos con índice tobillo-brazo <0.90 o tenían estenosis asintomática de la arteria carótida  $\geq 50$  %, un procedimiento de revascularización de la carótida previo o enfermedad isquémica establecida de una o ambas extremidades inferiores. Se excluyó a los pacientes que usaban antiagregantes plaquetarios dobles, otros antiagregantes plaquetarios distintos de la aspirina o tratamientos anticoagulantes orales, ictus isquémico, no lacunar dentro de 1 mes, accidente cerebrovascular hemorrágico o lacunar en cualquier momento, o TFGe <15 ml/min.

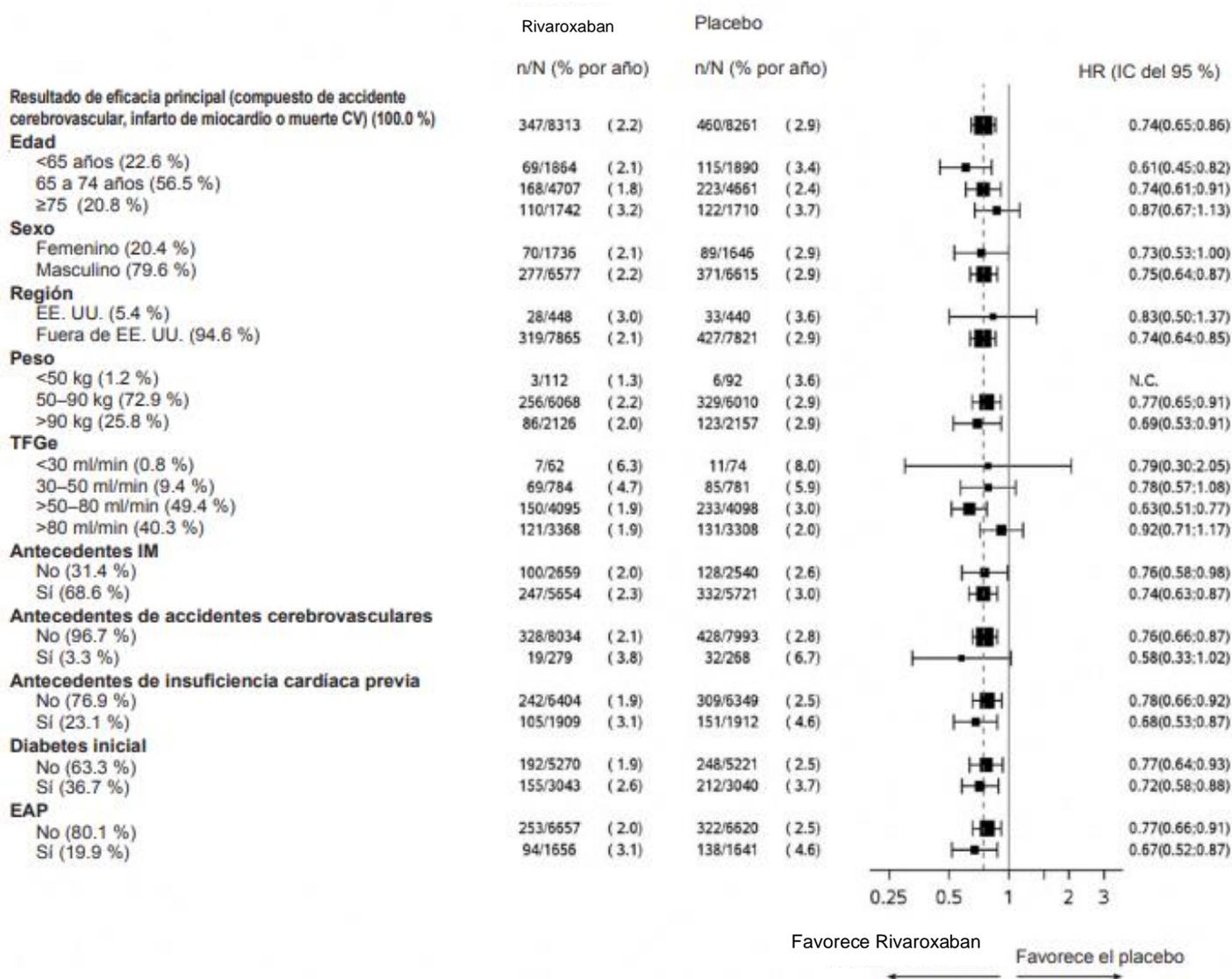
La edad promedio era de 68 años, con un 21% de la población de sujetos de  $\geq 75$  años. De los pacientes incluidos, el 91% tenía EAC (y se denominará población COMPASS EAC), el 27% tenía EAP (y se denominará población COMPASS EAP) y el 18% tenía ambas (tanto EAC como EAP). Entre los pacientes con EAC, el 69% tenía infarto de miocardio previo, el 60% tenía angioplastia coronaria transluminal percutánea previa (ACTP)/aterectomía/ intervención coronaria percutánea (ICP), y el 26% tenía antecedentes de injerto para la derivación de arteria coronaria (IDAC) antes del estudio. De los pacientes con EAP, el 49% tenía claudicación intermitente, el 27% tenía cirugía de bypass de arteria periférica o angioplastia transluminal percutánea periférica, el 26 % tenía estenosis asintomática de la arteria carótida >50 %, y 4 % había sufrido la amputación de un miembro o un pie por enfermedad vascular arterial.

La duración promedio del seguimiento fue de 23 meses. En relación con el placebo, rivaroxaban redujo la tasa del resultado compuesto primario de accidente cerebrovascular, infarto del miocardio o muerte cardiovascular: HR 0.76 (IC del 95%: 0.66, 0.86;  $p=0.00004$ ). En la población COMPASS EAC, el beneficio se observó temprano con un efecto de tratamiento constante durante todo el período de tratamiento (consulte la Tabla 19 y la Figura 10).

Se realizó un análisis de beneficio-riesgo de los datos de COMPASS comparando la cantidad de eventos cardiovasculares prevenidos (muertes CV, infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares no hemorrágicos) con la cantidad de eventos hemorrágicos mortales o potencialmente mortales (hemorragias mortales + hemorragias sintomáticas no mortales en un órgano crítico) en el grupo de rivaroxaban en comparación con el grupo de placebo. En comparación con el placebo, durante 10,000 pacientes-años de tratamiento, se esperaría que rivaroxaban produzca 70 eventos cardiovasculares menos y 12 hemorragias potencialmente mortales adicionales, lo que indica un balance favorable de beneficios y riesgos.

Los resultados en la población COMPASS EAC fueron uniformes en los principales subgrupos (consulte la Figura 9).

**Figura 9: Riesgo de resultado de eficacia principal por características iniciales en la población COMPASS EAC (población con intención de tratamiento)**



\* Todos los pacientes recibieron 100 mg de aspirina 1 vez al día como terapia de antecedentes.

**Tabla 19: Resultados de eficacia de la población COMPASS EAC\***

	Rivaroxabant† N=8313		Placebot† N=8261		Cociente de peligro (IC del 95 %)
	n (%)	Tasa de eventos (%/año)	n (%)	Tasa de eventos (%/año)	
Accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o muerte CV	347 (4.2)	2.2	460 (5.6)	2.9	0.74 (0.65, 0.86)
- Accidente cerebrovascular	74 (0.9)	0.5	130 (1.6)	0.8	0.56 (0.42, 0.75)
- Infarto de miocardio	169 (2.0)	1.1	195 (2.4)	1.2	0.86 (0.70, 1.05)
- Muerte CV	139 (1.7)	0.9	184 (2.2)	1.1	0.75 (0.60, 0.93)

Muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia aguda de las extremidades	299 (3.6)	1.9	411 (5.0)	2.6	0.72 (0.62, 0.83)
- Muerte por enfermedad coronaria <sup>§</sup>	80 (1.0)	0.5	107 (1.3)	0.7	0.74 (0.55, 0.99)
- Accidente cerebrovascular isquémico	56 (0.7)	0.3	114 (1.4)	0.7	0.49 (0.35, 0.67)
- Isquemia aguda de la extremidad <sup>#</sup>	13 (0.2)	0.1	27 (0.3)	0.2	0.48 (0.25, 0.93)
Muerte CV <sup>¶</sup> : infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia aguda de las extremidades	349 (4.2)	2.2	470 (5.7)	3.0	0.73 (0.64, 0.84)
Muertes por cualquier causa	262 (3.2)	1.6	339 (4.1)	2.1	0.77 (0.65, 0.90)

\* Conjunto de análisis con intención de tratar, análisis primarios.

† Programa de tratamiento: rivaroxaban 2.5 mg dos veces al día frente a placebo. Todos los pacientes recibieron 100 mg de aspirina una vez al día como terapia de antecedentes.

‡ Rivaroxaban frente a placebo.

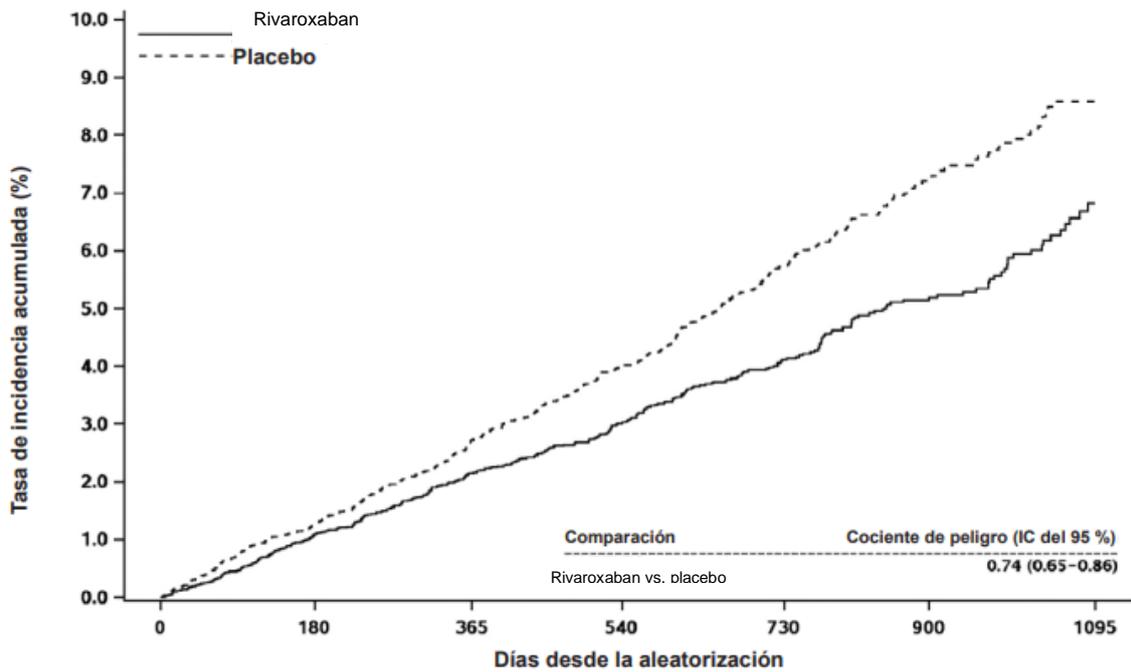
§ Muerte por enfermedad coronaria: muerte por IM agudo, muerte cardíaca súbita o procedimiento CV.

¶ La muerte CV incluye la muerte por EC o la muerte por otras causas CV o muerte desconocida.

# La isquemia aguda de la extremidad se define como una isquemia que amenaza la extremidad y que conduce a una intervención vascular aguda (es decir, farmacológica, cirugía/reconstrucción arterial periférica, angioplastia periférica/ stent o amputación).

EC: enfermedad coronaria, IC: intervalo de confianza; CV: cardiovascular; IM: infarto del miocardio.

**Figura 10: Tiempo hasta la primera aparición del resultado de eficacia principal (accidente cerebrovascular, infarto del miocardio, muerte cardiovascular) en la población COMPASS EAC\***



	Cantidad de sujetos en riesgo						
Rivaroxaban	8313	8203	7236	5877	3659	2164	639
Placebo	8261	8137	7133	5760	3621	2134	645

\* Todos los pacientes recibieron aspirina 100 mg una vez al día como terapia de antecedentes.  
IC: intervalo de confianza.

### Reducción del riesgo de eventos vasculares trombóticos importantes en pacientes con EAP, incluso pacientes sometidos a revascularización de extremidades inferiores debido a EAP sintomática

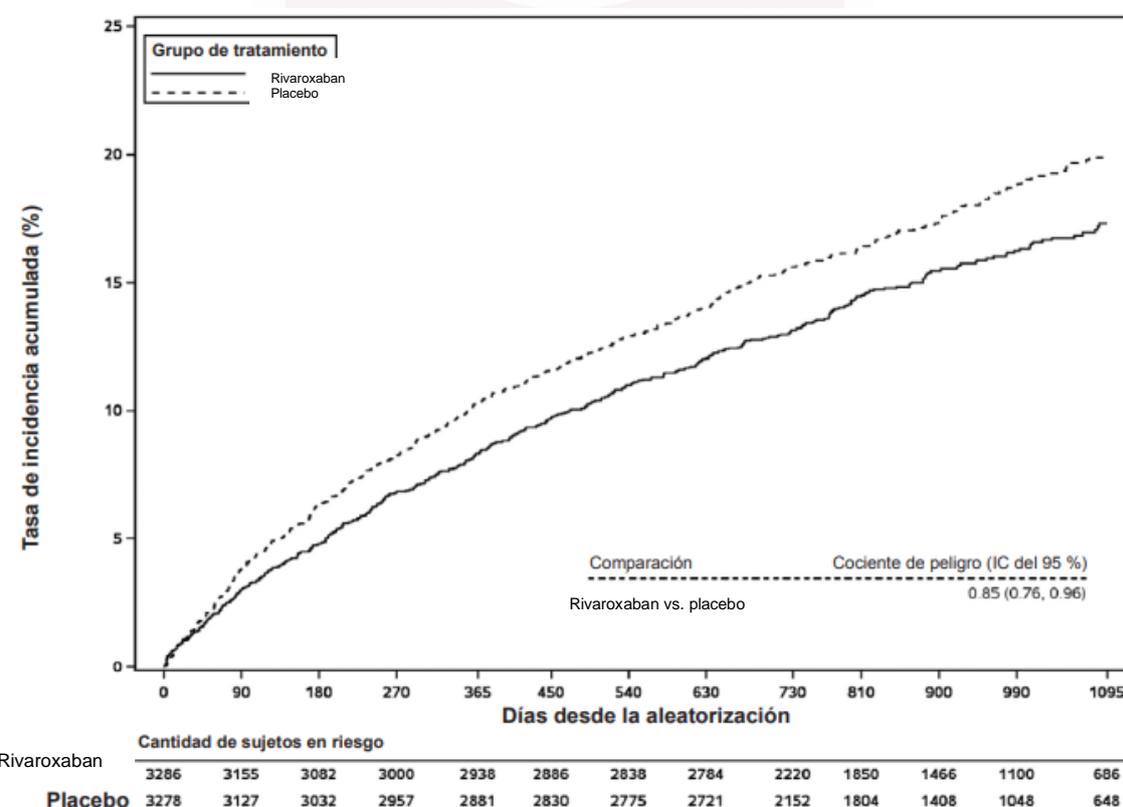
La eficacia y seguridad de rivaroxaban 2.5 mg por vía oral dos veces al día frente a placebo con antecedentes de aspirina 100 mg una vez al día en pacientes con EAP se evaluaron en el estudio COMPASS (n=4996) que se denominarán población COMPASS EAP [consulte Estudios clínicos (14.6)].

También se evaluaron la eficacia y seguridad de rivaroxaban para la reducción del riesgo del criterio de valoración combinado de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, muerte cardiovascular, isquemia aguda de las extremidades (Acute Limb Ischemia, ALI) y amputación mayor de etiología vascular en pacientes sometidos a un procedimiento de revascularización infrainguinal de extremidad inferior debido a enfermedad arterial periférica (EAP) sintomática en el estudio doble ciego, controlado con placebo de resultados vasculares de ASA junto con rivaroxabán en el ensayo de revascularización endovascular o quirúrgica de extremidades para enfermedad arterial periférica (EAP) (VOYAGER) [NCT02504216]. Un total de 6564 pacientes fueron igualmente aleatorizados para recibir rivaroxaban 2.5 mg por vía oral dos veces al día frente a placebo en una terapia de base de aspirina 100 mg una vez al día.

Los pacientes elegibles incluyeron adultos que tenían como mínimo 50 años de edad con EAP aterosclerótica de las extremidades inferiores sintomática de moderada a grave documentada que se sometieron a un procedimiento quirúrgico periférico y/o procedimiento endovascular exitoso con o sin clopidogrel (se permitió hasta un máximo de 6 meses; la duración mediana de la terapia fue de 31 días). Los pacientes tenían antecedentes de revascularización de extremidades con índice tobillo-brazo  $\leq 0.85$  o ningún antecedente de revascularización de extremidades con índice tobillo-brazo  $\leq 0.80$ . Se excluyeron pacientes que necesitan un antiagregante plaquetario doble durante  $>6$  meses, o cualquier antiplaquetario adicional que no sea aspirina y clopidogrel, o anticoagulante oral, así como pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio (AIT), o pacientes con TFGe  $<15$  ml/min. La edad promedio era de 67 años, con un 20% de la población

de sujetos  $\geq 75$  años. De los pacientes incluidos, el 35% tuvo revascularización quirúrgica, el 47% revascularización endovascular con clopidogrel y el 18% revascularización endovascular sin clopidogrel. La duración mediana del seguimiento fue de 30.8 meses. rivaroxaban 2.5 mg dos veces al día fue superior al placebo en la reducción de la tasa del resultado compuesto primario de infarto del miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, muerte cardiovascular, isquemia aguda de las extremidades (ALI) y amputación mayor de etiología vascular. El resultado de eficacia principal y sus componentes se proporcionan en la Tabla 20. El diagrama Kaplan-Meier para el resultado de eficacia principal se puede ver en la Figura 11. Se evaluó la superioridad de los resultados de eficacia secundarios en un orden jerárquico preespecificado y los primeros cinco de siete criterios de valoración se redujeron significativamente en el grupo de tratamiento con rivaroxabán (consulte la Tabla 20). En comparación con el placebo, durante 10,000 años-paciente de tratamiento, se esperaba que rivaroxaban produzca 181 eventos menos de resultado de eficacia principal y 29 eventos más de hemorragia mayor TIMI, lo que indica un equilibrio favorable de beneficios y riesgos.

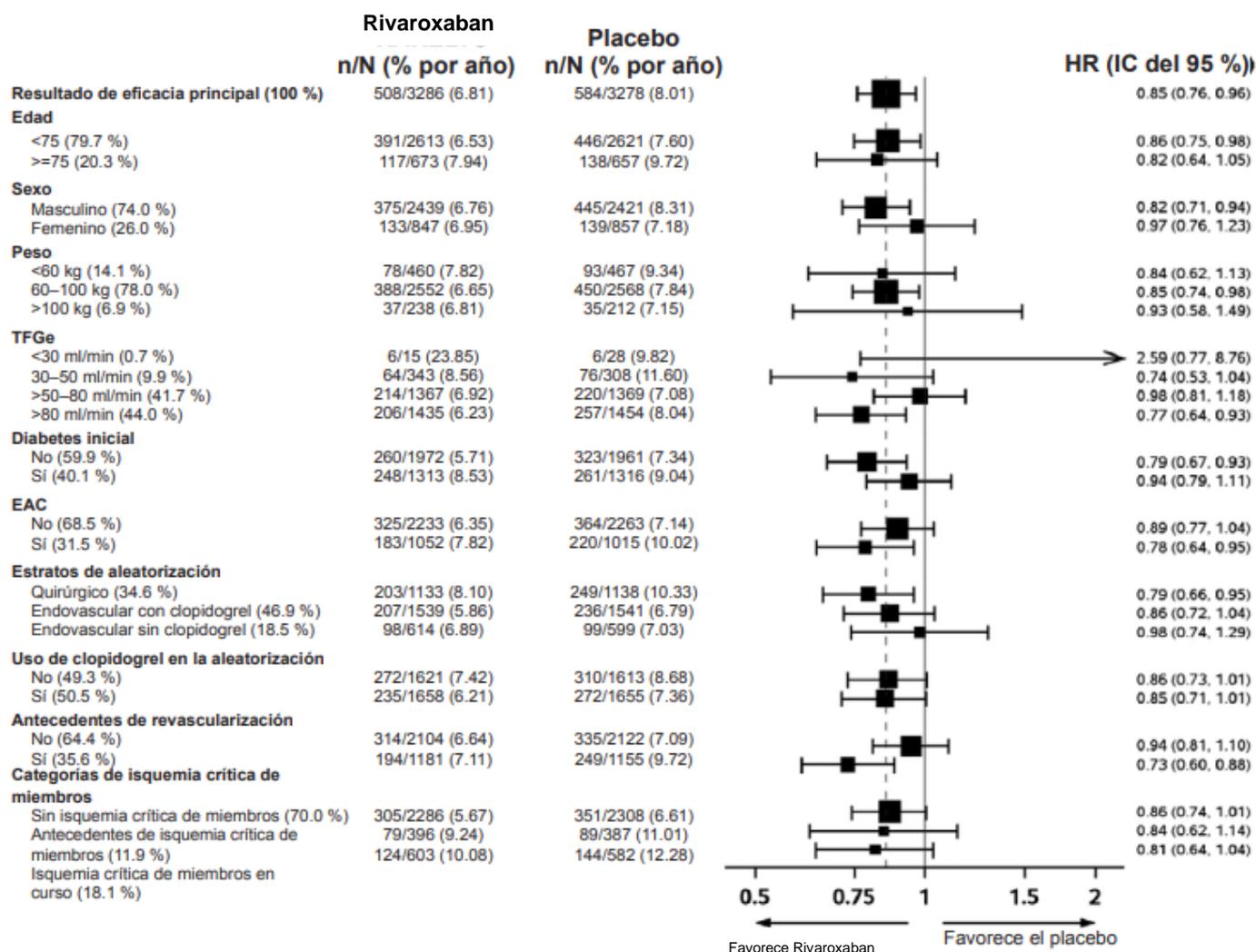
**Figura 11: Tiempo hasta la primera aparición del resultado de eficacia principal (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, muerte cardiovascular, isquemia aguda de las extremidades, amputación mayor debido a orígenes vasculares) en VOYAGER\***



\* Todos los pacientes recibieron aspirina 100 mg una vez al día como terapia de antecedentes.

En la Figura 12 se muestra el riesgo de resultado de eficacia principal en los principales subgrupos. Los análisis de subgrupos deben interpretarse con cautela, ya que las diferencias pueden reflejar el juego del azar entre un gran número de análisis. El criterio de valoración de eficacia principal generalmente muestra resultados homogéneos entre los subgrupos.

**Figura 12: Riesgo de resultado de eficacia principal por características iniciales en VOYAGER (población con intención de tratamiento)\***



\* Todos los pacientes recibieron aspirina 100 mg una vez al día como terapia de antecedentes.

La Tabla 20 muestra las tasas de eventos de eficacia para los criterios de valoración preespecificados en VOYAGER y criterios de valoración similares en la población COMPASS EAP.

**Tabla 20: Resultados de eficacia en VOYAGER (población con intención de tratamiento) y COMPASS EAP**

	VOYAGER			COMPASS EAP		
	Rivaroxaban N=3286	Placebo N=3278	Cociente de peligro (IC del 95 %)* Valor p†	Rivaroxaban N=2492	Placebo N=2504	Cociente de peligro (IC del 95 %)*
<b>Resultado Componentes</b>	Índice de eventos (%/año)			Índice de eventos (%/año)		
Resultado de cinco componentes (eventos vasculares trombóticos importantes)‡	6.8	8.0	0.85 (0.76, 0.96) p=0.0085	3.4	4.8	0.71 (0.57, 0.87)
Infarto de miocardio	1.7	1.9	0.88 (0.70, 1.12)	1.1	1.5	0.76 (0.53, 1.09)
Accidente	0.9	1.0	0.87 (0.63, 1.18)	0.5	0.9	0.55 (0.33, 0.87)

cerebrovascular isquémico§			1.19)			0.93)
Muerte CV¶	2.5	2.2	1.14 (0.93, 1.40)	1.4	1.7	0.82 (0.59, 1.14)
ALI	2.0	3.0	0.67 (0.55, 0.82)	0.4	0.8	0.56 (0.32, 0.99)
Amputación mayor de etiología vascular#	1.3	1.5	0.89 (0.68, 1.16)	0.2	0.6	0.40 (0.20, 0.79)
Resultados de eficacia secundaria de VOYAGER <sup>Þ</sup>						
IM, accidente cerebrovascular isquémico, muerte por cardiopatía coronaria, <sup>ß</sup> ALI y amputación mayor por etiología vascular	5.8	7.3	0.80 (0.71, 0.91) p=0.0008	2.8	4.2	0.66 (0.53, 0.83)
Revascularización de extremidad índice no planificada por isquemia recurrente de la extremidad <sup>à</sup>	8.4	9.5	0.88 (0.79, 0.99) p=0.028	N/C	N/C	N/C
Hospitalización por una causa coronaria o periférica de naturaleza trombótica <sup>#</sup>	3.5	4.8	0.72 (0.62, 0.85) p<0.0001	1.7	2.9	0.58 (0.44, 0.77)
IM, accidente cerebrovascular isquémico, muerte por cualquier causa, ALI y amputación mayor por etiología vascular	8.2	9.3	0.89 (0.79, 0.99) p=0.029	4.8	6.0	0.80 (0.67, 0.96)
IM, accidente cerebrovascular por cualquier causa, muerte CV, ALI y amputación mayor por etiología vascular	6.9	8.1	0.86 (0.76, 0.96) p=0.010	3.4	4.9	0.70 (0.57, 0.86)
Muertes por cualquier causa	4.0	3.7	1.08 (0.92, 1.27)	2.8	3.1	0.91 (0.72, 1.16)
Eventos de TEV <sup>è</sup>	0.3	0.5	0.61 (0.37, 1.00)	0.2	0.3	0.67 (0.30, 1.49)

Los criterios de valoración de eficiencia en COMPASS EAP se analizaron de acuerdo con los criterios de valoración preespecificados en VOYAGER cuando correspondía.

\* Rivaroxaban vs. placebo.

† Valores p bilaterales.

‡ El evento vascular trombótico mayor es la combinación de IM, accidente cerebrovascular isquémico, muerte CV, ALI y amputación mayor por etiología vascular.

§ En el caso de VOYAGER, el accidente cerebrovascular isquémico incluyó accidente cerebrovascular de etiología incierta o desconocida, mientras que COMPASS solo incluyó el accidente cerebrovascular isquémico.

¶ La muerte CV incluye la muerte por enfermedad coronaria, la muerte por otras causas cardiovasculares, paro cardíaco súbito y la muerte por causas desconocidas.

# Eventos adjudicados en VOYAGER y eventos informados por el investigador en COMPASS. Þ Los resultados secundarios de VOYAGER se probaron secuencialmente.

ß La muerte por enfermedad coronaria incluye la muerte cardíaca súbita, infarto de miocardio y procedimiento de revascularización coronaria.

à La revascularización de extremidad índice no planificada por isquemia recurrente de la extremidad no se capturó en el estudio COMPASS.

è Eventos informados por el investigador en VOYAGER y eventos adjudicados en COMPASS.

ALI = isquemia aguda de extremidades, EC = enfermedad coronaria; IC = intervalo de confianza, CV = cardiovascular; IM = infarto de miocardio, TEV = tromboembolia venosa.

#### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN**

Mantener el producto en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C.

#### **NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Caja de cartón x 15 y 30 tabletas recubiertas en envase blister de Aluminio-PVC/PVDC incoloro.

#### **LISTA DE EXCIPIENTES**

##### **Xenius®-10 tableta recubierta**

Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio, hipromelosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, Instacoat aqua rosado, agua purificada.

##### **Xenius®-15 tableta recubierta**

Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, Instacoat aqua marrón, agua purificada.

##### **Xenius®-20 tableta recubierta**

Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, Instacoat aqua marrón, agua purificada.

#### **INCOMPATIBILIDADES**

No procede.

#### **VIDA ÚTIL**

No usar después de la fecha de vencimiento indicada en el envase mediato o inmediato. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

#### **FECHA DE REVISIÓN**

Enero 2022.

**R.S. N°:** EE-

**Mfg. Lic. No.:** G/25/2011

**Importado por:** Laboratorios Siegfried S.A.C.

Telf.: (511) 622 2050

[www.siegfried.com.pe](http://www.siegfried.com.pe)

[info.peru@siegfried.com.pe](mailto:info.peru@siegfried.com.pe)

Lima – Perú



**Elaborado por:** Exemed Pharmaceuticals - India.