

ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Svariya 10 mg película bucodispersable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada película bucodispersable contiene 10 mg de rivaroxabán.

Excipiente con efecto conocido

Cada película bucodispersable contiene 0,125 mg de macroglicerol hidroxiestearato de , véase la sección 4.4.

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Película bucodispersable

Película fina de color rojo claro, de forma rectangular, que se disuelve en la boca. Cada película mide aproximadamente 20 x 28 mm y tiene un grosor de 0,080 mm.

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención de la tromboembolia venosa (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), y prevención de la TVP y la EP recurrentes en adultos. (Véase la sección 4.4 para pacientes con EP hemodinámicamente inestables).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Prevención de la TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

La dosis recomendada es de 10 mg de rivaroxabán por vía oral una vez al día. La dosis inicial debe tomarse entre 6 y 10 horas después de la cirugía, siempre que se haya establecido la hemostasia.

La duración del tratamiento depende del riesgo individual del paciente de tromboembolia venosa, que viene determinado por el tipo de cirugía ortopédica.

- Para los pacientes sometidos a una cirugía mayor de cadera, se recomienda una duración del tratamiento de 5 semanas.
- Para los pacientes sometidos a una cirugía mayor de rodilla, se recomienda una duración del tratamiento de 2 semanas.

Si se olvida una dosis, el paciente debe tomar Svariya inmediatamente y continuar al día siguiente con la dosis diaria habitual.

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

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

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

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

La duración del tratamiento y la selección de la dosis deben individualizarse tras una evaluación cuidadosa de los beneficios del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver sección 4.4).

	Periodo de tiempo	Pauta posológica	Dosis diaria total
Tratamiento y prevención de la TVP y la EP recurrentes	Días 1-21	15 mg dos veces al día	30 mg
	A partir del día 22	20 mg una vez al día	20 mg
Prevención de la TVP y la EP recurrentes	Tras completar al menos 6 meses de tratamiento para la TVP o la EP	10 mg una vez al día o 20 mg una vez al día	10 mg o 20 mg

Si se olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día (días 1 a 21), el paciente debe tomar Svariya inmediatamente para garantizar la ingesta de 30 mg de Svariya al día. En este caso, se pueden tomar dos comprimidos bucodispersables de 15 mg a la vez. El paciente debe continuar con la ingesta habitual de 15 mg dos veces al día, tal y como se recomienda, al día siguiente.

Si se olvida una dosis durante la fase de tratamiento de una vez al día, el paciente debe tomar Svariya inmediatamente y continuar al día siguiente con la dosis de una vez al día recomendada. No se debe duplicar la dosis en el mismo día para compensar la dosis olvidada.

Conversión de antagonistas de la vitamina K (AVK) a Svariya

En el caso de los pacientes tratados por TVP, EP y prevención de recidivas, se debe suspender el tratamiento con AVK y debe iniciarse el tratamiento con Svariya una vez que el INR sea $\leq 2,5$.

Al cambiar a los pacientes de AVK a Svariya, los valores del índice internacional normalizado (INR) se elevarán falsamente tras la ingesta de Svariya. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de Svariya y, por lo tanto, no debe utilizarse (ver sección 4.5).

Cambio de Svariya a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de Svariya a AVK. Se debe garantizar una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Cabe señalar que Svariya puede contribuir a un aumento del INR. En pacientes que cambian de Svariya a AVK, se debe administrar AVK de forma simultánea hasta que el INR sea $\geq 2,0$. Durante los dos primeros días del periodo de cambio, se debe utilizar la dosis inicial

estándar de AVK, seguida de la dosis de AVK, según lo indicado por las pruebas de INR. Mientras los pacientes estén tomando Svarya y AVK, el INR no debe analizarse antes de 24 horas después de la dosis anterior, pero antes de la siguiente dosis de Svarya. Una vez que se suspende Svarya, el análisis del INR puede realizarse de forma fiable al menos 24 horas después de la última dosis (véanse las secciones 4.5 y 5.2).

Conversión de anticoagulantes parenterales a Svarya

En el caso de los pacientes que estén recibiendo actualmente un anticoagulante parenteral, se debe suspender el anticoagulante parenteral e iniciar el tratamiento con Svarya entre 0 y 2 horas antes de la hora prevista para la siguiente administración del medicamento parenteral (por ejemplo, heparinas de bajo peso molecular) o en el momento de la suspensión de un medicamento parenteral administrado de forma continua (por ejemplo, heparina no fraccionada intravenosa).

Conversión de Svarya a anticoagulantes parenterales

Administre la primera dosis del anticoagulante parenteral en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de Svarya.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Los datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán aumentan significativamente. Por lo tanto, Svarya debe utilizarse con precaución en estos pacientes. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min (ver secciones 4.4 y 5.2).

- Para la prevención de la TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min) o insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) (véase la sección 5.2).
- Para el tratamiento de la TVP, el tratamiento de la EP y la prevención de la TVP y la EP recurrentes, no es necesario ajustar la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min) (véase la sección 5.2).
En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min): los pacientes deben ser tratados con 15 mg dos veces al día durante las primeras 3 semanas. A partir de entonces, cuando la dosis recomendada sea de 20 mg una vez al día, se debe considerar la reducción de la dosis de 20 mg una vez al día a 15 mg una vez al día si el riesgo evaluado de hemorragia del paciente supera el riesgo de TVP y EP recurrentes. La recomendación de utilizar 15 mg se basa en modelos farmacocinéticos y no se ha estudiado en este contexto clínico (ver secciones 4.4, 5.1 y 5.2).
Cuando la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día, no es necesario ajustar la dosis recomendada.

Insuficiencia hepática

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

Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis (véase la sección 5.2).

Peso corporal

No es necesario ajustar la dosis (véase la sección 5.2).

Sexo

No es necesario ajustar la dosis (véase la sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Svarya 10 mg comprimidos bucodispersables en niños de 0 a 18 años. No hay datos disponibles. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Svarya 10 mg comprimidos bucodispersables en niños menores de 18 años.

Modo de administración

Las películas bucodispersables de Svarya 10 mg son para uso oral y pueden tomarse con o sin alimentos y también con o sin agua (ver sección 5.2). La película debe desintegrarse en la boca del paciente antes de tragarla con saliva.

- a) Para abrir el sobre, debe sujetarse con el lado más corto hacia arriba, que está marcado con una flecha.
- b) A continuación, se debe abrir el sobre separando suavemente ambas partes por la marca de la flecha. Cada parte debe sujetarse entre el pulgar y el índice, utilizando una mano para cada parte.
- c) Ambas partes del sobre deben separarse en direcciones opuestas hasta que queden completamente separadas. La película bucodispersable quedará expuesta y situada en una de las mitades del sobre.
- d) La película bucodispersable debe retirarse del sobre con los dedos secos y colocarse directamente sobre la lengua. La boca del paciente debe estar vacía. La película bucodispersable debe tomarse inmediatamente después de abrir el sobre.

Importante: La película bucodispersable no debe manipularse con las manos mojadas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 6.1.

Hemorragia activa clínicamente significativa.

Lesión o afección que se considere un riesgo significativo de hemorragia grave. Esto puede incluir ulceración gastrointestinal actual o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia, lesión cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, varices esofágicas conocidas o sospechadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraspinales o intracerebrales importantes.

Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, por ejemplo, heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatrán etexilato, apixabán, etc.), excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante (ver sección 4.2) o cuando se administra HNF en dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto (ver sección 4.5).

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

Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Se recomienda la vigilancia clínica de acuerdo con la práctica anticoagulante durante todo el periodo de tratamiento.

Riesgo hemorrágico

Al igual que con otros anticoagulantes, se debe observar atentamente a los pacientes que toman Svarya para detectar signos de hemorragia. Se recomienda utilizarlo con precaución en situaciones con mayor riesgo de hemorragia e . Se debe suspender la administración de Svarya si se produce una hemorragia grave (ver sección 4.9).

En los estudios clínicos, se observaron con mayor frecuencia hemorragias mucosas (es decir, epistaxis, gingivales, gastrointestinales, genitourinarias, incluyendo sangrado vaginal anormal o aumento del sangrado menstrual) y anemia durante el tratamiento prolongado con rivaroxabán en comparación con el tratamiento con AVK. Por lo tanto, además de una vigilancia clínica adecuada, las pruebas de laboratorio de hemoglobina/hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la relevancia clínica de las hemorragias manifiestas, según se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se detalla a continuación, presentan un mayor riesgo de hemorragia. Estos pacientes deben ser vigilados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y anemia después del inicio del tratamiento (ver sección 4.8). En los pacientes que reciben Svarya para la prevención de la TEV tras una cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla, esto puede hacerse mediante un examen físico periódico de los pacientes, una observación estrecha del drenaje de la herida quirúrgica y mediciones periódicas de la hemoglobina. Cualquier disminución inexplicable de la hemoglobina o la presión arterial debe dar lugar a la búsqueda del lugar de la hemorragia.

Aunque el tratamiento con rivaroxabán no requiere una monitorización rutinaria de la exposición, los niveles de rivaroxabán medidos con un ensayo cuantitativo calibrado del factor Xa pueden ser útiles en situaciones excepcionales en las que el conocimiento de la exposición al rivaroxabán puede ayudar a tomar decisiones clínicas, por ejemplo, en caso de sobredosis y cirugía de urgencia (ver secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), los niveles plasmáticos de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (1,6 veces de media), lo que puede provocar un mayor riesgo de hemorragia.

Svarya debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min (véanse las secciones 4.2 y 5.2).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) que reciben concomitantemente otros medicamentos que aumentan las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán, Svarya debe utilizarse con precaución (véase la sección 4.5).

Interacción con otros medicamentos

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

Se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el ácido acetilsalicílico (ASA) y los inhibidores de la agregación plaquetaria o los inhibidores selectivos de la recaptación de

serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). En pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa, se puede considerar un tratamiento profiláctico adecuado (ver sección 4.5).

Otros factores de riesgo hemorrágico

Al igual que con otros antitrombóticos, no se recomienda el uso de rivaroxabán en pacientes con un mayor riesgo de hemorragia, tales como:

- trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos
- hipertensión arterial grave no controlada
- otras enfermedades gastrointestinales sin ulceración activa que puedan provocar complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis y enfermedad por reflujo gastroesofágico)
- retinopatía vascular
- bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar

Pacientes con cáncer

Los pacientes con enfermedades malignas pueden presentar simultáneamente un mayor riesgo de hemorragia y trombosis. Se debe sopesar el beneficio individual del tratamiento antitrombótico frente al riesgo de hemorragia en pacientes con cáncer activo, en función de la localización del tumor, el tratamiento antineoplásico y el estadio de la enfermedad. Los tumores localizados en el tracto gastrointestinal o genitourinario se han asociado a un mayor riesgo de hemorragia durante el tratamiento con rivaroxabán.

En pacientes con neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia, el uso de rivaroxabán está contraindicado (ver sección 4.3).

Pacientes con válvulas protésicas

El rivaroxabán no debe utilizarse para la trombopprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo valvular aórtico transcatheter (TAVR). No se ha estudiado la seguridad y eficacia del rivaroxabán en pacientes con válvulas cardíacas protésicas; por lo tanto, no hay datos que respalden que el rivaroxabán proporcione una anticoagulación adecuada en esta población de pacientes. No se recomienda el tratamiento con Svarya en estos pacientes.

Pacientes con síndrome antifosfolípido

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (DOAC), incluido el rivaroxabán, en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolípido. En particular, en el caso de los pacientes triple positivos (para anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I), el tratamiento con DOAC podría estar asociado con un aumento de las tasas de eventos trombóticos recurrentes en comparación con el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Cirugía de fractura de cadera

El rivaroxabán no se ha estudiado en ensayos clínicos intervencionistas en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera para evaluar su eficacia y seguridad.

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o que requieren trombólisis o embolectomía pulmonar

No se recomienda el uso de Svarya como alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que sean hemodinámicamente inestables o que puedan recibir trombólisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia del rivaroxabán en estas situaciones clínicas.

Anestesia espinal/epidural o punción

Cuando se emplea anestesia neuroaxial (anestesia espinal/epidural) o punción espinal/epidural, los pacientes tratados con agentes antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal que puede provocar parálisis prolongada o permanente. El riesgo de estos eventos puede aumentar con el uso postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o el uso concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar con punciones epidurales o espinales traumáticas o repetidas. Se debe controlar frecuentemente a los pacientes para detectar signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, entumecimiento o debilidad de las piernas, disfunción intestinal o vesical). Si se observa un compromiso neurológico, es necesario un diagnóstico y tratamiento urgentes. Antes de la intervención neuroaxial, el médico debe considerar los posibles beneficios frente a los riesgos en pacientes anticoagulados o en pacientes que vayan a ser anticoagulados para la tromboprofilaxis. Para reducir el riesgo potencial de hemorragia asociado al uso concomitante de rivaroxabán y anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o punción espinal, se debe tener en cuenta el perfil farmacocinético del rivaroxabán. La colocación o retirada de un catéter epidural o la punción lumbar se realizan mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante del rivaroxabán es bajo (ver sección 5.2).

Deben transcurrir al menos 18 horas desde la última administración de rivaroxabán antes de retirar un catéter epidural. Tras la retirada del catéter, deben transcurrir al menos 6 horas antes de administrar la siguiente dosis de rivaroxabán.

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

Recomendaciones de dosificación antes y después de procedimientos invasivos e intervenciones quirúrgicas que no sean cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

Si se requiere un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, se debe suspender Svarya 10 mg al menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y según el criterio clínico del médico.

Si el procedimiento no puede posponerse, se debe evaluar el aumento del riesgo de hemorragia en relación con la urgencia de la intervención.

Svarya debe reanudarse lo antes posible después del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada según lo determine el médico responsable del tratamiento (ver sección 5.2).

Población de edad avanzada

El aumento de la edad puede incrementar el riesgo hemorrágico (ver sección 5.2).

Reacciones dermatológicas

Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica y síndrome DRESS, durante la vigilancia poscomercialización en asociación con el uso de rivaroxabán (ver sección 4.8). Los pacientes parecen correr un mayor riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento: en la mayoría de los casos, la reacción se produce durante las primeras semanas de tratamiento. Se debe suspender el tratamiento con rivaroxabán ante la primera aparición de una erupción cutánea grave (por ejemplo, extensa, intensa y/o con ampollas) o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones mucosas.

Información sobre los excipientes

El hidroxistearato de macrogolglicerol puede causar malestar estomacal y diarrea.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis, es decir, es esencialmente «sin sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración conjunta de rivaroxabán con ketoconazol (400 mg una vez al día) o ritonavir (600 mg dos veces al día) provocó un aumento de 2,6 veces/2,5 veces en el AUC medio del rivaroxabán y un aumento de 1,7 veces/1,6 veces en la C_{max} media del rivaroxabán, con aumentos significativos en

los efectos farmacodinámicos que pueden conducir a un mayor riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Svarya en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos, como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol, o inhibidores de la proteasa del VIH. Estas sustancias activas son potentes inhibidores tanto del CYP3A4 como de la P-gp (ver sección 4.4).

Se espera que las sustancias activas que inhiben fuertemente solo una de las vías de eliminación del rivaroxabán, ya sea el CYP3A4 o la P-gp, aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán en menor medida. La claritromicina (500 mg dos veces al día), por ejemplo, considerada un inhibidor potente del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la P-gp, provocó un aumento de 1,5 veces en el AUC medio del rivaroxabán y un aumento de 1,4 veces en la $C_{\text{máx}}$. Es probable que la interacción con claritromicina no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Para pacientes con insuficiencia renal: véase la sección 4.4).

La eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la P-gp, provocó un

aumento de 1,3 veces en el AUC medio y la $C_{\text{máx}}$ del rivaroxabán. Es probable que la interacción con la eritromicina no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.

En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg tres veces al día) provocó un aumento de 1,8 veces en el AUC medio del rivaroxabán y de 1,6 veces en la $C_{\text{máx}}$ en comparación con los sujetos con función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina provocó un aumento de 2,0 veces en el AUC medio del rivaroxabán y un aumento de 1,6 veces en la $C_{\text{máx}}$ en comparación con los sujetos con función renal normal. El efecto de la eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal (ver sección 4.4).

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4, provocó un aumento de 1,4 veces en el AUC medio del rivaroxabán y un aumento de 1,3 veces en la $C_{\text{máx}}$ media. Es probable que la interacción con el fluconazol no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Para pacientes con insuficiencia renal: véase la sección 4.4).

Dados los limitados datos clínicos disponibles con dronedarona, debe evitarse la administración conjunta con rivaroxabán.

Anticoagulantes

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

AINE/inhibidores de la agregación plaquetaria

No se observó ninguna prolongación clínicamente relevante del tiempo de hemorragia tras la administración concomitante de rivaroxabán (15 mg) y 500 mg de naproxeno. No obstante, puede haber individuos con una respuesta farmacodinámica más pronunciada.

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

El clopidogrel (300 mg de dosis de carga seguida de 75 mg de dosis de mantenimiento) no mostró interacción farmacocinética con rivaroxabán (15 mg), pero se observó un aumento relevante del tiempo de sangrado en un subgrupo de pacientes que no se correlacionó con los niveles de agregación plaquetaria, P-selectina o receptor GPIIb/IIIa.

Se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINE (incluido el ácido acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que estos medicamentos suelen aumentar el riesgo de hemorragia (ver sección 4.4).

ISRS/ISRS

Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de hemorragia en caso de uso concomitante con ISRS o IRSN debido a su efecto notificado sobre las plaquetas. Cuando se utilizaron de forma concomitante en el programa clínico de rivaroxabán, se observaron tasas numéricamente más altas de hemorragias clínicamente relevantes, graves o no graves, en todos los grupos de tratamiento.

Warfarina

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

Si se desea evaluar los efectos farmacodinámicos del rivaroxabán durante el periodo de conversión, se pueden utilizar la actividad anti-factor Xa, el PiCT y el Heptest, ya que estas pruebas no se vieron afectadas por la warfarina. Al cuarto día después de la última dosis de warfarina, todas las pruebas (incluidos el TP, el aPTT, la inhibición de la actividad del factor Xa y el ETP) reflejaron únicamente el efecto del rivaroxabán.

Si se desea evaluar los efectos farmacodinámicos de la warfarina durante el periodo de conversión, se puede utilizar la medición del INR en el C_{mínimo} del rivaroxabán (24 horas después de la ingesta previa de rivaroxabán), ya que esta prueba se ve mínimamente afectada por el rivaroxabán en ese momento. No se observó ninguna interacción farmacocinética entre la warfarina y el rivaroxabán.

Inductores del CYP3A4

La administración conjunta de rivaroxabán con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, provocó una disminución aproximada del 50 % en el AUC medio del rivaroxabán, con disminuciones paralelas en sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de rivaroxabán con otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) también puede provocar una reducción de las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán. Por lo tanto, debe evitarse la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4, a menos que se observe atentamente al paciente para detectar signos y síntomas de trombosis.

Otros tratamientos concomitantes

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

No se observaron interacciones clínicamente relevantes con los alimentos (ver sección 4.2).

Parámetros de laboratorio

Los parámetros de coagulación (p. ej., TP, TTPa, HepTest) se ven afectados como era de esperar por el modo de acción del rivaroxabán (ver sección 5.1).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxabán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Debido a la posible toxicidad

reproductiva, el riesgo intrínseco de hemorragia y la evidencia de que rivaroxabán atraviesa la placenta, Svarya está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con rivaroxabán.

Lactancia

No se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxabán en mujeres en periodo de lactancia. Los datos en animales indican que rivaroxabán se secreta en la leche. Por lo tanto, Svarya está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). Se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento.

Fertilidad

No se han realizado estudios específicos con rivaroxabán en seres humanos para evaluar los efectos sobre la fertilidad. En un estudio sobre la fertilidad masculina y femenina en ratas no se observaron efectos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Svarya tiene una influencia menor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han notificado reacciones adversas como síncope (frecuencia: poco frecuente) y mareos (frecuencia: frecuente) (ver sección 4.8).

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

4.8 Efectos indeseables

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de rivaroxabán se ha evaluado en trece estudios fundamentales de fase III (véase la tabla 1).

En total, 69 608 pacientes adultos en diecinueve estudios de fase III y 488 pacientes pediátricos en dos estudios de fase II y dos de fase III fueron expuestos al rivaroxabán.

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

Indicación	Número de pacientes*	Dosis diaria total	Duración máxima del tratamiento
Prevención de la tromboembolia venosa (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o artroplastia electiva de rodilla	6097	10 mg	39 días
Prevención de la TEV en pacientes con enfermedades médicas	3997	10 mg	39 días
Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP), la embolia pulmonar (EP) y prevención de la recurrencia	6790	Días 1-21: 30 mg A partir del día 22: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Tratamiento de la TEV y prevención de la recurrencia de la TEV en	329	Dosis ajustada al peso corporal para lograr una	12 meses

neonatos a término y niños menores de 18 años tras el inicio del tratamiento anticoagulante estándar.		exposición similar a la observada en adultos tratados por TVP con 20 mg de rivaroxabán una vez al día.	
Prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular valvular no valvular	7750	20 mg	41 meses
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes tras un SCA	10 225	5 mg o 10 mg respectivamente, coadministrados con AAS o AAS más clopidogrel o ticlopidina	31 meses
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	18 244	5 mg coadministrados con AAS o 10 mg solos	47 meses
	3256	5 mg coadministrados con AAS	42 meses

* Pacientes expuestos al menos a una dosis de rivaroxabán

** Del estudio VOYAGER PAD

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes que recibieron rivaroxabán fueron hemorragias (véase la sección 4.4. y «Descripción de reacciones adversas seleccionadas» más adelante) (Tabla 2). Las hemorragias notificadas con mayor frecuencia fueron epistaxis (4,5 %) y hemorragia del tracto gastrointestinal (3,8 %).

Tabla 2: Tasas de eventos hemorrágicos* y anemia en pacientes expuestos a rivaroxabán en los estudios completados de fase III en adultos y niños

Indicación	Cualquier hemorragia	Anemia
Prevención de la tromboembolia venosa (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6,8 % de los pacientes	5,9 % de los pacientes
Prevención de la tromboembolia venosa en pacientes con enfermedades médicas	12,6 % de los pacientes	2,1 % de los pacientes
Tratamiento de la TVP, la EP y la prevención de recurrencia	23 % de los pacientes	1,6 % de los pacientes
Tratamiento de la TEV y prevención de la recurrencia de la TEV en neonatos a término y niños menores de 18 años tras el inicio del tratamiento anticoagulante estándar	39,5 % de los pacientes	4,6 % de los pacientes
Prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	28 por cada 100 años-paciente	2,5 por cada 100 años-paciente
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes tras un SCA	22 por cada 100 pacientes año	1,4 por cada 100 pacientes años
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	6,7 por cada 100 pacientes-año	0,15 por cada 100 años-paciente**
	8,38 por cada 100 años-paciente [#]	0,74 por cada 100 años-paciente*** [#]

* En todos los estudios sobre rivaroxabán se recopilan, notifican y evalúan todos los episodios hemorrágicos.

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

*** Se aplicó un enfoque selectivo para la recopilación de eventos adversos.

Del estudio VOYAGER PAD.

Lista tabular de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con rivaroxabán en pacientes adultos y pediátricos se resumen en la tabla 3 a continuación por clase de órgano (en MedDRA) y por frecuencia.

Las frecuencias se definen como:

muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$)

muy raras ($< 1/10\ 000$)

desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Tabla 3: Todas las reacciones adversas notificadas en pacientes adultos en estudios clínicos de fase III o tras la comercialización* y en dos estudios de fase II y dos de fase III en pacientes pediátricos

Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy poco frecuentes	Desconocidas
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Anemia (incluidos los parámetros de laboratorio correspondientes)	Trombocitosis (incluido aumento del recuento plaquetario) ^A , trombocitopenia			
Trastornos del sistema inmunitario				
	Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico		Reacciones anafilácticas, incluido el shock anafiláctico	
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos, dolor de cabeza	Hemorragia cerebral e intracraneal, síncope			
Trastornos oculares				
Hemorragia ocular (incluida la hemorragia conjuntival)				
Trastornos cardíacos				
	Taquicardia			
Trastornos vasculares				
Hipotensión, hematoma				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis, hemoptisis			Neumonía eosinofílica	
Trastornos gastrointestinales				
Sangrado gingival,	Boca seca			

hemorragia del tracto gastrointestinal (incluyendo hemorragia rectal), dolores gastrointestinales y abdominales, dispepsia, náuseas, estreñimiento ^A , diarrea, vómitos ^A				
Trastornos hepatobiliares				
Aumento de las transaminasas	Insuficiencia hepática, aumento de la bilirrubina, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre ^A , aumento de la GGT ^A	Ictericia, aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (incl. lesión hepatocelular)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito (incluidos casos poco frecuentes de prurito generalizado), erupción cutánea, equimosis, hemorragia cutánea y subcutáneas	Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, síndrome DRESS	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor en las extremidades ^A	Hemartrosis	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundario a una hemorragia
Trastornos renales y urinarios				
Hemorragia del tracto urogenital (incluyendo hematuria y menorragia ^B), insuficiencia renal (incluyendo aumento de la creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre)				Insuficiencia renal/insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente para causar hipoperfusión, Nefropatía relacionada con anticoagulantes
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración				
Fiebre ^A , edema periférico,	Malestar general (incluido malestar)	Edema localizado ^A		

disminución de la fuerza y la energía en general (incluyendo fatiga y astenia)				
Investigaciones				
	Aumento de LDH ^A , aumento de lipasa ^A , aumento de amilasa ^A			
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento				
Hemorragia posprocedimiento (incluida anemia posoperatoria y hemorragia de la herida), contusión, secreción de la herida ^A		Pseudoaneurisma vascular ^C		

- A: observado en la prevención de la TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla
- B: Observado en el tratamiento de la TVP, la EP y la prevención de la recurrencia, muy frecuente en mujeres < 55 años
- C: observado como poco frecuente en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes tras un SCA (tras una intervención coronaria percutánea)
- * Se aplicó un enfoque selectivo preespecificado para la recopilación de acontecimientos adversos en determinados estudios de fase III. La incidencia de reacciones adversas no aumentó y no se identificó ninguna nueva reacción adversa al medicamento tras el análisis de estos estudios.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Debido a su modo de acción farmacológico, el uso de rivaroxabán puede estar asociado con un mayor riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, lo que puede provocar anemia poshemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido el desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia y/o la anemia (ver sección 4.9 «Manejo de la hemorragia»). En los estudios clínicos, se observaron con mayor frecuencia hemorragias mucosas (es decir, epistaxis, gingivales, gastrointestinales, genitourinarias, incluyendo hemorragias vaginales anormales o aumento del sangrado menstrual) y anemia durante el tratamiento a largo plazo con rivaroxabán en comparación con el tratamiento con AVK. Por lo tanto, además de una vigilancia clínica adecuada, las pruebas de laboratorio de hemoglobina/hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la relevancia clínica de las hemorragias manifiestas, según se considere apropiado. El riesgo de hemorragias puede aumentar en determinados grupos de pacientes, por ejemplo, aquellos con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante que afecte a la hemostasia (ver sección 4.4 «Riesgo hemorrágico»). El sangrado menstrual puede intensificarse y/o prolongarse.

Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, dolor de cabeza o hinchazón inexplicable, disnea y shock inexplicable. En algunos casos, como consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de isquemia cardíaca, como dolor torácico o angina de pecho. Se han notificado complicaciones conocidas secundarias a hemorragias graves, como síndrome compartimental e insuficiencia renal por hipoperfusión, o nefropatía relacionada con anticoagulantes,

con rivaroxabán. Por lo tanto, se debe considerar la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se ruega a los profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de notificación que figura en el apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 1960 mg. En caso de sobredosis, se debe observar atentamente al paciente por si aparecen complicaciones hemorrágicas u otras reacciones adversas (véase la sección «Tratamiento de la hemorragia»). Debido a la absorción limitada, se espera un efecto techo sin aumento adicional de la exposición plasmática media a dosis supratrapéuticas de 50 mg de rivaroxabán o superiores.

Existe un agente antagonista específico (andexanet alfa) que contrarresta el efecto farmacodinámico del rivaroxabán (consulte el resumen de las características del producto de andexanet alfa).

Se puede considerar el uso de carbón activado para reducir la absorción en caso de sobredosis de rivaroxabán.

Tratamiento de la hemorragia

Si se produce una complicación hemorrágica en un paciente que recibe rivaroxabán, se debe retrasar la siguiente administración de rivaroxabán o interrumpir el tratamiento, según corresponda. El rivaroxabán tiene una vida media de aproximadamente 5 a 13 horas (ver sección 5.2). El tratamiento debe individualizarse en función de la gravedad y la localización de la hemorragia. Se puede utilizar el tratamiento sintomático adecuado según sea necesario, como compresión mecánica (por ejemplo, para epistaxis grave), hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, reposición de líquidos y soporte hemodinámico, hemoderivados (concentrados de hematíes o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o coagulopatía asociada) o plaquetas.

Si la hemorragia no puede controlarse con las medidas anteriores, se puede administrar un inhibidor específico del factor Xa (andexanet alfa), que antagoniza el efecto farmacodinámico del rivaroxabán, o un agente procoagulante específico, como el concentrado de complejo protrombínico (PCC), el concentrado de complejo protrombínico activado (APCC) o el factor VIIa recombinante (r-FVIIa). Sin embargo, actualmente la experiencia clínica con el uso de estos medicamentos en personas que reciben rivaroxabán es muy limitada. La recomendación también se basa en datos no clínicos limitados. Se debe considerar la posibilidad de volver a administrar el factor VIIa recombinante y ajustar la dosis en función de la mejoría de la hemorragia. Dependiendo de la disponibilidad local, se debe considerar la posibilidad de consultar a un experto en coagulación en caso de hemorragias graves (ver sección 5.1).

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante del rivaroxabán. La experiencia con el ácido tranexámico es limitada y no hay experiencia con el ácido aminocaproico y la aprotinina en personas que reciben rivaroxabán. No hay fundamentos científicos que justifiquen el beneficio ni experiencia con el uso de la desmopresina hemostática sistémica en personas que reciben rivaroxabán. Debido a su alta unión a las proteínas plasmáticas, no se espera que el rivaroxabán sea dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos, inhibidores directos del factor Xa, código ATC: B01AF01

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

Se observó una inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa en seres humanos. El tiempo de protrombina (TP) se ve influido por el rivaroxabán de forma dependiente de la dosis, con una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas (valor r igual a 0,98) si se utiliza Neoplastin para el ensayo. Otros reactivos darían resultados diferentes. La lectura del TP debe realizarse en segundos, ya que el INR solo está calibrado y validado para las cumarinas y no puede utilizarse para ningún otro anticoagulante. En pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, los percentiles 5/95 para el TP (Neoplastin) entre 2 y 4 horas después de la ingesta del comprimido (es decir, en el momento de máximo efecto) oscilaron entre 13 y 25 s (valores basales antes de la cirugía: 12 a 15 s).

En un estudio de farmacología clínica sobre la reversión de la farmacodinámica del rivaroxabán en sujetos adultos sanos ($n = 22$), se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 UI/kg) de dos tipos diferentes de PCC, un PCC de 3 factores (factores II, IX y X) y un PCC de 4 factores (factores II, VII, IX y X). El PCC de 3 factores redujo los valores medios de Neoplastin PT en aproximadamente 1,0 segundos en 30 minutos, en comparación con las reducciones de aproximadamente 3,5 segundos observadas con el PCC de 4 factores. Por el contrario, el PCC de 3 factores tuvo un efecto global mayor y más rápido en la reversión de los cambios en la generación de trombina endógena que el PCC de 4 factores (véase la sección 4.9).

El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) y la prueba HepTest también se prolongan de forma dependiente de la dosis; sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico del rivaroxabán. No es necesario controlar los parámetros de coagulación durante el tratamiento con rivaroxabán en la práctica clínica habitual.

No obstante, si está clínicamente indicado, los niveles de rivaroxabán pueden medirse mediante pruebas cuantitativas calibradas del factor Xa (véase la sección 5.2).

Eficacia clínica y seguridad

Prevención de la TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

El programa clínico de rivaroxabán se diseñó para demostrar la eficacia de rivaroxabán en la prevención de la TEV, es decir, la trombosis venosa profunda (TVP) proximal y distal y la embolia pulmonar (EP) en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores. Se estudió a más de 9500 pacientes (7050 en cirugía de reemplazo total de cadera y 2531 en cirugía de reemplazo total de rodilla) en estudios clínicos controlados, aleatorizados, doble ciego, de fase III, el programa RECORD.

Se comparó el rivaroxabán 10 mg una vez al día (od), iniciado no antes de 6 horas después de la operación, con la enoxaparina 40 mg una vez al día, iniciada 12 horas antes de la operación.

En los tres estudios de fase III (véase la tabla 4), el rivaroxabán redujo significativamente la tasa de TEV total (cualquier TVP detectada por venografía o sintomática, EP no mortal y muerte) y TEV grave (TVP proximal, EP no mortal y muerte relacionada con TEV), los criterios de valoración primarios y secundarios principales de eficacia preespecificados. Además, en los tres estudios, la tasa de TEV sintomática (TVP sintomática, EP no mortal y muerte relacionada con TEV) fue menor en los pacientes tratados con rivaroxabán en comparación con los pacientes tratados con enoxaparina. El criterio de valoración principal de seguridad, la hemorragia grave, mostró tasas comparables en los pacientes tratados con 10 mg de rivaroxabán en comparación con los tratados con 40 mg de enoxaparina.

Tabla 4: Resultados de eficacia y seguridad de los estudios clínicos de fase III

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Población del estudio	4.541 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera			2.509 pacientes sometidos a una cirugía de reemplazo total de cadera			2.531 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de rodilla		
Dosis y duración del tratamiento Después de la cirugía	Rivaroxabán 10 mg una vez al día 35 ± 4 días	Enoxaparina 40 mg una vez al día 35 ± 4 días	p	Rivaroxabán 10 mg al día 35 ± 4 días	Enoxaparina 40 mg una vez al día 12 ± 2 días	p	Rivaroxabán 10 mg una vez al día 12 ± 2 días	Enoxaparina 40 mg al día 12 ± 2 días	p
TEV total	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	<0,001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	<0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	<0,001
TEV grave	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	<0,001	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	<0,001	9 (1,0 %)	24 (2,6 %)	0,01
TEV sintomático	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Hemorragias graves	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

El análisis de los resultados combinados de los estudios de fase III corroboró los datos obtenidos en los estudios individuales en cuanto a la reducción de la TEV total, la TEV grave y la TEV sintomática con rivaroxabán 10 mg una vez al día en comparación con enoxaparina 40 mg una vez al día.

Además del programa RECORD de fase III, se ha llevado a cabo un estudio de cohorte postautorización, no intervencionista y abierto (XAMOS) en 17 413 pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de cadera o rodilla, con el fin de comparar el rivaroxabán con otra trombopprofilaxis farmacológica (tratamiento estándar) en un entorno real. Se produjeron TEV sintomáticos en 57 (0,6 %) pacientes del grupo de rivaroxabán (n = 8778) y en 88 (1,0 %) pacientes del grupo de tratamiento estándar (n = 8635; HR 0,63; IC del 95 %: 0,43-0,91); población de seguridad). Se produjeron hemorragias graves en 35 (0,4 %) y 29 (0,3 %) pacientes de los grupos de rivaroxabán y tratamiento estándar (HR 1,10; IC del 95 %: 0,67-1,80). Por lo tanto, los resultados fueron coherentes con los resultados de los estudios aleatorizados fundamentales.

Tratamiento de la TVP y la EP y prevención de la TVP y la EP recurrentes

El programa clínico de rivaroxabán se diseñó para demostrar la eficacia de rivaroxabán en el tratamiento inicial y continuado de la TVP y la EP agudas y en la prevención de la recurrencia. Se estudió a más de 12 800 pacientes en cuatro estudios clínicos aleatorizados y controlados de fase III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension y Einstein Choice). Además, se realizó un análisis combinado predefinido de los estudios Einstein DVT y Einstein PE. La duración total combinada del tratamiento en todos los estudios fue de hasta 21 meses.

En el estudio Einstein DVT se estudió a 3449 pacientes con TVP aguda para el tratamiento de la TVP y la prevención de la recurrencia de TVP y EP (los pacientes que presentaban EP sintomática fueron excluidos de este estudio). La duración del tratamiento fue de 3, 6 o 12 meses, según el criterio clínico del investigador.

Para el tratamiento inicial de 3 semanas de la TVP aguda, se administraron 15 mg de rivaroxabán dos veces al día. A continuación, se administraron 20 mg de rivaroxabán una vez al día.

En Einstein PE, se estudió a 4832 pacientes con EP aguda para el tratamiento de la EP y la prevención de la TVP y la EP recurrentes. La duración del tratamiento fue de 3, 6 o 12 meses, según el criterio clínico del investigador.

Para el tratamiento inicial de la EP aguda, se administraron 15 mg de rivaroxabán dos veces al día durante tres semanas. A continuación, se administraron 20 mg de rivaroxabán una vez al día.

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

En el estudio Einstein Extension se evaluó a 1197 pacientes con TVP o EP para la prevención de la TVP y la EP recurrentes. La duración del tratamiento fue de 6 o 12 meses adicionales en pacientes que habían completado entre 6 y 12 meses de tratamiento para la tromboembolia venosa, según el criterio clínico del investigador. Se comparó 20 mg de rivaroxabán una vez al día con placebo.

Los estudios Einstein TVP, EP y Extension utilizaron los mismos criterios de valoración primarios y secundarios de eficacia predefinidos. El criterio de valoración primario de eficacia fue la TEV sintomática recurrente, definida como la combinación de TVP e e recurrente o EP mortal o no mortal. El criterio de valoración secundario de eficacia se definió como la combinación de TVP recurrente, EP no mortal y mortalidad por todas las causas.

En Einstein Choice, se estudió a 3396 pacientes con TVP y/o EP sintomáticas confirmadas que completaron entre 6 y 12 meses de tratamiento anticoagulante para la prevención de EP mortales o TVP o EP recurrentes sintomáticas no mortales. Se excluyó del estudio a los pacientes con indicación de continuar con la anticoagulación terapéutica. La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses, dependiendo de la fecha de aleatorización individual (mediana: 351 días). Se compararon 20 mg de rivaroxabán una vez al día y 10 mg de rivaroxabán una vez al día con 100 mg de ácido acetilsalicílico una vez al día.

El resultado primario de eficacia fue la TEV recurrente sintomática, definida como la combinación de TVP recurrente o EP mortal o no mortal.

En el estudio Einstein DVT (véase la tabla 5), se demostró que el rivaroxabán no era inferior a la enoxaparina/AVK en cuanto al resultado primario de eficacia ($p < 0,0001$ [prueba de no inferioridad]; razón de riesgos (HR): 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (prueba de superioridad)). El beneficio clínico neto preespecificado (resultado primario de eficacia más eventos hemorrágicos graves) se notificó con una HR de 0,67 (IC del 95 %: 0,47 - 0,95), valor p nominal $p = 0,027$ a favor del rivaroxabán. Los valores de INR se mantuvieron dentro del rango terapéutico una media del 60,3 % del tiempo durante la duración media del tratamiento de 189 días, y el 55,4 %, el 60,1 % y el 62,8 % del tiempo en los grupos de duración prevista del tratamiento de 3, 6 y 12 meses, respectivamente. En el grupo de enoxaparina/AVK, no hubo una relación clara entre el nivel medio de TTR (tiempo en el rango objetivo de INR de 2,0 a 3,0) del centro en los terciles de igual tamaño y la incidencia de TEV recurrente ($p = 0,932$ para la interacción). Dentro del tercil más alto según el centro, la HR con rivaroxabán frente a warfarina fue de 0,69 (IC del 95 %: 0,35-1,35).

Las tasas de incidencia del resultado primario de seguridad (eventos hemorrágicos graves o no graves clínicamente relevantes), así como del resultado secundario de seguridad (eventos hemorrágicos graves) fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

Tabla 5: Resultados de eficacia y seguridad de la fase III del estudio Einstein DVT

Población del estudio	3449 pacientes con trombosis venosa profunda aguda sintomática	
Dosis y duración del tratamiento	Rivaroxabán ^{a)} 3, 6 o 12 meses	Enoxaparina/AVK ^{b)} 3, 6 o 12 meses

	N = 1731	N = 1718
TEV recurrente sintomático*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
EP recurrente sintomática	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
TVP recurrente sintomática	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
EP y TVP sintomáticas	1 (0,1 %)	0
EP mortal/muerte en la que no se puede descartar la EP	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Hemorragia grave o clínicamente relevante no grave	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Episodios hemorrágicos graves	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

a) Rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de 20 mg una vez al día

b) Enoxaparina durante al menos 5 días, solapada con y seguida de AVK

* $p < 0,0001$ (no inferioridad a un HR preespecificado de 2,0); HR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (superioridad)

En el estudio Einstein PE (véase la tabla 6), se demostró que el rivaroxabán no era inferior a la enoxaparina/AVK en cuanto al resultado primario de eficacia ($p = 0,0026$ [prueba de no inferioridad]; HR: 1,123 [0,749-1,684]). El beneficio clínico neto preespecificado (resultado primario de eficacia más eventos hemorrágicos graves) se notificó con un HR de 0,849 (IC del 95 %: 0,633 - 1,139), valor p nominal $p = 0,275$). Los valores del INR se mantuvieron dentro del rango terapéutico una media del 63 % del tiempo durante la duración media del tratamiento de 215 días, y el 57 %, el 62 % y el 65 % del tiempo en los grupos de duración prevista del tratamiento de 3, 6 y 12 meses, respectivamente. En el grupo de enoxaparina/AVK, no se observó una relación clara entre el nivel medio de TTR (tiempo en el rango objetivo de INR de 2,0 a 3,0) de e e en los terciles de igual tamaño y la incidencia de TEV recurrente ($p = 0,082$ para la interacción). Dentro del tercil más alto según el centro, la HR con rivaroxabán frente a warfarina fue de 0,642 (IC del 95 %: 0,277-1,484).

Las tasas de incidencia del resultado primario de seguridad (eventos hemorrágicos graves o no graves clínicamente relevantes) fueron ligeramente inferiores en el grupo de tratamiento con rivaroxabán (10,3 % [249/2412]) que en el grupo de tratamiento con enoxaparina/AVK (11,4 % [274/2405]). La incidencia del resultado secundario de seguridad (episodios hemorrágicos graves) fue menor en el grupo de rivaroxabán (1,1 % [26/2412]) que en el grupo de enoxaparina/AVK (2,2 % [52/2405]), con un HR de 0,493 (IC del 95 %: 0,308-0,789).

Tabla 6: Resultados de eficacia y seguridad de la fase III del estudio Einstein PE

Población del estudio	4832 pacientes con EP aguda sintomática	
Dosis y duración del tratamiento	Rivaroxabán ^{a)}	Enoxaparina/AVK ^{b)}
	3, 6 o 12 meses N = 2419	3, 6 o 12 meses N = 2413
TEV recurrente sintomático*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
EP recurrente sintomática	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
TVP recurrente sintomática	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
EP y TVP sintomáticas	0	2 (<0,1 %)
EP mortal/muerte en la que no se puede descartar la EP	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Hemorragia grave o no grave clínicamente relevante	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Episodios hemorrágicos graves	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) Rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de 20 mg una vez al día

b) Enoxaparina durante al menos 5 días, solapada con AVK y seguida de esta

* $p < 0,0026$ (no inferioridad con respecto a un HR preespecificado de 2,0); HR: 1,123 (0,749-1,684)

Se realizó un análisis combinado preespecificado de los resultados de los estudios Einstein DVT y Einstein PE (véase la tabla 7).

Tabla 7: Resultados de eficacia y seguridad del análisis combinado de los estudios de fase III Einstein DVT y Einstein PE

Población del estudio	8281 pacientes con TVP o EP sintomáticas agudas	
Dosis y duración del tratamiento	Rivaroxabán ^{a)} 3, 6 o 12 meses N = 4150	Enoxaparina/AVK ^{b)} 3, 6 o 12 meses N = 4131
TEV recurrente sintomático*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
EP recurrente sintomática	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
TVP recurrente sintomática	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
EP y TVP sintomáticas	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
EP mortal/muerte por EP no se puede descartar	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
No grave o clínicamente relevante hemorragia grave	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Episodios hemorrágicos graves	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

a) Rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de 20 mg una vez al día

b) Enoxaparina durante al menos 5 días, solapada con y seguida de AVK

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

El beneficio clínico neto preespecificado (resultado primario de eficacia más eventos hemorrágicos graves) del análisis combinado se notificó con un HR de 0,771 (IC del 95 %: 0,614-0,967), valor p nominal p = 0,0244).

En el estudio Einstein Extension (véase la tabla 8), el rivaroxabán fue superior al placebo en los resultados de eficacia primarios y secundarios. En cuanto al resultado primario de seguridad (episodios hemorrágicos graves), se observó una tasa de incidencia numéricamente superior, aunque no significativa, en los pacientes tratados con 20 mg de rivaroxabán una vez al día en comparación con el placebo. El resultado secundario de seguridad (episodios hemorrágicos graves o no graves clínicamente relevantes) mostró tasas más elevadas en los pacientes tratados con 20 mg de rivaroxabán una vez al día en comparación con el placebo.

Tabla 8: Resultados de eficacia y seguridad de la fase III de Einstein Extension

Población del estudio	1197 pacientes continuaron el tratamiento y la prevención de la tromboembolia venosa recurrente	
Dosis y duración del tratamiento	Rivaroxabán ^{a)} 6 o 12 meses N = 602	Placebo 6 o 12 meses N = 594
TEV recurrente sintomático*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
EP recurrente sintomática	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
TVP recurrente sintomática	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
EP mortal/muerte en la que no se puede descartar la EP	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Hemorragias graves	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Hemorragias no graves clínicamente relevantes	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroxabán 20 mg una vez al día

* p < 0,0001 (superioridad), HR: 0,185 (0,087 - 0,393)

En el estudio Einstein Choice (Tabla 9), tanto el rivaroxabán 20 mg como el 10 mg fueron superiores al ácido acetilsalicílico 100 mg en cuanto al resultado primario de eficacia. El resultado principal de seguridad (eventos hemorrágicos graves) fue similar en los pacientes tratados con rivaroxabán 20 mg y 10 mg una vez al día en comparación con el ácido acetilsalicílico 100 mg.

Tabla 9: Resultados de eficacia y seguridad de la fase III del estudio Einstein Choice

Población del estudio	3396 pacientes continuaron con la prevención de la tromboembolia venosa recurrente		
Dosis del tratamiento	Rivaroxabán 20 mg una vez al día N = 1107	Rivaroxabán 10 mg una vez al día N = 1127	Ácido acetilsalicílico 100 mg una vez al día N = 1131
Mediana de la duración del tratamiento [rango intercuartílico]	349 [189-362] días	353 [190-362] días	350 [186-362] días
TEV recurrente sintomático	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
EP recurrente sintomática	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
TVP recurrente sintomática	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
EP mortal/muerte en la que no se puede descartar la EP	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
TEV recurrente sintomático, IM, accidente cerebrovascular o embolia sistémica no relacionada con el SNC	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Episodios hemorrágicos graves	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Hemorragias no graves clínicamente relevantes	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
TEV recurrente sintomático o hemorragia grave (beneficio clínico neto)	23 (2,1 %) +	17 (1,5 %) ++	53 (4,7 %)

* p<0,001 (superioridad) Rivaroxabán 20 mg una vez al día frente a ASA 100 mg una vez al día; HR = 0,34 (0,20-0,59)

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

+ Rivaroxabán 20 mg una vez al día frente a ASA 100 mg una vez al día; HR = 0,44 (0,27-0,71), p = 0,0009 (nominal)

++ Rivaroxabán 10 mg una vez al día frente a ASA 100 mg una vez al día; HR = 0,32 (0,18-0,55), p < 0,0001 (nominal)

Además del programa EINSTEIN de fase III, se ha llevado a cabo un estudio prospectivo, no intervencionista y abierto (XALIA) con evaluación centralizada de los resultados, incluyendo TEV recurrente, hemorragia grave y muerte. Se inscribieron 5142 pacientes con TVP aguda para investigar la seguridad a largo plazo de rivaroxabán en comparación con el tratamiento anticoagulante estándar en la práctica clínica.

Las tasas de hemorragia grave, TEV recurrente y mortalidad por todas las causas para el rivaroxabán fueron del 0,7 %, 1,4 % y 0,5 %, respectivamente. Se observaron diferencias en las características basales de los pacientes, incluyendo la edad, el cáncer y la insuficiencia renal. Se utilizó un análisis estratificado de puntuación de propensión preespecificado para ajustar las diferencias basales medidas, pero, a pesar de ello, la confusión residual puede influir en los resultados. Los HR ajustados que comparaban el rivaroxabán y el tratamiento estándar para la hemorragia grave, la TEV recurrente y la mortalidad por todas las causas fueron de 0,77 (IC del 95 %: 0,40-1,50) 0,91 (IC del 95 %: 0,54-1,54) y 0,51 (IC del 95 %: 0,24-1,07), respectivamente.

Estos resultados en la práctica clínica son coherentes con el perfil de seguridad establecido en esta indicación.

En un estudio no intervencionista posterior a la autorización, en el que participaron más de 40 000 pacientes sin antecedentes de cáncer de cuatro países, se prescribió rivaroxabán para el tratamiento o la prevención de la TVP y la EP. Las tasas de eventos por cada 100 pacientes-año para los eventos sintomáticos/clínicamente aparentes de TEV/tromboembolia que condujeron a hospitalización oscilaron entre 0,64 (IC del 95 %: 0,40-0,97) en el Reino Unido y 2,30 (IC del 95 % 2,11-2,51) en Alemania. Las hemorragias que requirieron hospitalización se produjeron con una tasa de eventos por cada 100 pacientes-año de 0,31 (IC del 95 %: 0,23-0,42) para las hemorragias intracraneales, 0,89 (IC del 95 %: 0,67-1,17) para la hemorragia gastrointestinal, 0,44 (IC del 95 %: 0,26-0,74) para la hemorragia urogenital y 0,41 (IC del 95 % 0,31-0,54) para otras hemorragias.

Pacientes con síndrome antifosfolípido triple positivo de alto riesgo

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y patrocinado por el investigador, con evaluación ciega de los criterios de valoración, se comparó el rivaroxabán con la warfarina en pacientes con antecedentes de trombosis, diagnosticados con síndrome antifosfolípido y con alto riesgo de eventos tromboembólicos (positivos en las tres pruebas antifosfolípidas: anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I). El estudio se interrumpió prematuramente tras la inclusión de 120 pacientes debido a un exceso de eventos entre los pacientes del grupo de rivaroxabán. El seguimiento medio fue de 569 días. Se aleatorizó a 59 pacientes a rivaroxabán 20 mg (15 mg para pacientes con aclaramiento de creatinina [CrCl] < 50 ml/min) y a 61 a warfarina (INR 2,0-3,0). Se produjeron eventos tromboembólicos en el 12 % de los pacientes aleatorizados a rivaroxabán (4 accidentes cerebrovasculares isquémicos y 3 infartos de miocardio). No se notificaron eventos en los pacientes aleatorizados a warfarina. Se produjeron hemorragias graves en 4 pacientes (7 %) del grupo de rivaroxabán y en 2 pacientes (3 %) del grupo de warfarina.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con rivaroxabán en todos los subgrupos de la población pediátrica para la prevención de eventos tromboembólicos (véase la sección 4.2 para obtener información sobre el uso pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El rivaroxabán se absorbe rápidamente y las concentraciones máximas ($C_{\text{máx}}$) aparecen entre 2 y 4 horas después de la ingesta del comprimido.

La absorción oral del rivaroxabán es casi completa y la biodisponibilidad oral es alta (80-100 %) para las

dosis de 2,5 mg y 10 mg, independientemente de si se toma en ayunas o después de las comidas. La ingesta con alimentos no afecta al AUC ni a la $C_{\text{máx}}$ del rivaroxabán en dosis de 2,5 mg y 10 mg. Las películas bucodispersables de rivaroxabán de 2,5 mg y 10 mg pueden tomarse con o sin alimentos. La farmacocinética del rivaroxabán es aproximadamente lineal hasta aproximadamente 15 mg una vez al día. A dosis más altas, el rivaroxabán muestra una absorción limitada por la disolución, con una disminución de la biodisponibilidad y de la velocidad de absorción al aumentar la dosis. Esto es más marcado en ayunas que después de las comidas. La variabilidad de la farmacocinética del rivaroxabán es moderada, con una variabilidad interindividual (CV %) que oscila entre el 30 % y el 40 %, excepto el día de la cirugía y el día siguiente, cuando la variabilidad de la exposición es alta (70 %). La absorción del rivaroxabán depende del lugar de su liberación en el tracto gastrointestinal. Se ha observado una disminución del 29 % y del 56 % en el AUC y la $C_{\text{máx}}$ en comparación con el comprimido cuando el granulado de rivaroxabán se libera en el intestino delgado proximal. La exposición se reduce aún más cuando el rivaroxabán se libera en el intestino delgado distal o en el colon ascendente. Por lo tanto, debe evitarse la administración de rivaroxabán distal al estómago, ya que esto puede dar lugar a una reducción de la absorción y de la exposición al rivaroxabán.

Se demostró la bioequivalencia de la formulación en película bucodispersable en comparación con el comprimido en la dosis de 10 mg en ayunas, así como en la dosis de 20 mg en estado de alimentación.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas en humanos es alta, aproximadamente del 92 % al 95 %, siendo la albúmina sérica el principal componente de unión. El volumen de distribución es moderado, con un Vss de aproximadamente 50 litros.

Biotransformación y eliminación

Aproximadamente dos tercios de la dosis administrada de rivaroxabán se degrada metabólicamente, eliminándose la mitad por vía renal y la otra mitad por vía fecal. El tercio restante de la dosis administrada se excreta directamente por vía renal como sustancia activa inalterada en la orina, principalmente a través de la secreción renal activa.

El rivaroxabán se metaboliza a través de CYP3A4, CYP2J2 y mecanismos independientes de CYP. La degradación oxidativa del resto morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida son los principales sitios de biotransformación. Según investigaciones in vitro, el rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glicoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama). El rivaroxabán inalterado es el compuesto más importante en el plasma humano, sin que se detecten metabolitos circulantes importantes o activos. Con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 10 l/h, el rivaroxabán puede clasificarse como una sustancia de bajo aclaramiento. Tras la administración intravenosa de una dosis de 1 mg, la vida media de eliminación es de aproximadamente 4,5 horas. Tras la administración oral, la eliminación se ve limitada por la velocidad de absorción. La eliminación del rivaroxabán del plasma se produce con vidas medias terminales de 5 a 9 horas en individuos jóvenes y de 11 a 13 horas en personas de edad avanzada.

Poblaciones especiales

Género

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética y la farmacodinámica entre pacientes masculinos y femeninos.

Población de edad avanzada

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

Diferentes categorías de peso

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

Diferencias interétnicas

No se observaron diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre pacientes caucásicos, afroamericanos, hispanos, japoneses o chinos en cuanto a la farmacocinética y la farmacodinámica del rivaroxabán.

Insuficiencia hepática

Los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A) solo mostraron cambios menores en la farmacocinética del rivaroxabán (aumento de 1,2 veces en el AUC del rivaroxabán de media), casi comparables a los de su grupo de control sano emparejado. En los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el AUC medio del rivaroxabán aumentó significativamente en 2,3 veces en comparación con los voluntarios

sanos. El AUC no unido se incrementó 2,6 veces. Estos pacientes también presentaron una reducción de la eliminación renal del rivaroxabán, similar a la de los pacientes con insuficiencia renal moderada. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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

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

Insuficiencia renal

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

Debido a su alta unión a las proteínas plasmáticas, no se espera que el rivaroxabán sea dializable.

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

Datos farmacocinéticos en pacientes

En pacientes que reciben rivaroxabán para la prevención de la TEV, 10 mg una vez al día, la concentración media geométrica (intervalo de predicción del 90 %) entre 2 y 4 horas y aproximadamente 24 horas después de la dosis (que representa aproximadamente las concentraciones máximas y mínimas durante el intervalo de dosis) fue de 101 (7-273) y 14 (4-51) mcg/l, respectivamente.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Se ha evaluado la relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) entre la concentración plasmática de rivaroxabán y varios criterios de valoración farmacodinámicos (inhibición del factor Xa, TP, TTPa, Heptest) tras la administración de una amplia gama de dosis (5-30 mg dos veces al día). La relación entre la concentración de rivaroxabán y la actividad del factor Xa se describió mejor mediante un modelo $E_{(máx)}$. Para el TP, el modelo de intersección lineal describió mejor los datos en general. Dependiendo de los diferentes reactivos de TP utilizados, la pendiente varió considerablemente. Cuando se utilizó Neoplastin PT, el PT basal fue de aproximadamente 13 s y la pendiente fue de alrededor de 3 a 4 s/(100 mcg/l). Los resultados de los análisis PK/PD en las fases II y III fueron coherentes con los datos establecidos en sujetos sanos. En los pacientes, el factor Xa y el PT basales se vieron influidos por la cirugía, lo que dio lugar a una diferencia en la pendiente de concentración-PT entre el día posterior a la cirugía y el estado estacionario.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en la indicación de prevención primaria de la TEV en niños y adolescentes de hasta 18 años.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Los datos no clínicos no revelan ningún riesgo especial para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis única, fototoxicidad, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad juvenil.

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

En ratas, no se observaron efectos sobre la fertilidad masculina o femenina. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva relacionada con el modo de acción farmacológico del rivaroxabán (por ejemplo, complicaciones hemorrágicas). Se observó toxicidad embrionaria y fetal (pérdida postimplantación, retraso/progresión de la osificación, múltiples manchas hepáticas de color claro) y una mayor incidencia de malformaciones comunes, así como cambios placentarios, a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes. En el estudio prenatal y posnatal en ratas, se observó una reducción de la viabilidad de la descendencia a dosis que resultaban tóxicas para las madres.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Hipromelosa
Povidona K30
Macrogolglicerol hidroxiestearato
Laurilsulfato de sodio
Sucralosa
Maltodextrina
Óxido de hierro rojo
Aroma de menta
Citrato de trietilo
Glicerol

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

18 meses

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

El producto debe almacenarse en su envase original y no requiere condiciones especiales de temperatura de almacenamiento.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cada película bucodispersable se presenta en un envase laminado de 4 capas (es decir, papel/PET/Alu/PE).

Tamaño del envase

10 películas bucodispersables.
30 películas bucodispersables

Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales para la eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
número 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1994/001
EU/1/25/1994/002

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

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Svariya 15 mg película bucodispersable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada película bucodispersable contiene 15 mg de rivaroxabán.

Excipiente con efecto conocido

Cada película bucodispersable contiene 0,188 mg de hidroxistearato de macroglicerol, véase la sección 4.4.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Película bucodispersable

Película fina de color rojo claro, de forma rectangular, que se disuelve en la boca. Cada película mide aproximadamente 28 x 30 mm y tiene un grosor de 0,080 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Adultos

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo, tales como insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular previo o accidente isquémico transitorio.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), y prevención de la TVP y la EP recurrentes en adultos. (Véase la sección 4.4 para pacientes con EP hemodinámicamente inestables).

Población pediátrica

Tratamiento de la tromboembolia venosa (TEV) y prevención de la recurrencia de la TEV en niños y adolescentes menores de 18 años y con un peso de entre 30 kg y 50 kg, tras al menos 5 días de tratamiento anticoagulante parenteral inicial.

No se deben prescribir comprimidos recubiertos con película de Svariya a pacientes con un peso corporal inferior a 30 kg.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en adultos

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

El tratamiento con Svariya debe continuarse a largo plazo, siempre que los beneficios de la prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica superen el riesgo de hemorragia (ver sección 4.4).

Si se olvida una dosis, el paciente debe tomar Svarya inmediatamente y continuar al día siguiente con la toma diaria recomendada. No se debe duplicar la dosis en el mismo día para compensar la dosis olvidada.

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de la TVP y la EP recurrentes en adultos

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

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

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

La duración del tratamiento y la selección de la dosis deben individualizarse tras una evaluación cuidadosa de los beneficios del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver sección 4.4).

	Periodo de tiempo	Pauta posológica	Dosis diaria total
Tratamiento y prevención de la TVP y la EP recurrentes	Día 1 - 21	15 mg dos veces al día	30 mg
	A partir del día 22	20 mg una vez al día	20 mg
Prevención de la TVP y la EP recurrentes	Tras completar al menos 6 meses de tratamiento para la TVP o la EP	10 mg una vez al día o 20 mg una vez al día	10 mg o 20 mg

Si se olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día (días 1 a 21), el paciente debe tomar Svarya inmediatamente para garantizar la ingesta de 30 mg de Svarya al día. En este caso, se pueden tomar dos comprimidos bucodispersables de 15 mg a la vez. El paciente debe continuar con la ingesta habitual de 15 mg dos veces al día, tal y como se recomienda, al día siguiente.

Si se olvida una dosis durante la fase de tratamiento de una vez al día, el paciente debe tomar Svarya inmediatamente y continuar al día siguiente con la dosis diaria recomendada. No se debe duplicar la dosis en el mismo día para compensar la dosis olvidada.

Tratamiento de la TEV y prevención de la recurrencia de la TEV en niños y adolescentes

El tratamiento con Svarya en niños y adolescentes menores de 18 años debe iniciarse tras al menos 5 días de tratamiento anticoagulante parenteral inicial (ver sección 5.1).

La dosis para niños y adolescentes se calcula en función del peso corporal.

- Peso corporal de 30 a 50 kg: se recomienda una dosis diaria única de 15 mg de rivaroxabán. Esta es la dosis máxima diaria.
- Peso corporal de 50 kg o más: se recomienda una dosis diaria única de 20 mg de rivaroxabán. Esta es la dosis máxima diaria.

No se debe recetar Svariya films a pacientes con un peso corporal inferior a 30 kg.

Se debe controlar el peso del niño y revisar la dosis periódicamente. Esto es para garantizar que se mantenga una dosis terapéutica. Los ajustes de la dosis deben realizarse únicamente en función de los cambios en el peso corporal.

El tratamiento debe continuarse durante al menos 3 meses en niños y adolescentes. El tratamiento puede prolongarse hasta 12 meses cuando sea clínicamente necesario. No hay datos disponibles en niños que respalden una reducción de la dosis después de 6 meses de tratamiento. La relación beneficio-riesgo de continuar el tratamiento después de 3 meses debe evaluarse de forma individual, teniendo en cuenta el riesgo de trombosis recurrente frente al riesgo potencial de hemorragia.

Si se olvida una dosis, debe tomarse tan pronto como sea posible después de darse cuenta, pero solo el mismo día. Si esto no es posible, el paciente debe omitir la dosis y continuar con la siguiente dosis según lo prescrito. El paciente no debe tomar dos dosis para compensar la dosis olvidada.

Conversión de antagonistas de la vitamina K (AVK) a Svariya

- Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica:
El tratamiento con AVK debe interrumpirse y debe iniciarse el tratamiento con Svariya cuando el índice internacional normalizado (INR) sea $\leq 3,0$.
- Tratamiento de la TVP, la EP y prevención de la recurrencia en adultos y tratamiento de la TEV y prevención de la recurrencia en pacientes pediátricos:
El tratamiento con AVK debe interrumpirse y debe iniciarse el tratamiento con Svariya una vez que el INR sea $\leq 2,5$.

Al cambiar a los pacientes de AVK a Svariya, los valores del INR se elevarán falsamente tras la ingesta de Svariya. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de Svariya y, por lo tanto, no debe utilizarse (ver sección 4.5).

Cambio de Svariya a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de Svariya a AVK. Se debe garantizar una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Cabe señalar que Svariya puede contribuir a un INR elevado. En pacientes que cambian de Svariya a AVK, se debe administrar AVK de forma simultánea hasta que el INR sea $\geq 2,0$. Durante los dos primeros días del periodo de cambio, se debe utilizar la dosis inicial estándar de AVK, seguida de la dosis de AVK según lo indicado por las pruebas de INR. Mientras los pacientes estén tomando Svariya y AVK, el INR no debe analizarse antes de 24 horas después de la dosis anterior, pero antes de la siguiente dosis de Svariya. Una vez que se suspende Svariya, el análisis del INR puede realizarse de forma fiable al menos 24 horas después de la última dosis (véanse las secciones 4.5 y 5.2).

Pacientes pediátricos:

Los niños que cambian de Svariya a AVK deben continuar con Svariya durante 48 horas después de la primera dosis de AVK. Tras 2 días de administración conjunta, se debe obtener un INR antes de la siguiente dosis programada de Svariya. Se recomienda continuar con la administración conjunta de Svariya y AVK hasta que el INR sea $\geq 2,0$. Una vez suspendido Svariya, la prueba del INR puede realizarse de forma fiable 24 horas después de la última dosis (véase más arriba y la sección 4.5).

Conversión de anticoagulantes parenterales a Svariya

En pacientes adultos y pediátricos que estén recibiendo actualmente un anticoagulante parenteral, interrumpa el anticoagulante parenteral e inicie Svariya entre 0 y 2 horas antes de la hora prevista para la siguiente administración del medicamento parenteral (por ejemplo, heparinas de bajo peso molecular) o en el momento de la interrupción de un medicamento parenteral administrado de forma continua (por ejemplo, heparina no fraccionada intravenosa).

Conversión de Svarya a anticoagulantes parenterales

Suspenda Svarya y administre la primera dosis de anticoagulante parenteral en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de Svarya.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Adultos:

Los datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán aumentan significativamente. Por lo tanto, Svarya debe utilizarse con precaución en estos pacientes. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min (ver secciones 4.4 y 5.2).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min), se aplican las siguientes recomendaciones de dosis:

- Para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día (véase la sección 5.2).
- Para el tratamiento de la TVP, el tratamiento de la EP y la prevención de la TVP y la EP recurrentes: los pacientes deben ser tratados con 15 mg dos veces al día durante las primeras 3 semanas. A partir de entonces, cuando la dosis recomendada es de 20 mg una vez al día, se debe considerar la reducción de la dosis de 20 mg una vez al día a 15 mg una vez al día si el riesgo evaluado de hemorragia del paciente supera el riesgo de TVP y EP recurrentes. La recomendación de utilizar 15 mg se basa en modelos farmacocinéticos y no se ha estudiado en este contexto clínico (véanse las secciones 4.4, 5.1 y 5.2).
Cuando la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día, no es necesario ajustar la dosis recomendada.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min) (véase la sección 5.2).

Población pediátrica:

- Niños y adolescentes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular de 50 a 80 ml/min/1,73 m²): no es necesario ajustar la dosis, según los datos en adultos y los datos limitados en pacientes pediátricos (ver sección 5.2).
- Niños y adolescentes con insuficiencia renal moderada o grave (tasa de filtración glomerular < 50 ml/min/1,73 m²): no se recomienda el uso de Svarya, ya que no se dispone de datos clínicos (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

Svarya está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C (véanse las secciones 4.3 y 5.2). No se dispone de datos clínicos en niños con insuficiencia hepática.

Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis (véase la sección 5.2).

Peso corporal

No es necesario ajustar la dosis en adultos (véase la sección 5.2).

En pacientes pediátricos, la dosis se determina en función del peso corporal.

Sexo

No se requiere ajuste de la dosis (véase la sección 5.2).

Pacientes sometidos a cardioversión

Svariya puede iniciarse o continuarse en pacientes que puedan requerir cardioversión. En el caso de la cardioversión guiada por ecocardiograma transesofágico (ETE) en pacientes que no han recibido tratamiento previo con anticoagulantes, el tratamiento con Svariya debe iniciarse al menos 4 horas antes de la cardioversión para garantizar una anticoagulación adecuada (véanse las secciones 5.1 y 5.2). En todos los pacientes, antes de la cardioversión debe confirmarse que el paciente ha tomado Svariya según lo prescrito. Las decisiones sobre el inicio y la duración del tratamiento deben tener en cuenta las recomendaciones establecidas en las directrices para el tratamiento anticoagulante en pacientes sometidos a cardioversión.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP (intervención coronaria percutánea) con colocación de stent

La experiencia con una dosis reducida de 15 mg de rivaroxabán una vez al día (o 10 mg de rivaroxabán una vez al día para pacientes con insuficiencia renal moderada [aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min]) además de un inhibidor P2Y12 durante un máximo de 12 meses en pacientes con fibrilación auricular no valvular que requieren anticoagulación oral y se someten a ICP con colocación de stent (ver secciones 4.4 y 5.1).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxabán en niños de 0 a < 18 años en la indicación de prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. No se dispone de datos. Por lo tanto, no se recomienda su uso en niños menores de 18 años en indicaciones distintas del tratamiento de la TEV y la prevención de la recurrencia de la TEV.

Modo de administración

Svariya 15 mg Las películas bucodispersables son para uso oral y deben tomarse con alimentos y también con o sin agua (ver sección 5.2). La película debe desintegrarse en la boca del paciente antes de tragarla con saliva.

- a) Para abrir el sobre, debe mantenerse con el lado más corto hacia arriba, que está marcado con una flecha.
- b) A continuación, se debe abrir el sobre separando suavemente ambas partes por la marca de la flecha. Cada parte debe sujetarse entre el pulgar y el índice, utilizando una mano para cada parte.
- c) Ambas partes del sobre deben separarse en direcciones opuestas hasta que queden completamente separadas. La película bucodispersable quedará expuesta y situada en una de las mitades del sobre.
- d) La película bucodispersable debe retirarse del sobre con los dedos secos y colocarse directamente sobre la lengua. La boca del paciente debe estar vacía. La película bucodispersable debe tomarse inmediatamente después de abrir el sobre.

Importante: La película bucodispersable no debe manipularse con las manos mojadas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 6.1.

Hemorragia activa clínicamente significativa.

Lesión o afección que se considere un riesgo significativo de hemorragia grave. Esto puede incluir ulceración gastrointestinal actual o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia, lesión cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, varices esofágicas conocidas o sospechadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraspinales o intracerebrales importantes.

Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, por ejemplo, heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatrán etexilato, apixabán, etc.), excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante (ver sección 4.2) o cuando se administra HNF en dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o arterial abierto (ver sección 4.5).

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

Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Se recomienda la vigilancia clínica de acuerdo con la práctica anticoagulante durante todo el periodo de tratamiento.

Riesgo hemorrágico

Al igual que con otros anticoagulantes, se debe observar atentamente a los pacientes que toman Svarya para detectar signos de hemorragia. Se recomienda utilizarlo con precaución en situaciones con mayor riesgo de hemorragia. Se debe suspender la administración de Svarya si se produce una hemorragia grave (ver sección 4.9).

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

Varios subgrupos de pacientes, como se detalla a continuación, presentan un mayor riesgo de hemorragia. Estos pacientes deben ser vigilados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y anemia después del inicio del tratamiento (ver sección 4.8). Cualquier disminución inexplicable de la hemoglobina o la presión arterial debe dar lugar a la búsqueda del lugar de la hemorragia.

Aunque el tratamiento con rivaroxabán no requiere un control rutinario de la exposición, los niveles de rivaroxabán medidos con un ensayo cuantitativo calibrado anti-factor Xa pueden ser útiles en situaciones excepcionales en las que el conocimiento de la exposición al rivaroxabán puede ayudar a tomar decisiones clínicas, por ejemplo, en caso de sobredosis y cirugía de urgencia (véanse las secciones 5.1 y 5.2).

Población pediátrica

Existen datos limitados en niños con trombosis venosa cerebral y sinusitis que padecen una infección del SNC (ver sección 5.1). Se debe evaluar cuidadosamente el riesgo de hemorragia antes y durante el tratamiento con rivaroxabán.

Insuficiencia renal

En pacientes adultos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), los niveles plasmáticos de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (1,6 veces de media), lo que puede conducir a un mayor riesgo de hemorragia. Svarya debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min (ver secciones 4.2 y 5.2).

Svariya debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal que reciban concomitantemente otros medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (véase la sección 4.5).

No se recomienda el uso de Svariya en niños y adolescentes con insuficiencia renal moderada o grave (tasa de filtración glomerular < 50 ml/min/1,73 m²), ya que no se dispone de datos clínicos.

Interacción con otros medicamentos

No se recomienda el uso de Svariya en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir). Estas sustancias activas son potentes inhibidores tanto del CYP3A4 como de la P-gp y, por lo tanto, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un nivel clínicamente relevante (2,6 veces más de media), lo que puede provocar un aumento del riesgo de hemorragia. No se dispone de datos clínicos en niños que reciben tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes tanto del CYP 3A4 como de la P-gp (ver sección 4.5).

Se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el ácido acetilsalicílico y los inhibidores de la agregación plaquetaria o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). En pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa, se puede considerar un tratamiento profiláctico adecuado (ver sección 4.5).

Otros factores de riesgo hemorrágico

Al igual que con otros antitrombóticos, no se recomienda el uso de rivaroxabán en pacientes con un mayor riesgo de hemorragia, tales como:

- trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos
- hipertensión arterial grave no controlada
- otras enfermedades gastrointestinales sin ulceración activa que puedan provocar complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis y enfermedad por reflujo gastroesofágico)
- retinopatía vascular
- bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar

Pacientes con cáncer

Los pacientes con enfermedades malignas pueden presentar simultáneamente un mayor riesgo de hemorragia y trombosis. Se debe sopesar el beneficio individual del tratamiento antitrombótico frente al riesgo de hemorragia en pacientes con cáncer activo, en función de la localización del tumor, el tratamiento antineoplásico y el estadio de la enfermedad. Los tumores localizados en el tracto gastrointestinal o genitourinario se han asociado a un mayor riesgo de hemorragia durante el tratamiento con rivaroxabán.

En pacientes con neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia, el uso de rivaroxabán está contraindicado (ver sección 4.3).

Pacientes con válvulas protésicas

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

Pacientes con síndrome antifosfolípido

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (DOAC), incluido el rivaroxabán, en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome

antifosfolípido. En particular, en el caso de los pacientes triple positivos (para anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I), el tratamiento con DOAC podría estar asociado con un aumento de las tasas de eventos trombóticos recurrentes en comparación con el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent

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

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o que requieren trombólisis o embolectomía pulmonar

No se recomienda el uso de Svariya como alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que sean hemodinámicamente inestables o que puedan recibir trombólisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxabán en estas situaciones clínicas.

Anestesia espinal/epidural o punción

Cuando se emplea anestesia neuroaxial (anestesia espinal/epidural) o punción espinal/epidural, los pacientes tratados con agentes antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal que puede provocar parálisis prolongada o permanente. El riesgo de estos eventos puede aumentar con el uso postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o el uso concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar con punciones epidurales o espinales traumáticas o repetidas. Se debe monitorizar frecuentemente a los pacientes para detectar signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, entumecimiento o debilidad de las piernas, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, es necesario realizar un diagnóstico y un tratamiento urgentes. Antes de la intervención neuroaxial, el médico debe sopesar los posibles beneficios frente a los riesgos en pacientes anticoagulados o en pacientes que vayan a ser anticoagulados para la trombopprofilaxis. No hay experiencia clínica con el uso de 15 mg de rivaroxabán en estas situaciones.

Para reducir el riesgo potencial de hemorragia asociado al uso concomitante de rivaroxabán y anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o punción espinal, se debe tener en cuenta el perfil farmacocinético del rivaroxabán. La colocación o retirada de un catéter epidural o la punción lumbar se realizan mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante del rivaroxabán es bajo. Sin embargo, se desconoce el momento exacto en el que se alcanza un efecto anticoagulante suficientemente bajo en cada paciente, por lo que debe sopesarse con la urgencia del procedimiento diagnóstico.

Para la retirada de un catéter epidural y basándose en las características farmacocinéticas generales, debe transcurrir al menos el doble de la vida media, es decir, al menos 18 horas en pacientes adultos jóvenes y 26 horas en pacientes de edad avanzada, después de la última administración de rivaroxabán (ver sección 5.2). Tras la retirada del catéter, deben transcurrir al menos 6 horas antes de administrar la siguiente dosis de rivaroxabán.

Si se produce una punción traumática, la administración de rivaroxabán debe retrasarse 24 horas. No se dispone de datos sobre el momento adecuado para la colocación o retirada del catéter neuroaxial en niños mientras se están tratando con Svariya. En tales casos, se debe suspender el rivaroxabán y considerar la administración de un anticoagulante parenteral de acción corta.

Recomendaciones de dosificación antes y después de procedimientos invasivos e intervenciones quirúrgicas

Si se requiere un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, se debe suspender Svarya 15 mg al menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y según el criterio clínico del médico. Si el procedimiento no puede posponerse, se debe evaluar el aumento del riesgo de hemorragia en relación con la urgencia de la intervención.

Svarya debe reanudarse lo antes posible después del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada según lo determine el médico responsable del tratamiento (ver sección 5.2).

Población de edad avanzada

El aumento de la edad puede incrementar el riesgo hemorrágico (ver sección 5.2).

Reacciones dermatológicas

Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica y síndrome DRESS, durante la vigilancia poscomercialización en asociación con el uso de rivaroxabán (ver sección 4.8). Los pacientes parecen correr un mayor riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento: en la mayoría de los casos, la reacción se produce durante las primeras semanas de tratamiento. Se debe suspender el tratamiento con rivaroxabán ante la primera aparición de una erupción cutánea grave (por ejemplo, extensa, intensa y/o con ampollas) o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones mucosas.

Información sobre los excipientes

El macroglicol hidroxisterato puede causar malestar estomacal y diarrea.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis, es decir, es esencialmente «sin sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se desconoce el alcance de las interacciones en la población pediátrica. Los datos de interacción que se mencionan a continuación se obtuvieron en adultos y deben tenerse en cuenta las advertencias de la sección 4.4 para la población pediátrica.

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración conjunta de rivaroxabán con ketoconazol (400 mg una vez al día) o ritonavir (600 mg dos veces al día) provocó un aumento de 2,6 veces / 2,5 veces en el AUC medio del rivaroxabán y un aumento de 1,7 veces / 1,6 veces en el $C_{\text{máx}}$, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos que pueden conducir a un mayor riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Svarya en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos, como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol, o inhibidores de la proteasa del VIH. Estas sustancias activas son potentes inhibidores tanto del CYP3A4 como de la P-gp (ver sección 4.4).

Se espera que las sustancias activas que inhiben fuertemente solo una de las vías de eliminación del rivaroxabán, ya sea el CYP3A4 o la P-gp, aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán en menor medida. La claritromicina (500 mg dos veces al día), por ejemplo, considerada un inhibidor potente del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la P-gp, provocó un aumento de 1,5 veces en el AUC medio del rivaroxabán y un aumento de 1,4 veces en la $C_{\text{máx}}$. Es probable que la interacción con claritromicina no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Para pacientes con insuficiencia renal: véase la sección 4.4).

La eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la P-gp, provocó un aumento de 1,3 veces en el AUC medio y la $C_{\text{máx}}$ del rivaroxabán. Es probable que la interacción con la eritromicina no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.

En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg tres veces al día) provocó un aumento de 1,8 veces en el AUC medio del rivaroxabán y de 1,6 veces en la $C_{\text{máx}}$ en comparación con los sujetos con función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina provocó un aumento de 2,0 veces en el AUC medio del rivaroxabán y un aumento de 1,6 veces en la $C_{\text{(máx)}}$ en comparación con los sujetos con función renal normal. El efecto de la eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal (ver sección 4.4).

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4, provocó un aumento de 1,4 veces en el AUC medio del rivaroxabán y un aumento de 1,3 veces en la $C_{\text{máx}}$ media. Es probable que la interacción con el fluconazol no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Para pacientes con insuficiencia renal: véase la sección 4.4).

Dados los limitados datos clínicos disponibles con dronedarona, debe evitarse la administración conjunta con rivaroxabán.

Anticoagulantes

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

AINE/inhibidores de la agregación plaquetaria

No se observó ninguna prolongación clínicamente relevante del tiempo de hemorragia tras la administración concomitante de rivaroxabán (15 mg) y 500 mg de naproxeno. No obstante, puede haber individuos con una respuesta farmacodinámica más pronunciada.

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

El clopidogrel (300 mg de dosis de carga seguida de 75 mg de dosis de mantenimiento) no mostró interacción farmacocinética con rivaroxabán (15 mg), pero se observó un aumento relevante del tiempo de sangrado en un subgrupo de pacientes que no se correlacionó con los niveles de agregación plaquetaria, P-selectina o receptor GPIIb/IIIa.

Se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINE (incluido el ácido acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que estos medicamentos suelen aumentar el riesgo de hemorragia (ver sección 4.4).

ISRS/ISRS

Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de hemorragia en caso de uso concomitante con ISRS o IRSN debido a su efecto notificado sobre las plaquetas. Cuando se utilizaron de forma concomitante en el programa clínico de rivaroxabán, se observaron tasas numéricamente más altas de hemorragias clínicamente relevantes, graves o no graves, en todos los grupos de tratamiento.

Warfarina

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

Si se desea evaluar los efectos farmacodinámicos del rivaroxabán durante el periodo de conversión, se pueden utilizar la actividad anti-factor Xa, el PiCT y el Heptest, ya que estas pruebas no se vieron afectadas por la warfarina. Al cuarto día después de la última dosis de warfarina, todas las pruebas

(incluidos el TP, el aPTT, la inhibición de la actividad del factor Xa y el ETP) reflejaron únicamente el efecto del rivaroxabán.

Si se desea evaluar los efectos farmacodinámicos de la warfarina durante el periodo de conversión, se puede utilizar la medición del INR en el C_{mínimo} del rivaroxabán (24 horas después de la ingesta previa de rivaroxabán), ya que esta prueba se ve mínimamente afectada por el rivaroxabán en ese momento. No se observó ninguna interacción farmacocinética entre la warfarina y el rivaroxabán.

Inductores del CYP3A4

La administración conjunta de rivaroxabán con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, provocó una disminución aproximada del 50 % en el AUC medio del rivaroxabán, con disminuciones paralelas en sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de rivaroxabán con otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) también puede provocar una reducción de las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán. Por lo tanto, debe evitarse la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4, a menos que se observe atentamente al paciente para detectar signos y síntomas de trombosis.

Otros tratamientos concomitantes

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

Parámetros de laboratorio

Los parámetros de coagulación (por ejemplo, TP, TTPa, HepTest) se ven afectados como era de esperar por el modo de acción del rivaroxabán (ver sección 5.1).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxabán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Debido a la posible toxicidad reproductiva, el riesgo intrínseco e de hemorragia y la evidencia de que Svarya atraviesa la placenta, Svarya está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con rivaroxabán.

Lactancia

No se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxabán en mujeres en periodo de lactancia. Los datos obtenidos en animales indican que rivaroxabán se secreta en la leche materna. Por lo tanto, Svarya está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). Se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento.

Fertilidad

No se han realizado estudios específicos con rivaroxabán en seres humanos para evaluar los efectos sobre la fertilidad. En un estudio sobre la fertilidad masculina y femenina en ratas no se observaron efectos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Svarya tiene una influencia menor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han notificado reacciones adversas como síncope (frecuencia: poco frecuente) y mareos (frecuencia: frecuente) (ver sección 4.8).

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

4.8 Efectos indeseables

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de rivaroxabán se ha evaluado en trece estudios fundamentales de fase III (véase la tabla 1).

En total, 69 608 pacientes adultos en diecinueve estudios de fase III y 488 pacientes pediátricos en dos estudios de fase II y dos de fase III fueron expuestos al rivaroxabán.

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

Indicación	Número de pacientes*	Dosis diaria total	Duración máxima del tratamiento
Prevención de la tromboembolia venosa (TEV) en adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6097	10 mg	39 días
Prevención de la TEV en pacientes con enfermedades médicas	3.997	10 mg	39 días
Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP), la embolia pulmonar (EP) y prevención de la recurrencia	6790	Día 1 - 21: 30 mg Día 22 y siguientes: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Tratamiento de la TEV y prevención de la recurrencia de la TEV en neonatos a término y niños menores de 18 años tras el inicio del tratamiento anticoagulante estándar	329	Dosis ajustada al peso corporal para lograr una exposición similar a la observada en adultos tratados por TVP con 20 mg de rivaroxabán una vez al día	12 meses
Prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular valvular no valvular	7750	20 mg	41 meses
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes tras un SCA	10 225	5 mg o 10 mg respectivamente, coadministrados con AAS o AAS más clopidogrel o ticlopidina	31 meses
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	18 244	5 mg coadministrados con AAS o 10 mg solos	47 meses
	3256	5 mg coadministrados con ASA	42 meses

*Pacientes expuestos al menos a una dosis de rivaroxabán

**Del estudio VOYAGER PAD

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes que recibieron rivaroxabán fueron hemorragias (véase la sección 4.4. y «Descripción de reacciones adversas seleccionadas» más adelante) (Tabla 2). Las hemorragias notificadas con mayor frecuencia fueron epistaxis (4,5 %) y hemorragia del tracto gastrointestinal (3,8 %).

Tabla 2: Tasas de eventos hemorrágicos* y anemia en pacientes expuestos a rivaroxabán en los estudios de fase III completados en adultos y niños

Indicación	Cualquier hemorragia	Anemia
Prevención de la tromboembolia venosa (TEV) en adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6,8 % de los pacientes	5,9 % de los pacientes
Prevención de la tromboembolia venosa en pacientes con enfermedades médicas	12,6 % de los pacientes	2,1 % de los pacientes
Tratamiento de la TVP, la EP y prevención de la recurrencia	23 % de los pacientes	1,6 % de los pacientes
Tratamiento de la TEV y prevención de la recurrencia de la TEV en neonatos a término y niños menores de 18 años tras el inicio del tratamiento anticoagulante estándar	39,5 % de los pacientes	4,6 % de los pacientes
Prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	28 por cada 100 pacientes-año	2,5 por cada 100 pacientes-año
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes tras un SCA	22 por cada 100 años-paciente	1,4 por cada 100 años-paciente
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	6,7 por cada 100 años-paciente	0,15 por cada 100 años-paciente**
	8,38 por cada 100 pacientes años #	0,74 por cada 100 pacientes años*** #

* En todos los estudios sobre rivaroxabán se recopilan, notifican y evalúan todos los episodios hemorrágicos.

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

*** Se aplicó un enfoque selectivo para la recopilación de eventos adversos.

Del estudio VOYAGER PAD

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con rivaroxabán en pacientes adultos y pediátricos se resumen en la tabla 3 a continuación por clase de órgano (en MedDRA) y por frecuencia.

Las frecuencias se definen como:

muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$)

muy raras ($< 1/10\ 000$)

desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Tabla 3: Todas las reacciones adversas notificadas en pacientes adultos en estudios clínicos de fase III o tras la comercialización* y en dos estudios de fase II y dos de fase III en pacientes pediátricos

Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy poco frecuentes	Desconocidas
-------------------	------------------------	--------------	----------------------------	---------------------

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Anemia (incluidos los parámetros de laboratorio correspondientes)	Trombocitosis (incluido aumento del recuento plaquetario) ^A , trombocitopenia			
Trastornos del sistema inmunitario				
	Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico		Reacciones anafilácticas, incluido el shock anafiláctico	
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos, dolor de cabeza	Hemorragia cerebral e intracraneal, síncope			
Trastornos oculares				
Hemorragia ocular (incluida hemorragia conjuntival)				
Trastornos cardíacos				
	Taquicardia			
Trastornos vasculares				
Hipotensión, hematoma				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis, hemoptisis			Neumonía eosinofílica	
Trastornos gastrointestinales				
Sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incluida hemorragia rectal), dolores gastrointestinales y abdominales, dispepsia, náuseas, estreñimiento ^A , diarrea, vómitos ^A	Boca seca			
Trastornos hepatobiliares				
Aumento de las transaminasas	Insuficiencia hepática, aumento de la bilirrubina, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre ^A , aumento de la GGT ^A	Ictericia, aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (incl. lesión hepatocelular)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				

Prurito (incluidos casos poco frecuentes de prurito generalizado), erupción cutánea, equimosis, hemorragia cutánea y subcutáneas	Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, síndrome DRESS	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor en las extremidades ^A	Hemartrosis	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundario a una hemorragia
Trastornos renales y urinarios				
Hemorragia del tracto urogenital (incluyendo hematuria y menorragia ^B), insuficiencia renal (incluyendo aumento de la creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre)				Insuficiencia renal/insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente para causar hipoperfusión, Nefropatía relacionada con anticoagulantes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fiebre ^A , edema periférico, disminución de la fuerza y la energía generales (incluyendo fatiga y astenia)	Malestar general (incluido malestar)	Edema localizado ^A		
Investigaciones				
	Aumento de LDH ^A , aumento de lipasa ^A , aumento de amilasa ^A			
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento				
Hemorragia posprocedimiento (incluida anemia posoperatoria y hemorragia de la herida) Contusión, secreción de la herida ^A		Pseudoaneurisma vascular ^C		

A: observado en la prevención de la TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

B: observado en el tratamiento de la TVP, la EP y la prevención de la recurrencia, muy frecuente en mujeres menores de 55 años

C: observado como poco frecuente en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes tras un SCA (tras una intervención coronaria percutánea)

*Se aplicó un enfoque selectivo preespecificado para la recopilación de acontecimientos adversos en determinados estudios de fase III. La incidencia de reacciones adversas no aumentó y no se identificó ninguna nueva reacción adversa al medicamento tras el análisis de estos estudios.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Debido a su modo de acción farmacológico, el uso de Svariya puede estar asociado con un mayor riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, lo que puede provocar anemia poshemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido el desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia y/o la anemia (véase la sección 4.9 «Tratamiento de la hemorragia»). En los estudios clínicos, se observaron con mayor frecuencia hemorragias mucosas (es decir, epistaxis, gingivales, gastrointestinales, genitourinarias, incluyendo hemorragias vaginales anormales o aumento del sangrado menstrual) y anemia durante el tratamiento a largo plazo con rivaroxabán en comparación con el tratamiento con AVK. Por lo tanto, además de una vigilancia clínica adecuada, las pruebas de laboratorio de hemoglobina/hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la relevancia clínica de las hemorragias manifiestas, según se considere apropiado. El riesgo de hemorragias puede aumentar en determinados grupos de pacientes, por ejemplo, aquellos con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante que afecte a la hemostasia (ver sección 4.4 «Riesgo hemorrágico»). El sangrado menstrual puede intensificarse y/o prolongarse.

Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, dolor de cabeza o hinchazón inexplicable, disnea y shock inexplicable. En algunos casos, como consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de isquemia cardíaca, como dolor torácico o angina de pecho. Se han notificado complicaciones conocidas secundarias a hemorragias graves, como síndrome compartimental e insuficiencia renal por hipoperfusión, o nefropatía relacionada con anticoagulantes, con rivaroxabán. Por lo tanto, se debe considerar la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

Población pediátrica

Tratamiento de la TEV y prevención de la recurrencia de la TEV

La evaluación de la seguridad en niños y adolescentes se basa en los datos de seguridad de dos estudios de fase II y un estudio de fase III, abiertos y controlados con fármaco activo, en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años. Los resultados de seguridad fueron en general similares entre el rivaroxabán y el comparador en los distintos grupos de edad pediátrica. En general, el perfil de seguridad en los 412 niños y adolescentes tratados con rivaroxabán fue similar al observado en la población adulta y coherente en todos los subgrupos de edad, aunque la evaluación se ve limitada por el reducido número de pacientes.

En pacientes pediátricos, se notificaron con mayor frecuencia que en adultos dolor de cabeza (muy frecuente, 16,7 %), fiebre (muy frecuente, 11,7 %), epistaxis (muy frecuente, 11,2 %), vómitos (muy frecuentes, 10,7 %), taquicardia (frecuente, 1,5 %), aumento de la bilirrubina (frecuente, 1,5 %) y aumento de la bilirrubina conjugada (poco frecuente, 0,7 %) se notificaron con mayor frecuencia en comparación con los adultos. En consonancia con la población adulta, se observó menorragia en el 6,6 % (frecuente) de las adolescentes después de la menarquia. La trombocitopenia observada en la experiencia poscomercialización en la población adulta fue frecuente (4,6 %) en los estudios clínicos pediátricos. Las reacciones adversas al medicamento en pacientes pediátricos fueron principalmente de gravedad leve a moderada.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de notificación que figura en el apéndice V.

4.9 Sobredosis

En adultos, se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 1960 mg. En caso de sobredosis, se debe observar atentamente al paciente por si presenta complicaciones hemorrágicas u otras reacciones adversas (véase la sección «Tratamiento de la hemorragia»). Los datos disponibles en niños son limitados. Debido a la absorción limitada, se espera un efecto techo sin aumento adicional de la exposición plasmática media con dosis supratrapéuticas de 50 mg de rivaroxabán o superiores en adultos; sin embargo, no se dispone de datos con dosis supratrapéuticas en niños.

Existe un agente antagonista específico (andexanet alfa) que contrarresta el efecto farmacodinámico del rivaroxabán para adultos, pero no se ha establecido su uso en niños (consulte el resumen de las características del producto de andexanet alfa).

Se puede considerar el uso de carbón activado para reducir la absorción en caso de sobredosis de rivaroxabán.

Tratamiento de la hemorragia

Si se produce una complicación hemorrágica en un paciente que recibe rivaroxabán, se debe retrasar la siguiente administración de rivaroxabán o interrumpir el tratamiento, según corresponda. El rivaroxabán tiene una vida media de aproximadamente 5 a 13 horas en adultos. La vida media en niños, estimada mediante modelos farmacocinéticos poblacionales (popPK), es más corta (ver sección 5.2). El tratamiento debe individualizarse en función de la gravedad y la localización de la hemorragia. Se puede utilizar el tratamiento sintomático adecuado según sea necesario, como la compresión mecánica (por ejemplo, para la epistaxis grave), la hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, la reposición de líquidos y el soporte hemodinámico, los hemoderivados (concentrados de hematíes o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o la coagulopatía asociadas) o las plaquetas.

Si la hemorragia no puede controlarse con las medidas anteriores, se debe considerar la administración de un agente específico de reversión del inhibidor del factor Xa (andexanet alfa), que antagoniza el efecto farmacodinámico del rivaroxabán, o un agente procoagulante específico, como el concentrado de complejo protrombínico (PCC), el concentrado de complejo protrombínico activado (APCC) o el factor VIIa recombinante (r-FVIIa). Sin embargo, actualmente la experiencia clínica con el uso de estos medicamentos en adultos y niños que reciben rivaroxabán es muy limitada. La recomendación también se basa en datos no clínicos limitados. Se debe considerar la posibilidad de volver a administrar el factor VIIa recombinante y ajustar la dosis en función de la mejoría de la hemorragia. Dependiendo de la disponibilidad local, se debe considerar la posibilidad de consultar a un experto en coagulación en caso de hemorragias graves (ver sección 5.1).

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante del rivaroxabán. La experiencia con el ácido tranexámico es limitada y no hay experiencia con el ácido aminocaproico y la aprotinina en adultos que reciben rivaroxabán. No hay experiencia sobre el uso de estos agentes en niños que reciben rivaroxabán. No hay justificación científica para su beneficio ni experiencia con el uso de la desmopresina hemostática sistémica en personas que reciben rivaroxabán. Debido a su alta unión a las proteínas plasmáticas, no se espera que el rivaroxabán sea dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos, inhibidores directos del factor Xa, código ATC: B01AF01

Mecanismo de acción

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

factor Xa interrumpe la vía intrínseca y extrínseca de la cascada de coagulación sanguínea, inhibiendo tanto la formación de trombina como el desarrollo de trombos. El rivaroxabán no inhibe la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos sobre las plaquetas.

Efectos farmacodinámicos

Se observó una inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa en seres humanos. El tiempo de protrombina (TP) se ve influido por el rivaroxabán de forma dependiente de la dosis, con una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas (valor r igual a 0,98) si se utiliza Neoplastin para el ensayo. Otros reactivos darían resultados diferentes. La lectura del TP debe realizarse en segundos, ya que el INR solo está calibrado y validado para las cumarinas y no puede utilizarse para ningún otro anticoagulante.

En pacientes que reciben rivaroxabán para el tratamiento de la TVP y la EP y la prevención de la recurrencia, los percentiles 5/95 para el TP (Neoplastin) entre 2 y 4 horas después de la ingesta del comprimido (es decir, en el momento de máximo efecto) para 15 mg de rivaroxabán dos veces al día oscilaron entre 17 y 32 s, y para 20 mg de rivaroxabán una vez al día, entre 15 y 30 s. En el valle (8-16 h después de la ingesta del comprimido), los percentiles 5/95 para 15 mg dos veces al día oscilaron entre 14 y 24 s y para 20 mg una vez al día (18-30 h después de la ingesta del comprimido) entre 13 y 20 s.

En pacientes con fibrilación auricular no valvular que recibían rivaroxabán para la prevención del ictus y la embolia sistémica, los percentiles 5/95 para el TP (Neoplastin) entre 1 y 4 horas después de la ingesta del comprimido (es decir, en el momento de máximo efecto) en pacientes tratados con 20 mg una vez al día oscilaron entre 14 y 40 s, y en pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con 15 mg una vez al día, entre 10 y 50 s. En el valle (16-36 h después de la ingesta del comprimido), los percentiles 5/95 en pacientes tratados con 20 mg una vez al día oscilaron entre 12 y 26 s y en pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con 15 mg una vez al día, entre 12 y 26 s.

En un estudio de farmacología clínica sobre la reversión de la farmacodinámica del rivaroxabán en sujetos adultos sanos ($n = 22$), se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 UI/kg) de dos tipos diferentes de PCC, un PCC de 3 factores (factores II, IX y X) y un PCC de 4 factores (factores II, VII, IX y X). El PCC de 3 factores redujo los valores medios de Neoplastin PT en aproximadamente 1,0 segundos en 30 minutos, en comparación con las reducciones de aproximadamente 3,5 segundos observadas con el PCC de 4 factores. Por el contrario, el PCC de 3 factores tuvo un efecto global mayor y más rápido en la reversión de los cambios en la generación de trombina endógena que el PCC de 4 factores (véase la sección 4.9).

El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) y la prueba HepTest también se prolongan de forma dependiente de la dosis; sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico del rivaroxabán. No es necesario controlar los parámetros de coagulación durante el tratamiento con rivaroxabán en la práctica clínica habitual.

No obstante, si está clínicamente indicado, los niveles de rivaroxabán pueden medirse mediante pruebas cuantitativas calibradas del factor Xa (véase la sección 5.2).

Población pediátrica

El TP (reactivo neoplastina), el TTPa y el ensayo anti-Xa (con una prueba cuantitativa calibrada) muestran una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas en niños. La correlación entre

el anti-Xa y las concentraciones plasmáticas es lineal, con una pendiente cercana a 1. Pueden producirse discrepancias individuales con valores de anti-Xa más altos o más bajos en comparación con las concentraciones plasmáticas correspondientes. No es necesario realizar un control rutinario de los parámetros de coagulación durante el tratamiento clínico con rivaroxabán. Sin embargo, si está clínicamente indicado, las concentraciones de rivaroxabán pueden medirse mediante pruebas cuantitativas calibradas de anti-factor Xa en mcg/l (véase la tabla 13 de la sección 5.2 para conocer los rangos de concentraciones plasmáticas de rivaroxabán observadas en niños). Se debe tener en cuenta el límite inferior de cuantificación cuando se utiliza la prueba anti-Xa para cuantificar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán en niños. No se ha establecido ningún umbral para los eventos de eficacia o seguridad.

Eficacia clínica y seguridad

Prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular

El programa clínico del rivaroxabán se diseñó para demostrar la eficacia del rivaroxabán en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. En el estudio pivotal doble ciego ROCKET AF, se asignó a 14 264 pacientes a recibir rivaroxabán 20 mg una vez al día (15 mg una vez al día en pacientes con aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o warfarina ajustada a un INR objetivo de 2,5 (rango terapéutico de 2,0 a 3,0). La mediana del tiempo de tratamiento fue de 19 meses y la duración total del tratamiento fue de hasta 41 meses. El 34,9 % de los pacientes fueron tratados con ácido acetilsalicílico y el 11,4 % con antiarrítmicos de clase III, incluida la amiodarona.

El rivaroxabán no fue inferior a la warfarina en cuanto al criterio de valoración compuesto primario de accidente cerebrovascular y embolia sistémica no relacionada con el SNC. En la población por protocolo en tratamiento, se produjeron accidentes cerebrovasculares o embolias sistémicas en 188 pacientes tratados con rivaroxabán (1,71 % al año) y en 241 tratados con warfarina (2,16 % al año) (HR 0,79; IC del 95 %, 0,66-0,96; $P < 0,001$ para la no inferioridad). Entre todos los pacientes aleatorizados analizados según el ITT, se produjeron eventos primarios en 269 con rivaroxabán (2,12 % al año) y en 306 con warfarina (2,42 % al año) (HR 0,88; IC del 95 %, 0,74-1,03; $P < 0,001$ para la no inferioridad; $P = 0,117$ para la superioridad). Los resultados de los criterios de valoración secundarios, evaluados en orden jerárquico en el análisis ITT, se muestran en la tabla 4. Entre los pacientes del grupo de warfarina, los valores del INR se mantuvieron dentro del rango terapéutico (2,0 a 3,0) una media del 55 % del tiempo (mediana, 58 %; rango intercuartílico, 43 a 71). El efecto del rivaroxabán no difirió entre los distintos niveles de TTR (tiempo en el rango objetivo de INR de 2,0 a 3,0) de los centros en los cuartiles de igual tamaño ($P = 0,74$ para la interacción). En el cuartil más alto según el centro, la razón de riesgo (HR) con rivaroxabán frente a warfarina fue de 0,74 (IC del 95 %, 0,49-1,12).

Las tasas de incidencia del principal resultado de seguridad (eventos hemorrágicos clínicamente relevantes graves y no graves) fueron similares en ambos grupos de tratamiento (véase la tabla 5).

Tabla 4: Resultados de eficacia de la fase III del estudio ROCKET AF

Población del estudio	Análisis ITT de la eficacia en pacientes con fibrilación auricular no valvular		
Dosis del tratamiento	Rivaroxabán 20 mg una vez al día (15 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada) Tasa de eventos (100 pacientes-año)	Warfarina ajustada a un INR objetivo de 2,5 (rango terapéutico de 2,0 a 3,0) Tasa de eventos (100 pacientes-año)	HR (IC del 95 %) Valor p, prueba de superioridad
Accidente cerebrovascular y embolia sistémica no relacionada con el SNC	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0

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

Tabla 5: Resultados de seguridad de la fase III del estudio ROCKET AF

Población del estudio	Pacientes con fibrilación auricular no valvular^{a)}		
Dosis del tratamiento	Rivaroxabán 20 mg una vez al día (15 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada) Tasa de eventos (100 pacientes-año)	Warfarina ajustada a un INR objetivo de 2,5 (rango terapéutico intervalo terapéutico de 2,0 a 3,0) Tasa de eventos (100 pt-año)	HR (IC del 95 %) Valor p
Eventos hemorrágicos clínicamente relevantes graves y no graves	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Episodios hemorrágicos graves	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Muerte por hemorragia*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Hemorragia en órganos vitales*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Hemorragia intracraneal*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Descenso de hemoglobina*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Transfusión de 2 o más unidades de concentrado de hematíes o sangre completa*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Episodios hemorrágicos no graves clínicamente relevantes	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Mortalidad por todas las causas	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

a) Población de seguridad, en tratamiento

* Nominalmente significativo

Además del estudio ROCKET AF de fase III, se ha llevado a cabo un estudio prospectivo, de un solo grupo, tras la autorización, no intervencionista y abierto (XANTUS) con evaluación centralizada de los resultados, incluidos los eventos tromboembólicos y las hemorragias graves. Se inscribieron 6704 pacientes con fibrilación auricular no valvular para la prevención del ictus y la embolia sistémica no

central del sistema nervioso central (SNC) en la práctica clínica. La puntuación media CHADS₂ fue de 1,9 y la puntuación HAS-BLED fue de 2,0 en XANTUS, en comparación con una puntuación media CHADS₂ y HAS-BLED de 3,5 y 2,8 en ROCKET AF, respectivamente. Se produjeron hemorragias graves en 2,1 por cada 100 pacientes-año. Se notificaron hemorragias mortales en 0,2 por cada 100 pacientes-año y hemorragias intracraneales en 0,4 por cada 100 pacientes-año. Se registraron accidentes cerebrovasculares o embolias sistémicas no relacionadas con el SNC en 0,8 por cada 100 pacientes-año.

Estas observaciones en la práctica clínica concuerdan con el perfil de seguridad establecido para esta indicación.

En un estudio no intervencionista posterior a la autorización, en el que participaron más de 162 000 pacientes de cuatro países, se prescribió rivaroxabán para la prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. La tasa de eventos de accidente cerebrovascular isquémico fue de 0,70 (IC del 95 %: 0,44-1,13) por cada 100 pacientes-año. Las hemorragias que requirieron hospitalización se produjeron con una tasa de eventos por cada 100 pacientes-año de 0,43 (IC del 95 %: 0,31-0,59) para las hemorragias intracraneales, 1,04 (IC del 95 %: 0,65-1,66) para las hemorragias gastrointestinales, 0,41 (IC del 95 %: 0,31-0,53) para la hemorragia urogenital y 0,40 (IC del 95 %: 0,25-0,65) para otras hemorragias.

Pacientes sometidos a cardioversión

Se llevó a cabo un estudio prospectivo, aleatorizado, abierto, multicéntrico y exploratorio con evaluación ciega de los criterios de valoración (X-VERT) en 1504 pacientes (sin tratamiento previo con anticoagulantes orales y pretratados) con fibrilación auricular no valvular programados para cardioversión, con el fin de comparar rivaroxabán con AVK ajustado a la dosis (aleatorización 2:1) para la prevención de eventos cardiovasculares. Se emplearon estrategias de cardioversión guiada por ETE (1-5 días de pretratamiento) o convencional (al menos tres semanas de pretratamiento). El resultado primario de eficacia (todos los accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, embolias sistémicas no relacionadas con el SNC, infartos de miocardio (IM) y muertes cardiovasculares) se produjo en 5 (0,5 %) pacientes del grupo de rivaroxabán (n = 978) y en 5 (1,0 %) pacientes del grupo de AVK (n = 492; RR 0,50; IC del 95 %: 0,15-1,73; población ITT modificada). El principal resultado de seguridad (hemorragia grave) se produjo en 6 (0,6 %) y 4 (0,8 %) pacientes en los grupos de rivaroxabán (n = 988) y AVK (n = 499), respectivamente (RR 0,76; IC del 95 %: 0,21-2,67; población de seguridad). Este estudio exploratorio demostró una eficacia y seguridad comparables entre los grupos de tratamiento con rivaroxabán y AVK en el contexto de la cardioversión.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con implantación de stent

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico (PIONEER AF-PCI) en 2124 pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent por enfermedad aterosclerótica primaria para comparar la seguridad de dos regímenes de rivaroxabán y un régimen de AVK. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1:1 para un tratamiento global de 12 meses. Se excluyó a los pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT. El grupo 1 recibió 15 mg de rivaroxabán una vez al día (10 mg una vez al día en pacientes con aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) más un inhibidor del P2Y₁₂. El grupo 2 recibió 2,5 mg de rivaroxabán dos veces al día más DAPT (terapia antiplaquetaria doble, es decir, 75 mg de clopidogrel [o un inhibidor P2Y₁₂ alternativo] más ácido acetilsalicílico [ASA] en dosis bajas) durante 1, 6 o 12 meses, seguido de rivaroxabán 15 mg (o 10 mg para sujetos con aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) una vez al día más dosis bajas de AAS. El grupo 3 recibió AVK ajustado a la dosis más DAPT durante 1, 6 o 12 meses, seguido de AVK ajustado a la dosis más dosis bajas de AAS.

El criterio de valoración principal de seguridad, eventos hemorrágicos clínicamente significativos, se produjo en 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) y 167 (24,0 %) sujetos en el grupo 1, el grupo 2 y el grupo 3, respectivamente (HR 0,59; IC del 95 %: 0,47-0,76; p < 0,001, y HR 0,63; IC del 95 %: 0,50-0,80; p < 0,001, respectivamente). El criterio de valoración secundario (combinación de eventos

cardiovasculares: muerte CV, IM o accidente cerebrovascular) se produjo en 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) y 36 (5,2 %) sujetos del grupo 1, grupo 2 y grupo 3, respectivamente. Cada uno de los regímenes de rivaroxabán mostró una reducción significativa de los eventos hemorrágicos clínicamente significativos en comparación con el régimen de AVK en pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a una ICP con colocación de stent.

El objetivo principal del estudio PIONEER AF-PCI era evaluar la seguridad. Los datos sobre la eficacia (incluidos los eventos tromboembólicos) en esta población son limitados.

Tratamiento de la TVP y la EP y prevención de la TVP y la EP recurrentes

El programa clínico de rivaroxabán se diseñó para demostrar la eficacia de rivaroxabán en el tratamiento inicial y continuado de la TVP y la EP agudas y en la prevención de la recurrencia. Se estudió a más de 12 800 pacientes en cuatro estudios clínicos aleatorizados y controlados de fase III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension y Einstein Choice) y, además, se realizó un análisis combinado predefinido de los estudios Einstein DVT y Einstein PE. La duración total combinada del tratamiento en todos los estudios fue de hasta 21 meses.

En el estudio Einstein DVT se estudió a 3449 pacientes con TVP aguda para el tratamiento de la TVP y la prevención de la recurrencia de TVP y EP (los pacientes que presentaban EP sintomática fueron excluidos de este estudio). La duración del tratamiento fue de 3, 6 o 12 meses, según el criterio clínico del investigador.

Para el tratamiento inicial de 3 semanas de la TVP aguda, se administraron 15 mg de rivaroxabán dos veces al día. A continuación, se administraron 20 mg de rivaroxabán una vez al día.

En Einstein PE, se estudió a 4832 pacientes con EP aguda para el tratamiento de la EP y la prevención de la TVP y la EP recurrentes. La duración del tratamiento fue de 3, 6 o 12 meses, según el criterio clínico del investigador.

Para el tratamiento inicial de la EP aguda, se administraron 15 mg de rivaroxabán dos veces al día durante tres semanas. A continuación, se administraron 20 mg de rivaroxabán una vez al día.

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

En Einstein Extension se estudió a 1197 pacientes con TVP o EP para la prevención de la TVP y la EP recurrentes. La duración del tratamiento fue de 6 o 12 meses adicionales en pacientes que habían completado entre 6 y 12 meses de tratamiento para la tromboembolia venosa, según el criterio clínico del investigador. Se comparó 20 mg de rivaroxabán una vez al día con placebo.

Einstein DVT, PE y Extension utilizaron los mismos criterios de valoración primarios y secundarios de eficacia predefinidos. El criterio de valoración primario de eficacia fue la TEV recurrente sintomática, definida como la combinación de TVP recurrente o EP mortal o no mortal. El criterio de valoración secundario de eficacia se definió como la combinación de TVP recurrente, EP no mortal y mortalidad por todas las causas.

En Einstein Choice, se estudió a 3396 pacientes con TVP y/o EP sintomáticas confirmadas que completaron entre 6 y 12 meses de tratamiento anticoagulante para la prevención de la EP mortal o la TVP o EP sintomáticas recurrentes no mortales. Se excluyó del estudio a los pacientes con indicación de continuar con la anticoagulación terapéutica. La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses, dependiendo de la fecha de aleatorización individual (mediana: 351 días). Se compararon 20 mg de rivaroxabán una vez al día y 10 mg de rivaroxabán una vez al día con 100 mg de ácido acetilsalicílico una vez al día.

El resultado primario de eficacia fue la TEV recurrente sintomática, definida como la combinación de TVP recurrente o EP mortal o no mortal.

En el estudio Einstein DVT (véase la tabla 6), se demostró que el rivaroxabán no era inferior a la enoxaparina/AVK en cuanto al resultado primario de eficacia ($p < 0,0001$ [prueba de no inferioridad]; HR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (prueba de superioridad)). El beneficio clínico neto preespecificado (resultado primario de eficacia más eventos hemorrágicos graves) se notificó con un HR de 0,67 (IC del 95 %: 0,47-0,95), valor p nominal $p = 0,027$ a favor del rivaroxabán. Los valores de INR se mantuvieron dentro del rango terapéutico una media del 60,3 % del tiempo durante la duración media del tratamiento de 189 días, y el 55,4 %, el 60,1 % y el 62,8 % del tiempo en los grupos de duración prevista del tratamiento de 3, 6 y 12 meses, respectivamente. En el grupo de enoxaparina/AVK, no se observó una relación clara entre el nivel medio de TTR (tiempo en el rango objetivo de INR de 2,0 a 3,0) del centro en los terciles de igual tamaño y la incidencia de TEV recurrente ($p = 0,932$ para la interacción). Dentro del tercil más alto según el centro, la HR con rivaroxabán frente a warfarina fue de 0,69 (IC del 95 %: 0,35-1,35).

Las tasas de incidencia del resultado primario de seguridad (eventos hemorrágicos graves o no graves clínicamente relevantes), así como del resultado secundario de seguridad (eventos hemorrágicos graves) fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

Tabla 6: Resultados de eficacia y seguridad de la fase III del estudio Einstein DVT

Población del estudio	3449 pacientes con trombosis venosa profunda aguda sintomática	
Dosis y duración del tratamiento	Rivaroxabán ^{a)} 3, 6 o 12 meses N = 1731	Enoxaparina/AVK ^{b)} 3, 6 o 12 meses N = 1718
TEV recurrente sintomático*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
EP recurrente sintomática	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
TVP recurrente sintomática	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
EP y TVP sintomáticas	1 (0,1 %)	0
EP mortal/muerte en la que no se puede descartar la EP	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Hemorragia grave o clínicamente relevante no grave	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Episodios hemorrágicos graves	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

a) Rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de 20 mg una vez al día

b) Enoxaparina durante al menos 5 días, solapada con y seguida de AVK

* $p < 0,0001$ (no inferioridad a un HR preespecificado de 2,0); HR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (superioridad)

En el estudio Einstein PE (véase la tabla 7), se demostró que el rivaroxabán no era inferior a la enoxaparina/AVK en cuanto al resultado primario de eficacia ($p = 0,0026$ [prueba de no inferioridad]; HR: 1,123 [0,749-1,684]). El beneficio clínico neto preespecificado (resultado primario de eficacia más eventos hemorrágicos graves) se notificó con un HR de 0,849 (IC del 95 %: 0,633 - 1,139), valor p nominal $p = 0,275$). Los valores del INR se mantuvieron dentro del rango terapéutico una media del 63 % del tiempo durante la duración media del tratamiento de 215 días, y el 57 %, el 62 % y el 65 % del tiempo en los grupos de duración prevista del tratamiento de 3, 6 y 12 meses, respectivamente. En el grupo de enoxaparina/AVK, no se observó una relación clara entre el nivel medio de TTR (tiempo en el rango objetivo de INR de 2,0 a 3,0) del centro en los terciles de igual tamaño y la incidencia de TEV recurrente ($p = 0,082$ para la interacción). Dentro del tercil más alto según el centro, la HR con rivaroxabán frente a warfarina fue de 0,642 (IC del 95 %: 0,277-1,484).

Las tasas de incidencia del resultado primario de seguridad (eventos hemorrágicos graves o no graves clínicamente relevantes) fueron ligeramente inferiores en el grupo de tratamiento con rivaroxabán

(10,3 % [249/2412]) que en el grupo de tratamiento con enoxaparina/AVK (11,4 % [274/2405]). La incidencia del resultado secundario de seguridad (episodios hemorrágicos graves) fue menor en el grupo tratado con rivaroxabán (1,1 % [26/2412]) que en el grupo tratado con enoxaparina/AVK (2,2 % [52/2405]), con un HR de 0,493 (IC del 95 %: 0,308-0,789).

Tabla 7: Resultados de eficacia y seguridad de la fase III del estudio Einstein PE

Población del estudio	4832 pacientes con EP aguda sintomática	
Dosis y duración del tratamiento	Rivaroxabán ^{a)} 3, 6 o 12 meses N = 2419	Enoxaparina/AVK ^{b)} 3, 6 o 12 meses N = 2413
TEV recurrente sintomático*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
EP recurrente sintomática	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
TVP recurrente sintomática	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
EP y TVP sintomáticas	0	2 (<0,1 %)
EP mortal/muerte en la que no se puede descartar la EP	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Hemorragia grave o clínicamente relevante no grave	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Episodios hemorrágicos graves	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) Rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de 20 mg una vez al día

b) Enoxaparina durante al menos 5 días, solapada con AVK y seguida de esta

*p < 0,0026 (no inferioridad con respecto a un HR preespecificado de 2,0); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)

Se realizó un análisis combinado preespecificado de los resultados de los estudios Einstein DVT y Einstein PE (véase la tabla 8).

Tabla 8: Resultados de eficacia y seguridad del análisis combinado de los estudios de fase III Einstein DVT y Einstein PE

Población del estudio	8281 pacientes con TVP o EP sintomáticas agudas	
Dosis y duración del tratamiento	Rivaroxabán ^{a)} 3, 6 o 12 meses N = 4150	Enoxaparina/AVK ^{b)} 3, 6 o 12 meses N = 4131
TEV recurrente sintomático*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
EP recurrente sintomática	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
TVP recurrente sintomática	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
EP y TVP sintomáticas	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
EP mortal/muerte en la que no se puede descartar la EP	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Hemorragia grave o clínicamente relevante no grave	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Episodios hemorrágicos graves	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

a) Rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de 20 mg una vez al día

b) Enoxaparina durante al menos 5 días, solapada con y seguida de AVK

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

El beneficio clínico neto preespecificado (resultado primario de eficacia más eventos hemorrágicos graves) del análisis combinado se notificó con un HR de 0,771 (IC del 95 %: 0,614-0,967), valor p nominal p = 0,0244).

En el estudio Einstein Extension (véase la tabla 9), el rivaroxabán fue superior al placebo en los resultados de eficacia primarios y secundarios. En cuanto al resultado de seguridad primario (episodios hemorrágicos graves), se observó una tasa de incidencia numéricamente superior, aunque no significativa, en los pacientes tratados con 20 mg de rivaroxabán una vez al día en comparación con el placebo. El resultado de seguridad secundario (episodios hemorrágicos graves o no graves

clínicamente relevantes) se observaron tasas más altas en los pacientes tratados con 20 mg de rivaroxabán una vez al día en comparación con el placebo.

Tabla 9: Resultados de eficacia y seguridad del estudio de extensión de fase III Einstein

Población del estudio	1197 pacientes continuaron el tratamiento y la prevención de la tromboembolia venosa recurrente	
Dosis y duración del tratamiento	Rivaroxabán ^{a)} 6 o 12 meses N = 602	Placebo 6 o 12 meses N = 594
TEV recurrente sintomático*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
EP recurrente sintomática	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
TVP recurrente sintomática	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
EP mortal/muerte en la que no se puede descartar la EP	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Hemorragias graves	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
No graves clínicamente relevantes Hemorragia	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroxabán 20 mg una vez al día

*p < 0,0001 (superioridad), HR: 0,185 (0,087 - 0,393)

En el estudio Einstein Choice (véase la tabla 10), tanto el rivaroxabán 20 mg como el 10 mg fueron superiores al ácido acetilsalicílico 100 mg en cuanto al resultado primario de eficacia. El resultado principal de seguridad (episodios hemorrágicos graves) fue similar en los pacientes tratados con rivaroxabán 20 mg y 10 mg una vez al día en comparación con el ácido acetilsalicílico 100 mg.

Tabla 10: Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III Einstein Choice

Población del estudio	3396 pacientes continuaron con la prevención de la tromboembolia venosa recurrente		
Dosis del tratamiento	Rivaroxabán 20 mg una vez al día N = 1107	Rivaroxabán 10 mg una vez al día N = 1127	Ácido acetilsalicílico 100 mg una vez al día N = 1131
Mediana de la duración del tratamiento [rango intercuartílico]	349 [189-362] días	353 [190-362] días	350 [186-362] días
TEV recurrente sintomático	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
EP recurrente sintomática	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
TVP recurrente sintomática	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
EP mortal/muerte en la que no se puede descartar la EP	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	2 (0,2 %)
TEV recurrente sintomático, IM, accidente cerebrovascular o embolia sistémica no relacionada con el SNC sistémica no relacionada con el SNC	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Episodios hemorrágicos graves	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Hemorragias no graves clínicamente relevantes	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
TEV recurrente sintomático o hemorragia grave (beneficio clínico neto)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

*p<0,001 (superioridad) Rivaroxabán 20 mg una vez al día frente a ASA 100 mg una vez al día; HR = 0,34 (0,20-0,59)

** $p < 0,001$ (superioridad) Rivaroxabán 10 mg una vez al día frente a AAS 100 mg una vez al día; HR = 0,26 (0,14-0,47)
+Rivaroxabán 20 mg una vez al día frente a ASA 100 mg una vez al día; HR = 0,44 (0,27-0,71), $p = 0,0009$ (nominal)
++ Rivaroxabán 10 mg una vez al día frente a ASA 100 mg una vez al día; HR = 0,32 (0,18-0,55), $p < 0,0001$ (nominal)

Además del programa EINSTEIN de fase III, se ha llevado a cabo un estudio prospectivo, no intervencionista y abierto (XALIA) con evaluación centralizada de los resultados, incluyendo TEV recurrente, hemorragia grave y muerte. Se inscribieron 5142 pacientes con TVP aguda para investigar la seguridad a largo plazo de rivaroxabán en comparación con el tratamiento anticoagulante estándar en la práctica clínica.

Las tasas de hemorragia grave, TEV recurrente y mortalidad por todas las causas para el rivaroxabán fueron del 0,7 %, 1,4 % y 0,5 %, respectivamente. Se observaron diferencias en las características basales de los pacientes, incluyendo la edad, el cáncer y la insuficiencia renal. Se utilizó un análisis estratificado de puntuación de propensión preespecificado para ajustar las diferencias basales medidas, pero, a pesar de ello, la confusión residual puede influir en los resultados. Los HR ajustados que comparaban el rivaroxabán y el tratamiento estándar para la hemorragia grave, la TEV recurrente y la mortalidad por todas las causas fueron de 0,77 (IC del 95 %: 0,40-1,50) 0,91 (IC del 95 %: 0,54-1,54) y 0,51 (IC del 95 %: 0,24-1,07), respectivamente.

Estos resultados en la práctica clínica son coherentes con el perfil de seguridad establecido en esta indicación.

En un estudio no intervencionista posterior a la autorización, en el que participaron más de 40 000 pacientes sin antecedentes de cáncer de cuatro países, se prescribió rivaroxabán para el tratamiento o la prevención de la TVP y la EP. Las tasas de eventos por cada 100 pacientes-año para eventos sintomáticos/clínicamente aparentes de TEV/tromboembolia que condujeron a hospitalización oscilaron entre 0,64 (IC del 95 %: 0,40-0,97) en el Reino Unido y 2,30 (IC del 95 %: 2,11-2,51) en Alemania. Las hemorragias que requirieron hospitalización se produjeron con una tasa de eventos por cada 100 pacientes-año de 0,31 (IC del 95 %: 0,23-0,42) para las hemorragias intracraneales, 0,89 (IC del 95 %: 0,67-1,17) para la hemorragia gastrointestinal, 0,44 (IC del 95 %: 0,26-0,74) para la hemorragia urogenital y 0,41 (IC del 95 %: 0,31-0,54) para otras hemorragias.

Población pediátrica

Tratamiento de la TEV y prevención de la recurrencia de la TEV en pacientes pediátricos

Se estudió a un total de 727 niños con TEV aguda confirmada, de los cuales 528 recibieron rivaroxabán, en 6 estudios pediátricos multicéntricos abiertos. La dosificación ajustada al peso corporal en pacientes desde el nacimiento hasta menos de 18 años dio lugar a una exposición al rivaroxabán similar a la observada en pacientes adultos con TVP tratados con 20 mg de rivaroxabán una vez al día, tal y como se confirmó en el estudio de fase III (ver sección 5.2).

El estudio de fase III EINSTEIN Junior fue un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado con fármaco activo y abierto, en el que participaron 500 pacientes pediátricos (desde el nacimiento hasta < 18 años) con TEV aguda confirmada.

Participaron 276 niños de 12 a < 18 años, 101 niños de 6 a < 12 años, 69 niños de 2 a < 6 años y 54 niños de edad < 2 años.

La TEV índice se clasificó como TEV relacionada con el catéter venoso central (TEV-CVC; 90/335 pacientes en el grupo de rivaroxabán, 37/165 pacientes en el grupo de comparación), trombosis de venas y senos cerebrales (CVST; 74/335 pacientes en el grupo de rivaroxabán, 43/165 pacientes en el grupo de comparación) y todas las demás, incluidas la TVP y la EP (TEV no relacionada con CVC; 171/335 pacientes en el grupo de rivaroxabán, 85/165 pacientes en el grupo comparador). La presentación más común de trombosis índice en niños de 12 a < 18 años fue TEV no relacionada con CVC en 211 (76,4 %); en niños de 6 a < 12 años y de 2 a < 6 años fue TVC en 48 (47,5 %) y 35 (50,7

%), respectivamente; y en niños < 2 años fue TEV por CVC en 37 (68,5 %). No hubo niños menores de 6 meses con CVST en el grupo de rivaroxabán. Veintidós de los pacientes con CVST tenían una infección del SNC (13 pacientes en el grupo de rivaroxabán y 9 pacientes en el grupo de comparación).

La TEV fue provocada por factores de riesgo persistentes, transitorios o ambos en 438 (87,6 %) niños.

Los pacientes recibieron un tratamiento inicial con dosis terapéuticas de HNF, HBPM o fondaparinux durante al menos 5 días, y fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir dosis de rivaroxabán ajustadas al peso corporal o el grupo comparador (heparinas, AVK) durante un periodo de tratamiento principal de 3 meses (1 mes para los niños menores de 2 años con TEV por CVC). Al final del periodo de tratamiento principal del estudio, se repitió la prueba de diagnóstico por imagen e , que se había obtenido al inicio del estudio, si era clínicamente viable. El tratamiento del estudio podía interrumpirse en ese momento o, a discreción del investigador, continuar hasta un total de 12 meses (hasta 3 meses en el caso de los niños menores de 2 años con TEV por CVC).

El resultado primario de eficacia fue la TEV recurrente sintomática. El resultado primario de seguridad fue la combinación de hemorragia grave y hemorragia no grave clínicamente relevante (CRNMB). Todos los resultados de eficacia y seguridad fueron evaluados de forma centralizada por un comité independiente que desconocía la asignación del tratamiento. Los resultados de eficacia y seguridad se muestran en las tablas 11 y 12 a continuación.

Se produjeron TEV recurrentes en el grupo de rivaroxabán en 4 de 335 pacientes y en el grupo de comparación en 5 de 165 pacientes. La combinación de hemorragia grave y CRNMB se notificó en 10 de 329 pacientes (3 %) tratados con rivaroxabán y en 3 de 162 pacientes (1,9 %) tratados con el comparador. Se notificó un beneficio clínico neto (TEV recurrente sintomático más eventos hemorrágicos graves) en el grupo de rivaroxabán en 4 de 335 pacientes y en el grupo de comparación en 7 de 165 pacientes. La normalización de la carga trombotica en las imágenes repetidas se produjo en 128 de 335 pacientes con tratamiento con rivaroxabán y en 43 de 165 pacientes del grupo de comparación. Estos resultados fueron en general similares entre los distintos grupos de edad. Hubo 119 (36,2 %) niños con alguna hemorragia relacionada con el tratamiento en el grupo de rivaroxabán y 45 (27,8 %) niños en el grupo de comparación.

Tabla 11: Resultados de eficacia al final del periodo de tratamiento principal

Evento	Rivaroxabán N = 335*	Comparador N=165*
TEV recurrente (resultado primario de eficacia)	4 (1,2 %, IC del 95 % 0,4 % – 3,0 %)	5 (3,0 %, IC del 95 % 1,2 % - 6,6 %)
Compuesto: TEV recurrente sintomático + deterioro asintomático en imágenes repetidas	5 (1,5 %, IC del 95 % 0,6 % – 3,4 %)	6 (3,6 %, IC del 95 % 1,6 % – 7,6 %)
Compuesto: TEV recurrente sintomático + deterioro asintomático + sin cambios en la repetición de imágenes	21 (6,3 %, IC del 95 % 4,0 % – 9,2 %)	19 (11,5 %, IC del 95 % 7,3 % – 17,4 %)
Normalización en imágenes repetidas	128 (38,2 %, IC del 95 % 33,0 % - 43,5 %)	43 (26,1 %, IC del 95 % 19,8 % - 33,0 %)
Compuesto: TEV recurrente sintomático + grave hemorragia (beneficio clínico neto)	4 (1,2 %, IC del 95 % 0,4 % - 3,0 %)	7 (4,2 %, IC del 95 % 2,0 % - 8,4 %)

Embolia pulmonar mortal o no mortal	1 (0,3 %, IC del 95 % 0,0 % – 1,6 %)	1 (0,6 %, IC del 95 % 0,0 % – 3,1 %)
-------------------------------------	--	--

*FAS = conjunto de análisis completo, todos los niños que fueron aleatorizados

Tabla 12: Resultados de seguridad al final del periodo de tratamiento principal

	Rivaroxabán N = 329*	Comparador N = 162*
Compuesto: Hemorragia grave + CRNMB (resultado primario de seguridad)	10 (3,0 %, IC del 95 % 1,6 % - 5,5 %)	3 (1,9 %, IC del 95 % 0,5 % - 5,3 %)
Hemorragia grave	0 (0,0 %, IC del 95 % 0,0 % - 1,1 %)	2 (1,2 %, IC del 95 % 0,2 % - 4,3 %)
Cualquier hemorragia relacionada con el tratamiento	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

*SAF = conjunto de análisis de seguridad, todos los niños que fueron aleatorizados y recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio.

El perfil de eficacia y seguridad del rivaroxabán fue muy similar entre la población pediátrica con TEV y la población adulta con TVP/EP; sin embargo, la proporción de sujetos con cualquier tipo de hemorragia fue mayor en la población pediátrica con TEV en comparación con la población adulta con TVP/EP.

Pacientes con síndrome antifosfolípido triple positivo de alto riesgo

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y patrocinado por el investigador, con evaluación ciega de los criterios de valoración, se comparó el rivaroxabán con la warfarina en pacientes con antecedentes de trombosis, diagnosticados con síndrome antifosfolípido y con alto riesgo de eventos tromboembólicos (positivos en las tres pruebas antifosfolípidas: anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I). El estudio se interrumpió prematuramente tras la inclusión de 120 pacientes debido a un exceso de eventos entre los pacientes del grupo de rivaroxabán. El seguimiento medio fue de 569 días. Se aleatorizó a 59 pacientes a rivaroxabán 20 mg (15 mg para pacientes con aclaramiento de creatinina [CrCl] < 50 ml/min) y a 61 a warfarina (INR 2,0-3,0). Se produjeron eventos tromboembólicos en el 12 % de los pacientes aleatorizados a rivaroxabán (4 accidentes cerebrovasculares isquémicos y 3 infartos de miocardio). No se notificaron eventos en los pacientes aleatorizados a warfarina. Se produjeron hemorragias graves en 4 pacientes (7 %) del grupo de rivaroxabán y en 2 pacientes (3 %) del grupo de warfarina.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con rivaroxabán en todos los subgrupos de la población pediátrica para la prevención de eventos tromboembólicos (véase la sección 4.2 para obtener información sobre el uso pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La siguiente información se basa en los datos obtenidos en adultos.

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

La absorción oral del rivaroxabán es casi completa y la biodisponibilidad oral es alta (80-100 %) para las dosis de 2,5 mg y 10 mg, independientemente de si se toma en ayunas o después de comer. La ingesta con alimentos no afecta al AUC ni a la C_{max} del rivaroxabán en las dosis de 2,5 mg y 10 mg. Debido a una menor absorción, se determinó una biodisponibilidad oral del 66 % para el comprimido de 20 mg en ayunas. Cuando los comprimidos de 20 mg de rivaroxabán se toman junto con alimentos,

se observó un aumento del AUC medio del 39 % en comparación con la ingesta del comprimido en ayunas, lo que indica una absorción casi completa y una alta biodisponibilidad oral. Rivaroxabán 15 mg debe tomarse con alimentos (ver sección 4.2).

La farmacocinética del rivaroxabán es aproximadamente lineal hasta aproximadamente 15 mg una vez al día en ayunas. En condiciones de alimentación, los comprimidos de 10 mg, 15 mg y 20 mg de rivaroxabán mostraron proporcionalidad con la dosis. A dosis más altas, el rivaroxabán muestra una absorción limitada por la disolución, con una disminución de la biodisponibilidad y una disminución de la velocidad de absorción al aumentar la dosis.

La variabilidad en la farmacocinética del rivaroxabán es moderada, con una variabilidad interindividual (CV %) que oscila entre el 30 % y el 40 %.

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

Se demostró la bioequivalencia de la formulación en película bucodispersable en comparación con el comprimido en la dosis de 10 mg en ayunas, así como en la dosis de 20 mg en estado alimentado.

Población pediátrica

Los niños recibieron comprimidos o suspensión oral de rivaroxabán durante o inmediatamente después de la alimentación o la ingesta de alimentos y con una ración típica de líquido para garantizar una dosificación fiable en niños. Al igual que en los adultos, el rivaroxabán se absorbe fácilmente tras la administración oral en forma de comprimidos o gránulos para suspensión oral en niños. No se observaron diferencias en la velocidad ni en el grado de absorción entre los comprimidos y los gránulos para suspensión oral. No se dispone de datos farmacocinéticos tras la administración intravenosa a niños, por lo que se desconoce la biodisponibilidad absoluta del rivaroxabán en niños. Se observó una disminución de la biodisponibilidad relativa al aumentar las dosis (en mg/kg de peso corporal), lo que sugiere limitaciones de absorción para dosis más altas, incluso cuando se toman junto con alimentos.

Las láminas bucodispersables de 15 mg de rivaroxabán deben tomarse con la comida o con alimentos (ver sección 4.2).

Distribución

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

Población pediátrica

Los datos *in vitro* no indican diferencias relevantes en la unión de rivaroxabán a proteínas plasmáticas en niños de diferentes grupos de edad en comparación con los adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos tras la administración intravenosa de rivaroxabán a niños. El V_{ss} estimado mediante modelos farmacocinéticos poblacionales en niños (rango de edad de 0 a < 18 años) tras la administración oral de rivaroxabán depende del peso corporal y puede describirse con una función alométrica, con una media de 113 L para un sujeto con un peso corporal de 82,8 kg.

Biotransformación y eliminación

En adultos, aproximadamente dos tercios de la dosis administrada de rivaroxabán se degradan metabólicamente, y la mitad se elimina por vía renal y la otra mitad por vía fecal. El tercio restante de la dosis administrada se excreta directamente por vía renal como sustancia activa inalterada en la orina, principalmente a través de la secreción renal activa.

El rivaroxabán se metaboliza a través de CYP3A4, CYP2J2 y mecanismos independientes de CYP. La degradación oxidativa del resto morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida son los principales sitios de biotransformación. Según investigaciones in vitro, el rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glicoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama). El rivaroxabán inalterado es el compuesto más importante en el plasma humano, sin que se detecten metabolitos circulantes importantes o activos. Con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 10 l/h, el rivaroxabán puede clasificarse como una sustancia de bajo aclaramiento. Tras la administración intravenosa de una dosis de 1 mg, la vida media de eliminación es de aproximadamente 4,5 horas. Tras la administración oral, la eliminación se ve limitada por la velocidad de absorción. La eliminación del rivaroxabán del plasma se produce con vidas medias terminales de 5 a 9 horas en individuos jóvenes y de 11 a 13 horas en personas de edad avanzada.

Población pediátrica

No se dispone de datos específicos sobre el metabolismo en niños. No se dispone de datos farmacocinéticos tras la administración intravenosa de rivaroxabán en niños. La CL estimada mediante modelos farmacocinéticos poblacionales en niños (rango de edad de 0 a < 18 años) tras la administración oral de rivaroxabán depende del peso corporal y puede describirse con una función alométrica, con una media de 8 l/h para un sujeto con un peso corporal de 82,8 kg. Los valores medios geométricos de las vidas medias de eliminación ($t_{1/2}$) estimados mediante modelos farmacocinéticos poblacionales disminuyen con la edad y oscilan entre 4,2 h en adolescentes y aproximadamente 3 h en niños de 2 a 12 años, hasta 1,9 y 1,6 h en niños de 0,5 a < 2 años y menores de 0,5 años, respectivamente.

Poblaciones especiales

Género

En adultos, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética y la farmacodinámica entre pacientes masculinos y femeninos. Un análisis exploratorio no reveló diferencias relevantes en la exposición al rivaroxabán entre niños y niñas.

Población de edad avanzada

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

Diferentes categorías de peso

En adultos, los extremos de peso corporal (< 50 kg o > 120 kg) solo tuvieron una pequeña influencia en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (menos del 25 %). No es necesario ajustar la dosis. En niños, la dosis de rivaroxabán se basa en el peso corporal. Un análisis exploratorio no reveló un impacto relevante del bajo peso o la obesidad en la exposición al rivaroxabán en niños.

Diferencias interétnicas

En adultos, no se observaron diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre pacientes caucásicos, afroamericanos, hispanos, japoneses o chinos en cuanto a la farmacocinética y la farmacodinámica del rivaroxabán.

Un análisis exploratorio no reveló diferencias interétnicas relevantes en la exposición al rivaroxabán entre niños japoneses, chinos o asiáticos fuera de Japón y China en comparación con la población pediátrica general respectiva.

Insuficiencia hepática

Los pacientes adultos cirróticos con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A) mostraron solo cambios menores en la farmacocinética del rivaroxabán (aumento de 1,2 veces en el AUC del rivaroxabán en promedio), casi comparables a los de su grupo de control sano emparejado. En pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el

AUC medio del rivaroxabán aumentó significativamente en 2,3 veces más que los voluntarios sanos. El AUC no unido se incrementó 2,6 veces. Estos pacientes también presentaron una reducción de la eliminación renal de rivaroxabán, similar a la observada en pacientes con insuficiencia renal moderada. No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave. La inhibición de la actividad del factor Xa se incrementó en un factor de 2,6 en pacientes con insuficiencia hepática moderada en comparación con voluntarios sanos; la prolongación del TP se incrementó de forma similar en un factor de 2,1. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada fueron más sensibles al rivaroxabán, lo que dio lugar a una relación farmacocinética/farmacodinámica más pronunciada entre la concentración y el TP. El rivaroxabán está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de hemorragia clínicamente relevante, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C (ver sección 4.3). No se dispone de datos clínicos en niños con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

En adultos, se observó un aumento de la exposición al rivaroxabán correlacionado con la disminución de la función renal, evaluada mediante mediciones del aclaramiento de creatinina. En individuos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min) y grave (aclaramiento de creatinina 15-29 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (AUC) aumentaron 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente. Los aumentos correspondientes en los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados. En personas con insuficiencia renal leve, moderada y grave, la inhibición global de la actividad del factor Xa se incrementó en un factor de 1,5, 1,9 y 2,0, respectivamente, en comparación con los voluntarios sanos; la prolongación del TP se incrementó de forma similar en un factor de 1,3, 2,2 y 2,4, respectivamente. No hay datos en pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

Debido a su alta unión a las proteínas plasmáticas, no se espera que el rivaroxabán sea dializable.

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

No se dispone de datos clínicos en niños de 1 año o más con insuficiencia renal moderada o grave (tasa de filtración glomerular < 50 ml/min/1,73 m²).

Datos farmacocinéticos en pacientes

En pacientes que reciben rivaroxabán para el tratamiento de la TVP aguda, 20 mg una vez al día, la concentración media geométrica (intervalo de predicción del 90 %) entre 2 y 4 horas y aproximadamente 24 horas después de la dosis (que representa aproximadamente las concentraciones máximas y mínimas durante el intervalo de dosis) fue de 215 (22-535) y 32 (6-239) mcg/l, respectivamente.

En pacientes pediátricos con TEV aguda que recibieron rivaroxabán ajustado al peso corporal, lo que condujo a una exposición similar a la de los pacientes adultos con TVP que recibieron una dosis de 20 mg una vez al día, las concentraciones medias geométricas (intervalo del 90 %) en los intervalos de tiempo de muestreo que representan aproximadamente las concentraciones máximas y mínimas durante el intervalo de dosis se resumen en la Tabla 13.

Tabla 13: Resumen estadístico (media geométrica [intervalo del 90 %]) de las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán en estado estacionario (mcg/l) según la pauta posológica y la edad

Intervalos de tiempo								
n.d.	N	12 - < 18 años	N	6 - < 12 años				
2,5-4 h después	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				

20-24 h después	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
dos veces al día	N	6 -&lt; 12 años	N	2 -&lt; 6 años	N	0,5 -&lt; 2 años		
2,5-4 h después	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16 h después	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
t.i.d.	N	2 -&lt; 6 años	N	Nacimiento - &lt; 2 años	N	0,5 -&lt; 2 años	N	Nacimiento - &lt; 0,5 años
0,5-3 h después	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 h después	3	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

o.d. = una vez al día, b.i.d. = dos veces al día, t.i.d. tres veces al día, n.c. = no calculado

Los valores por debajo del límite inferior de cuantificación (LLOQ) se sustituyeron por 1/2 LLOQ para el cálculo de las estadísticas (LLOQ = 0,5 mcg/L).

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Se ha evaluado la relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) entre la concentración plasmática de rivaroxabán y varios criterios de valoración farmacodinámicos (inhibición del factor Xa, TP, TTPa, Heptest) tras la administración de una amplia gama de dosis (5-30 mg dos veces al día). La relación entre la concentración de rivaroxabán y la actividad del factor Xa se describió mejor mediante un modelo Emax. En el caso del TP, el modelo de intersección lineal describió mejor los datos en general. La pendiente varió considerablemente en función de los diferentes reactivos de TP utilizados. Cuando se utilizó Neoplastin TP, el TP basal fue de aproximadamente 13 s y la pendiente fue de alrededor de 3 a 4 s/(100 mcg/l). Los resultados de los análisis PK/PD en las fases II y III fueron coherentes con los datos establecidos en sujetos sanos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en la indicación de prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular en niños y adolescentes de hasta 18 años.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Los datos no clínicos no revelan ningún riesgo especial para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad por dosis única, fototoxicidad, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad juvenil.

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

En ratas, no se observaron efectos sobre la fertilidad masculina o femenina. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva relacionada con el modo de acción farmacológico del rivaroxabán (por ejemplo, complicaciones hemorrágicas). Se observó toxicidad embrionaria y fetal (pérdida postimplantación, retraso/progresión de la osificación, múltiples manchas hepáticas de color claro) y una mayor incidencia de malformaciones comunes, así como cambios placentarios, a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes. En el estudio prenatal y posnatal en ratas, se observó una reducción de la viabilidad de la descendencia a dosis que eran tóxicas para las madres.

El rivaroxabán se probó en ratas jóvenes durante un tratamiento de hasta 3 meses de duración, que comenzó el cuarto día después del nacimiento, y se observó un aumento no relacionado con la dosis de la hemorragia periinsular. No se observaron indicios de toxicidad específica en órganos diana.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Hipromelosa
Povidona K30
Macrogolglicerol hidroxiestearato
Laurilsulfato de sodio
Sucralosa
Maltodextrina
Óxido de hierro rojo
Aroma de menta
Citrato de trietilo
Glicerol

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

18 meses

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

El producto debe almacenarse en su envase original y no requiere condiciones especiales de temperatura para su conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cada película bucodispersable se presenta en un envase laminado de 4 capas (es decir, papel/PET/Alu/PE).

Tamaño del envase

10 películas bucodispersables
30 películas bucodispersables

Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales para la eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
número 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1994/003

EU/1/25/1994/004

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

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Svariya 20 mg películas bucodispersable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada película bucodispersable contiene 20 mg de rivaroxabán.

Excipiente con efecto conocido

Cada película bucodispersable contiene 0,250 mg de hidroxiestearato de macroglicerol, véase la sección 4.4.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Película bucodispersable

Película fina de color rojo claro, de forma rectangular, que se disuelve en la boca. Cada película mide aproximadamente 28 x 40 mm y tiene un grosor de 0,080 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Adultos

Prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo, como insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, ictus previo o accidente isquémico transitorio.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), y prevención de la TVP y la EP recurrentes en adultos. (Véase la sección 4.4 para pacientes con EP hemodinámicamente inestables).

Población pediátrica

Tratamiento de la tromboembolia venosa (TEV) y prevención de la recurrencia de la TEV en niños y adolescentes menores de 18 años y con un peso superior a 50 kg, tras al menos 5 días de tratamiento anticoagulante parenteral inicial.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en adultos

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

El tratamiento con Svariya debe continuarse a largo plazo, siempre que los beneficios de la prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica superen el riesgo de hemorragia (ver sección 4.4).

Si se olvida una dosis, el paciente debe tomar Svariya inmediatamente y continuar al día siguiente con la dosis diaria recomendada. No se debe duplicar la dosis en el mismo día para compensar la dosis olvidada.

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de la TVP y la EP recurrentes en adultos

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

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

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

La duración del tratamiento y la selección de la dosis deben individualizarse tras una evaluación cuidadosa de los beneficios del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver sección 4.4).

	Periodo de tiempo	Pauta posológica	Dosis diaria total
Tratamiento y prevención de la TVP y la EP recurrentes	Días 1-21	15 mg dos veces al día	30 mg
	A partir del día 22	20 mg una vez al día	20 mg
Prevención de la TVP y la EP recurrentes	Tras completar al menos 6 meses de tratamiento para la TVP o la EP	10 mg una vez al día o 20 mg una vez al día	10 mg o 20 mg

Si se olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día (días 1 a 21), el paciente debe tomar Svarya inmediatamente para garantizar la ingesta de 30 mg de Svarya al día. En este caso, se pueden tomar dos comprimidos bucodispersables de 15 mg a la vez. El paciente debe continuar con la ingesta habitual de 15 mg dos veces al día, tal y como se recomienda, al día siguiente. Si se olvida una dosis durante la fase de tratamiento de una vez al día, el paciente debe tomar Svarya inmediatamente y continuar al día siguiente con la ingesta de una vez al día, tal y como se recomienda. No se debe duplicar la dosis en el mismo día para compensar la dosis olvidada.

Tratamiento de la TEV y prevención de la recurrencia de la TEV en niños y adolescentes

El tratamiento con Svarya en niños y adolescentes menores de 18 años debe iniciarse tras al menos 5 días de tratamiento anticoagulante parenteral inicial (ver sección 5.1).

La dosis para niños y adolescentes se calcula en función del peso corporal.

- Peso corporal de 30 a 50 kg: se recomienda una dosis diaria única de 15 mg de rivaroxabán. Esta es la dosis máxima diaria.
- Peso corporal de 50 kg o más: se recomienda una dosis diaria única de 20 mg de rivaroxabán. Esta es la dosis máxima diaria.

No se debe recetar Svarya films a pacientes con un peso corporal inferior a 30 kg.

Se debe controlar el peso del niño y revisar la dosis periódicamente. Esto es para garantizar que se mantenga una dosis terapéutica. Los ajustes de la dosis deben realizarse únicamente en función de los cambios en el peso corporal.

El tratamiento debe continuarse durante al menos 3 meses en niños y adolescentes. El tratamiento puede prolongarse hasta 12 meses cuando sea clínicamente necesario. No hay datos disponibles en niños que respalden una reducción de la dosis después de 6 meses de tratamiento. La relación beneficio-riesgo de continuar el tratamiento después de 3 meses debe evaluarse de forma individual, teniendo en cuenta el riesgo de trombosis recurrente frente al riesgo potencial de hemorragia.

Si se olvida una dosis, debe tomarse tan pronto como sea posible después de darse cuenta, pero solo el mismo día. Si esto no es posible, el paciente debe saltarse la dosis y continuar con la siguiente dosis según lo prescrito. El paciente no debe tomar dos dosis para compensar la dosis olvidada.

Conversión de antagonistas de la vitamina K (AVK) a Svariya

- Prevención del ictus y la embolia sistémica:
El tratamiento con AVK debe interrumpirse y debe iniciarse el tratamiento con Svariya cuando el índice internacional normalizado (INR) sea $\leq 3,0$.
- Tratamiento de la TVP, la EP y prevención de la recurrencia en adultos y tratamiento de la TEV y prevención de la recurrencia en pacientes pediátricos:
El tratamiento con AVK debe interrumpirse y debe iniciarse el tratamiento con Svariya una vez que el INR sea $\leq 2,5$.

Al cambiar a los pacientes de AVK a Svariya, los valores del INR se elevarán falsamente tras la ingesta de Svariya. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de Svariya y, por lo tanto, no debe utilizarse (ver sección 4.5).

Cambio de Svariya a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de Svariya a AVK. Se debe garantizar una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Cabe señalar que Svariya puede contribuir a un INR elevado.

En pacientes que cambian de Svariya a AVK, se debe administrar AVK de forma simultánea hasta que el INR sea $\geq 2,0$. Durante los dos primeros días del periodo de cambio, se debe utilizar la dosis inicial estándar de AVK, seguida de la dosis de AVK según lo indicado por las pruebas de INR. Mientras los pacientes estén tomando Svariya y AVK, el INR no debe analizarse antes de 24 horas después de la dosis anterior, pero antes de la siguiente dosis de Svariya. Una vez que se suspende Svariya, el análisis del INR puede realizarse de forma fiable al menos 24 horas después de la última dosis (véanse las secciones 4.5 y 5.2).

Pacientes pediátricos:

Los niños que cambien de Svariya a AVK deben continuar con Svariya durante 48 horas después de la primera dosis de AVK. Tras 2 días de administración conjunta, se debe obtener un INR antes de la siguiente dosis programada de Svariya. Se recomienda continuar con la administración conjunta de Svariya y AVK hasta que el INR sea $\geq 2,0$. Una vez suspendido Svariya, la prueba del INR puede realizarse de forma fiable 24 horas después de la última dosis (véase más arriba y la sección 4.5).

Conversión de anticoagulantes parenterales a Svariya

En pacientes adultos y pediátricos que estén recibiendo actualmente un anticoagulante parenteral, interrumpa el anticoagulante parenteral e inicie Svariya entre 0 y 2 horas antes de la hora prevista para la siguiente administración del medicamento parenteral (por ejemplo, heparinas de bajo peso molecular) o en el momento de la interrupción de un medicamento parenteral administrado de forma continua (por ejemplo, heparina no fraccionada intravenosa).

Conversión de Svariya a anticoagulantes parenterales

Suspenda Svariya y administre la primera dosis de anticoagulante parenteral en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de Svariya.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Adultos:

Los datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán aumentan significativamente. Por lo tanto, Svarya debe utilizarse con precaución en estos pacientes. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min (ver secciones 4.4 y 5.2).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min), se aplican las siguientes recomendaciones de dosis:

- Para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día (véase la sección 5.2).
- Para el tratamiento de la TVP, el tratamiento de la EP y la prevención de la TVP y la EP recurrentes: los pacientes deben ser tratados con 15 mg dos veces al día durante las primeras 3 semanas. A partir de entonces, cuando la dosis recomendada es de 20 mg una vez al día, se debe considerar la reducción de la dosis de 20 mg una vez al día a 15 mg una vez al día si el riesgo evaluado de hemorragia del paciente supera el riesgo de TVP y EP recurrentes. La recomendación de utilizar 15 mg se basa en modelos farmacocinéticos y no se ha estudiado en este contexto clínico (véanse las secciones 4.4, 5.1 y 5.2).
Cuando la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día, no es necesario ajustar la dosis recomendada.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min) (véase la sección 5.2).

Población pediátrica:

- Niños y adolescentes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular de 50 a 80 ml/min/1,73 m²): no es necesario ajustar la dosis, según los datos en adultos y los datos limitados en pacientes pediátricos (ver sección 5.2).
- Niños y adolescentes con insuficiencia renal moderada o grave (tasa de filtración glomerular < 50 ml/min/1,73 m²): No se recomienda Svarya, ya que no se dispone de datos clínicos (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

Svarya está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de hemorragia clínicamente relevante, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C (ver secciones 4.3 y 5.2). No se dispone de datos clínicos en niños con insuficiencia hepática.

Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis (véase la sección 5.2).

Peso corporal

No es necesario ajustar la dosis en adultos (véase la sección 5.2).

En pacientes pediátricos, la dosis se determina en función del peso corporal.

Sexo

No se requiere ajuste de la dosis (véase la sección 5.2).

Pacientes sometidos a cardioversión

Svarya puede iniciarse o continuarse en pacientes que puedan requerir cardioversión.

En el caso de la cardioversión guiada por ecocardiograma transesofágico (ETE) en pacientes que no han recibido tratamiento previo con anticoagulantes, el tratamiento con Svarya debe iniciarse al menos 4 horas antes de la cardioversión para garantizar una anticoagulación adecuada (véanse las secciones 5.1 y 5.2). En todos los pacientes, antes de la cardioversión debe confirmarse que el paciente ha tomado Svarya según lo prescrito. Las decisiones sobre el inicio y la duración del tratamiento

deben tener en cuenta las recomendaciones establecidas en las guías para el tratamiento anticoagulante en pacientes sometidos a cardioversión.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP (intervención coronaria percutánea) con colocación de stent

La experiencia con una dosis reducida de 15 mg de rivaroxabán una vez al día (o 10 mg de rivaroxabán una vez al día para pacientes con insuficiencia renal moderada [aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min]) además de un inhibidor P2Y12 durante un máximo de 12 meses en pacientes con fibrilación auricular no valvular que requieren anticoagulación oral y se someten a ICP con colocación de stent (ver secciones 4.4 y 5.1).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxabán en niños de 0 a < 18 años en la indicación de prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. No se dispone de datos. Por lo tanto, no se recomienda su uso en niños menores de 18 años en indicaciones distintas del tratamiento de la TEV y la prevención de la recurrencia de la TEV.

Modo de administración

Svariya Svariya 20 mg Las películas bucodispersables son para uso oral y deben tomarse con alimentos y también con o sin agua (ver sección 5.2). La película debe desintegrarse en la boca del paciente antes de tragarla con saliva.

- a) Para abrir el sobre, debe mantenerse con el lado más corto hacia arriba, que está marcado con una flecha.
- b) A continuación, se debe abrir el sobre separando suavemente ambas partes por la marca de la flecha. Cada parte debe sujetarse entre el pulgar y el índice, utilizando una mano para cada parte.
- c) Ambas partes del sobre deben rasgarse en direcciones opuestas hasta que se separen por completo. La película bucodispersable quedará expuesta y situada en una de las mitades del sobre.
- d) La película bucodispersable debe retirarse del sobre con los dedos secos y colocarse directamente sobre la lengua. La boca del paciente debe estar vacía. La película bucodispersable debe tomarse inmediatamente después de abrir el sobre.

Importante: La película bucodispersable no debe manipularse con las manos mojadas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 6.1.

Hemorragia activa clínicamente significativa.

Lesión o afección que se considere un riesgo significativo de hemorragia grave. Esto puede incluir ulceración gastrointestinal actual o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia, lesión cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, varices esofágicas conocidas o sospechadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraspinales o intracerebrales importantes.

Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, por ejemplo, heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatrán etexilato, apixabán, etc.), excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante (ver sección 4.2) o cuando se

administra HNF en las dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o arterial abierto (ver sección 4.5).

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

Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Se recomienda la vigilancia clínica de acuerdo con la práctica anticoagulante durante todo el periodo de tratamiento.

Riesgo hemorrágico

Al igual que con otros anticoagulantes, se debe observar atentamente a los pacientes que toman Svarya para detectar signos de hemorragia. Se recomienda utilizarlo con precaución en situaciones con mayor riesgo de hemorragia. Se debe suspender la administración de Svarya si se produce una hemorragia grave (ver sección 4.9).

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

Varios subgrupos de pacientes, tal y como se detalla a continuación, presentan un mayor riesgo de hemorragia. Estos pacientes deben ser vigilados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y anemia tras el inicio del tratamiento (ver sección 4.8).

Cualquier disminución inexplicable de la hemoglobina o la presión arterial debe dar lugar a la búsqueda del lugar de la hemorragia.

Aunque el tratamiento con rivaroxabán no requiere una monitorización rutinaria de la exposición, los niveles de rivaroxabán medidos con un ensayo cuantitativo calibrado del factor Xa pueden ser útiles en situaciones excepcionales en las que el conocimiento de la exposición al rivaroxabán puede ayudar a tomar decisiones clínicas, por ejemplo, en caso de sobredosis y cirugía de urgencia (ver secciones 5.1 y 5.2).

Población pediátrica

Existen datos limitados en niños con trombosis venosa cerebral y sinusitis que padecen una infección del SNC (ver sección 5.1). Se debe evaluar cuidadosamente el riesgo de hemorragia antes y durante el tratamiento con rivaroxabán.

Insuficiencia renal

En pacientes adultos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), los niveles plasmáticos de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (1,6 veces de media), lo que puede provocar un mayor riesgo de hemorragia. Rivaroxabán debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min (ver secciones 4.2 y 5.2).

Svarya debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal que reciban concomitantemente otros medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (ver sección 4.5).

No se recomienda el uso de Svarya en niños y adolescentes con insuficiencia renal moderada o grave (tasa de filtración glomerular < 50 ml/min/1,73 m²), ya que no se dispone de datos clínicos.

Interacción con otros medicamentos

No se recomienda el uso de Svarya en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir). Estas sustancias activas son potentes inhibidores tanto del CYP3A4 como de la P-gp y, por lo tanto, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un nivel clínicamente relevante (2,6 veces más de media), lo que puede provocar un aumento del riesgo de hemorragia. No se dispone de datos clínicos en niños que reciben tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes tanto del CYP 3A4 como de la P-gp (ver sección 4.5).

Se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el ácido acetilsalicílico y los inhibidores de la agregación plaquetaria o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). En pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa, se puede considerar un tratamiento profiláctico adecuado (ver sección 4.5).

Otros factores de riesgo hemorrágico

Al igual que con otros antitrombóticos, no se recomienda el uso de rivaroxabán en pacientes con un mayor riesgo de hemorragia, tales como:

- trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos
- hipertensión arterial grave no controlada
- otras enfermedades gastrointestinales sin ulceración activa que puedan provocar complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis y enfermedad por reflujo gastroesofágico)
- retinopatía vascular
- bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar

Pacientes con cáncer

Los pacientes con enfermedades malignas pueden presentar simultáneamente un mayor riesgo de hemorragia y trombosis. Se debe sopesar el beneficio individual del tratamiento antitrombótico frente al riesgo de hemorragia en pacientes con cáncer activo, en función de la localización del tumor, el tratamiento antineoplásico y el estadio de la enfermedad. Los tumores localizados en el tracto gastrointestinal o genitourinario se han asociado a un mayor riesgo de hemorragia durante el tratamiento con rivaroxabán.

En pacientes con neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia, el uso de rivaroxabán está contraindicado (ver sección 4.3).

Pacientes con válvulas protésicas

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

Pacientes con síndrome antifosfolípido

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (DOAC), incluido el rivaroxabán, en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolípido. En particular, en el caso de los pacientes triple positivos (para anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I), el tratamiento con DOAC podría estar asociado con un aumento de las tasas de eventos trombóticos recurrentes en comparación con el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con implantación de stent

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

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o que requieren trombólisis o embolectomía pulmonar

No se recomienda el uso de Svriya como alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que sean hemodinámicamente inestables o que puedan recibir trombólisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxabán en estas situaciones clínicas.

Anestesia espinal/epidural o punción

Cuando se emplea anestesia neuroaxial (anestesia espinal/epidural) o punción espinal/epidural, los pacientes tratados con agentes antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal que puede provocar parálisis prolongada o permanente. El riesgo de que se produzcan estos eventos puede aumentar con el uso postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o con el uso concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar con punciones epidurales o espinales traumáticas o repetidas. Se debe monitorizar frecuentemente a los pacientes para detectar signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, entumecimiento o debilidad de las piernas, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, es necesario realizar un diagnóstico y un tratamiento urgentes. Antes de la intervención neuroaxial, el médico debe sopesar los posibles beneficios frente a los riesgos en pacientes anticoagulados o en pacientes que vayan a ser anticoagulados para la trombopprofilaxis. No hay experiencia clínica con el uso de 15 mg de rivaroxabán en estas situaciones.

Para reducir el riesgo potencial de hemorragia asociado al uso concomitante de rivaroxabán y anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o punción espinal, se debe tener en cuenta el perfil farmacocinético del rivaroxabán. La colocación o retirada de un catéter epidural o la punción lumbar se realizan mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante del rivaroxabán es bajo. Sin embargo, se desconoce el momento exacto en el que se alcanza un efecto anticoagulante suficientemente bajo en cada paciente, por lo que debe sopesarse con la urgencia del procedimiento diagnóstico.

Para la retirada de un catéter epidural y basándose en las características farmacocinéticas generales, debe transcurrir al menos el doble de la vida media, es decir, al menos 18 horas en pacientes adultos jóvenes y 26 horas en pacientes de edad avanzada, después de la última administración de rivaroxabán (ver sección 5.2). Tras la retirada del catéter, deben transcurrir al menos 6 horas antes de administrar la siguiente dosis de rivaroxabán.

Si se produce una punción traumática, la administración de rivaroxabán debe retrasarse 24 horas. No se dispone de datos sobre el momento de la colocación o retirada del catéter neuroaxial en niños mientras se administra Svriya. En tales casos, se debe suspender el rivaroxabán y considerar la administración de un anticoagulante parenteral de acción corta.

Recomendaciones de dosificación antes y después de procedimientos invasivos e intervenciones quirúrgicas

Si se requiere un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, se debe suspender Svriya 15 mg al menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y según el criterio clínico del médico. Si el procedimiento no puede posponerse, se debe evaluar el aumento del riesgo de hemorragia en relación con la urgencia de la intervención.

Svariya debe reanudarse lo antes posible después del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada según lo determine el médico responsable del tratamiento (ver sección 5.2).

Población de edad avanzada

El aumento de la edad puede incrementar el riesgo hemorrágico (ver sección 5.2).

Reacciones dermatológicas

Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica y síndrome DRESS, durante la vigilancia poscomercialización en asociación con el uso de rivaroxabán (ver sección 4.8). Los pacientes parecen correr un mayor riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento: en la mayoría de los casos, la reacción se produce durante las primeras semanas de tratamiento. Se debe suspender el tratamiento con rivaroxabán ante la primera aparición de una erupción cutánea grave (por ejemplo, extensa, intensa y/o con ampollas) o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones mucosas.

Información sobre los excipientes

El macrogolglicerol hidroxisterato puede causar malestar estomacal y diarrea.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis, es decir, es esencialmente «sin sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se desconoce el alcance de las interacciones en la población pediátrica. Los datos de interacción que se mencionan a continuación se obtuvieron en adultos y deben tenerse en cuenta las advertencias de la sección 4.4 para la población pediátrica.

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración conjunta de rivaroxabán con ketoconazol (400 mg una vez al día) o ritonavir (600 mg dos veces al día) provocó un aumento de 2,6 veces / 2,5 veces en el AUC medio del rivaroxabán y un aumento de 1,7 veces / 1,6 veces en el $C_{\text{máx}}$, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos que pueden conducir a un mayor riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Svariya en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos, como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol, o inhibidores de la proteasa del VIH. Estas sustancias activas son potentes inhibidores tanto del CYP3A4 como de la P-gp (ver sección 4.4).

Se espera que las sustancias activas que inhiben fuertemente solo una de las vías de eliminación del rivaroxabán, ya sea el CYP3A4 o la P-gp, aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán en menor medida. La claritromicina (500 mg dos veces al día), por ejemplo, considerada un inhibidor potente del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la P-gp, provocó un aumento de 1,5 veces en el AUC medio del rivaroxabán y un aumento de 1,4 veces en la $C_{\text{máx}}$. Es probable que la interacción con claritromicina no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Para pacientes con insuficiencia renal: véase la sección 4.4).

La eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la P-gp, provocó un aumento de 1,3 veces en el AUC medio y la $C_{\text{máx}}$ del rivaroxabán. Es probable que la interacción con la eritromicina no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.

En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg tres veces al día) provocó un aumento de 1,8 veces en el AUC medio del rivaroxabán y de 1,6 veces en la $C_{\text{máx}}$ en comparación con los sujetos con función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina provocó

un aumento de 2,0 veces en el AUC medio del rivaroxabán y un aumento de 1,6 veces en la $C_{(máx)}$ en comparación con los sujetos con función renal normal. El efecto de la eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal (ver sección 4.4).

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4, provocó un aumento de 1,4 veces en el AUC medio del rivaroxabán y un aumento de 1,3 veces en la $C_{máx}$ media. Es probable que la interacción con el fluconazol no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Para pacientes con insuficiencia renal: véase la sección 4.4).

Dados los limitados datos clínicos disponibles con dronedarona, debe evitarse la administración conjunta con rivaroxabán.

Anticoagulantes

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

AINE/inhibidores de la agregación plaquetaria

No se observó ninguna prolongación clínicamente relevante del tiempo de hemorragia tras la administración concomitante de rivaroxabán (15 mg) y 500 mg de naproxeno. No obstante, puede haber individuos con una respuesta farmacodinámica más pronunciada.

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

El clopidogrel (300 mg de dosis de carga seguida de 75 mg de dosis de mantenimiento) no mostró interacción farmacocinética con el rivaroxabán (15 mg), pero se observó un aumento relevante del tiempo de sangrado en un subgrupo de pacientes que no se correlacionó con los niveles de agregación plaquetaria, P-selectina o receptor GPIIb/IIIa.

Se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINE (incluido el ácido acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que estos medicamentos suelen aumentar el riesgo de hemorragia (ver sección 4.4).

ISRS/ISRS

Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de hemorragia en caso de uso concomitante con ISRS o IRSN debido a su efecto notificado sobre las plaquetas. Cuando se utilizaron de forma concomitante en el programa clínico de rivaroxabán, se observaron tasas numéricamente más altas de hemorragias clínicamente relevantes, graves o no graves, en todos los grupos de tratamiento.

Warfarina

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

Si se desea evaluar los efectos farmacodinámicos del rivaroxabán durante el periodo de conversión, se pueden utilizar la actividad anti-factor Xa, el PiCT y el Heptest, ya que estas pruebas no se vieron afectadas por la warfarina. Al cuarto día después de la última dosis de warfarina, todas las pruebas (incluidos el TP, el aPTT, la inhibición de la actividad del factor Xa y el ETP) reflejaron únicamente el efecto del rivaroxabán.

Si se desea evaluar los efectos farmacodinámicos de la warfarina durante el periodo de conversión, se puede utilizar la medición del INR en el $C_{\text{mínimo}}$ del rivaroxabán (24 horas después de la ingesta previa de rivaroxabán), ya que esta prueba se ve mínimamente afectada por el rivaroxabán en ese momento. No se observó ninguna interacción farmacocinética entre la warfarina y el rivaroxabán.

Inductores del CYP3A4

La administración conjunta de rivaroxabán con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, provocó una disminución aproximada del 50 % en el AUC medio del rivaroxabán, con disminuciones paralelas en sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de rivaroxabán con otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) también puede provocar una reducción de las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán. Por lo tanto, debe evitarse la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4, a menos que se observe atentamente al paciente para detectar signos y síntomas de trombosis.

Otros tratamientos concomitantes

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

Parámetros de laboratorio

Los parámetros de coagulación (por ejemplo, TP, TTPa, HepTest) se ven afectados como era de esperar por el modo de acción del rivaroxabán (ver sección 5.1).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxabán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Debido a la posible toxicidad reproductiva, el riesgo intrínseco de hemorragia y la evidencia de que Svarya atraviesa la placenta, Svarya está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con rivaroxabán.

Lactancia

No se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxabán en mujeres en periodo de lactancia. Los datos obtenidos en animales indican que rivaroxabán se secreta en la leche materna. Por lo tanto, Svarya está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). Se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento.

Fertilidad

No se han realizado estudios específicos con rivaroxabán en seres humanos para evaluar los efectos sobre la fertilidad. En un estudio sobre la fertilidad masculina y femenina en ratas no se observaron efectos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Svarya tiene una influencia menor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han notificado reacciones adversas como síncope (frecuencia: poco frecuente) y mareos (frecuencia: frecuente) (ver sección 4.8).

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

4.8 Efectos indeseables

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de rivaroxabán se ha evaluado en trece estudios fundamentales de fase III (véase la tabla 1).

En total, 69 608 pacientes adultos en diecinueve estudios de fase III y 488 pacientes pediátricos en dos estudios de fase II y dos de fase III fueron expuestos al rivaroxabán.

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

Indicación	Número de pacientes*	Dosis diaria total	Duración máxima del tratamiento
Prevención de la tromboembolia venosa (TEV) en adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6097	10 mg	39 días
Prevención de la TEV en pacientes con enfermedades médicas	3.997	10 mg	39 días
Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP), la embolia pulmonar (EP) y prevención de la recurrencia	6790	Día 1 - 21: 30 mg Día 22 y siguientes: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Tratamiento de la TEV y prevención de la recurrencia de la TEV en neonatos a término y niños menores de 18 años tras el inicio del tratamiento anticoagulante estándar	329	Dosis ajustada al peso corporal para lograr una exposición similar a la observada en adultos tratados por TVP con 20 mg de rivaroxabán una vez al día.	12 meses
Prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. valvular	7750	20 mg	41 meses
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes tras un SCA	10 225	5 mg o 10 mg respectivamente, coadministrados con AAS o AAS más clopidogrel o ticlopidina	31 meses
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	18 244	5 mg coadministrados con AAS o 10 mg solos	47 meses
	3256	5 mg coadministrados con AAS	42 meses

*Pacientes expuestos al menos a una dosis de rivaroxabán

**Del estudio VOYAGER PAD

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes que recibieron rivaroxabán fueron hemorragias (véase la sección 4.4. y «Descripción de reacciones adversas seleccionadas» más adelante) (Tabla 2). Las hemorragias notificadas con mayor frecuencia fueron epistaxis (4,5 %) y hemorragia del tracto gastrointestinal (3,8 %).

Tabla 2: Tasas de eventos hemorrágicos* y anemia en pacientes expuestos a rivaroxabán en los estudios completados de fase III en adultos y niños

Indicación	Cualquier hemorragia	Anemia
Prevención de la tromboembolia venosa (TEV) en adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6,8 % de los pacientes	5,9 % de los pacientes
Prevención de la tromboembolia venosa en pacientes con enfermedades médicas	12,6 % de los pacientes	2,1 % de los pacientes
Tratamiento de la TVP, la EP y prevención de la recurrencia	23 % de los pacientes	1,6 % de los pacientes
Tratamiento de la TEV y prevención de la recurrencia de la TEV en neonatos a término y niños menores de 18 años tras el inicio del tratamiento anticoagulante estándar	39,5 % de los pacientes	4,6 % de los pacientes
Prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	28 por cada 100 años-paciente	2,5 por cada 100 años-paciente
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes tras un SCA	22 por cada 100 años-paciente	1,4 por cada 100 años-paciente
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	6,7 por cada 100 años-paciente	0,15 por cada 100 años-paciente**
	8,38 por cada 100 pacientes años #	0,74 por cada 100 pacientes años*** #

* En todos los estudios sobre rivaroxabán se recopilan, notifican y evalúan todos los episodios hemorrágicos.

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

*** Se aplicó un enfoque selectivo para la recopilación de eventos adversos.

Del estudio VOYAGER PAD

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con rivaroxabán en pacientes adultos y pediátricos se resumen en la tabla 3 a continuación por clase de órgano (en MedDRA) y por frecuencia.

Las frecuencias se definen como:

muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$)

muy raras ($< 1/10\ 000$)

desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Tabla 3: Todas las reacciones adversas notificadas en pacientes adultos en estudios clínicos de fase III o tras la comercialización* y en dos estudios de fase II y dos de fase III en pacientes pediátricos

Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy poco frecuentes	Desconocidas
-------------------	------------------------	--------------	----------------------------	---------------------

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Anemia (incluidos los parámetros de laboratorio correspondientes)	Trombocitosis (incluido aumento del recuento plaquetario) ^A , trombocitopenia			
Trastornos del sistema inmunitario				
	Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico		Reacciones anafilácticas, incluido el shock anafiláctico	
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos, dolor de cabeza	Hemorragia cerebral e intracraneal, síncope			
Trastornos oculares				
Hemorragia ocular (incluida hemorragia conjuntival)				
Trastornos cardíacos				
	Taquicardia			
Trastornos vasculares				
Hipotensión, hematoma				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis, hemoptisis			Neumonía eosinofílica	
Trastornos gastrointestinales				
Sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incluida hemorragia rectal), dolores gastrointestinales y abdominales, dispepsia, náuseas, estreñimiento ^A , diarrea, vómitos ^A	Boca seca			
Trastornos hepatobiliares				
Aumento de las transaminasas	Insuficiencia hepática, aumento de la bilirrubina, aumento de la fosfatasa alcalina sérica ^A , aumento de la GGT ^A	Ictericia, aumento de la bilirrubina conjugada (con o e sin aumento concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (incl. lesión hepatocelular)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				

Prurito (incluidos casos poco frecuentes de prurito generalizado), erupción cutánea, equimosis, hemorragia cutánea y subcutáneas	Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, síndrome DRESS	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor en las extremidades ^A	Hemartrosis	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundario a una hemorragia
Trastornos renales y urinarios				
Hemorragia del tracto urogenital (incluyendo hematuria y menorragia ^B), insuficiencia renal (incluyendo aumento de la creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre)				Insuficiencia renal/insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente para causar hipoperfusión, Nefropatía relacionada con anticoagulantes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fiebre ^A , edema periférico, disminución de la fuerza y la energía generales (incluyendo fatiga y astenia)	Malestar general (incluido malestar)	Edema localizado ^A		
Investigaciones				
	Aumento de LDH ^A , aumento de lipasa ^A , aumento de amilasa ^A			
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento				
Hemorragia posprocedimiento (incluida anemia posoperatoria y hemorragia de la herida), contusión, secreción de la herida ^A		Pseudoaneurisma vascular ^C		

A: observado en la prevención de la TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

B: observado en el tratamiento de la TVP, la EP y la prevención de la recurrencia, muy frecuente en mujeres menores de 55 años

C: observado como poco frecuente en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes tras un SCA (tras una intervención coronaria percutánea)

*Se aplicó un enfoque selectivo preespecificado para la recopilación de acontecimientos adversos en determinados estudios de fase III. La incidencia de reacciones adversas no aumentó y no se identificó ninguna nueva reacción adversa al medicamento tras el análisis de estos estudios.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Debido a su modo de acción farmacológico, el uso de Svariya puede estar asociado con un mayor riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, lo que puede provocar anemia poshemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido el desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia y/o la anemia (véase la sección 4.9 «Tratamiento de la hemorragia»). En los estudios clínicos, se observaron con mayor frecuencia hemorragias mucosas (es decir, epistaxis, gingivales, gastrointestinales, genitourinarias, incluyendo hemorragias vaginales anormales o aumento del sangrado menstrual) y anemia durante el tratamiento a largo plazo con rivaroxabán en comparación con el tratamiento con AVK. Por lo tanto, además de una vigilancia clínica adecuada, las pruebas de laboratorio de hemoglobina/hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la relevancia clínica de las hemorragias manifiestas, según se considere apropiado. El riesgo de hemorragias puede aumentar en determinados grupos de pacientes, por ejemplo, aquellos con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante que afecte a la hemostasia (ver sección 4.4 «Riesgo hemorrágico»). El sangrado menstrual puede intensificarse y/o prolongarse.

Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, dolor de cabeza o hinchazón inexplicable, disnea y shock inexplicable. En algunos casos, como consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de isquemia cardíaca, como dolor torácico o angina de pecho. Se han notificado complicaciones conocidas secundarias a hemorragias graves, como síndrome compartimental e insuficiencia renal por hipoperfusión, o nefropatía relacionada con anticoagulantes, con rivaroxabán. Por lo tanto, se debe considerar la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

Población pediátrica

Tratamiento de la TEV y prevención de la recurrencia de la TEV

La evaluación de la seguridad en niños y adolescentes se basa en los datos de seguridad de dos estudios de fase II y un estudio de fase III, abiertos y controlados con fármaco activo, en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años. Los resultados de seguridad fueron en general similares entre el rivaroxabán y el comparador en los distintos grupos de edad pediátrica. En general, el perfil de seguridad en los 412 niños y adolescentes tratados con rivaroxabán fue similar al observado en la población adulta y coherente en todos los subgrupos de edad, aunque la evaluación se ve limitada por el reducido número de pacientes.

En pacientes pediátricos, se notificaron con mayor frecuencia que en adultos dolor de cabeza (muy frecuente, 16,7 %), fiebre (muy frecuente, 11,7 %), epistaxis (muy frecuente, 11,2 %), vómitos (muy frecuentes, 10,7 %), taquicardia (frecuente, 1,5 %), aumento de la bilirrubina (frecuente, 1,5 %) y aumento de la bilirrubina conjugada (poco frecuente, 0,7 %) se notificaron con mayor frecuencia en comparación con los adultos. En consonancia con la población adulta, se observó menorragia en el 6,6 % (frecuente) de las adolescentes después de la menarquia. La trombocitopenia observada en la experiencia poscomercialización en la población adulta fue frecuente (4,6 %) en los estudios clínicos pediátricos. Las reacciones adversas al medicamento en pacientes pediátricos fueron principalmente de gravedad leve a moderada.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se ruega a los profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de notificación que figura en el apéndice V.

4.9 Sobredosis

En adultos, se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 1960 mg. En caso de sobredosis, se debe observar atentamente al paciente por si presenta complicaciones hemorrágicas u otras reacciones adversas (véase la sección « : Tratamiento de la hemorragia»). Los datos disponibles en niños son limitados. Debido a la absorción limitada, se espera un efecto techo sin aumento adicional de la exposición plasmática media con dosis supratrapéuticas de 50 mg de rivaroxabán o superiores en adultos; sin embargo, no se dispone de datos con dosis supratrapéuticas en niños.

Existe un agente antagonista específico (andexanet alfa) que contrarresta el efecto farmacodinámico del rivaroxabán para adultos, pero no se ha establecido su uso en niños (consulte el resumen de las características del producto de andexanet alfa).

Se puede considerar el uso de carbón activado para reducir la absorción en caso de sobredosis de rivaroxabán.

Tratamiento de la hemorragia

Si se produce una complicación hemorrágica en un paciente que recibe rivaroxabán, se debe retrasar la siguiente administración de rivaroxabán o interrumpir el tratamiento, según corresponda. El rivaroxabán tiene una vida media de aproximadamente 5 a 13 horas en adultos. La vida media en niños, estimada mediante modelos farmacocinéticos poblacionales (popPK), es más corta (ver sección 5.2). El tratamiento debe individualizarse en función de la gravedad y la localización de la hemorragia. Se puede utilizar el tratamiento sintomático adecuado según sea necesario, como la compresión mecánica (por ejemplo, para la epistaxis grave), la hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, la reposición de líquidos y el soporte hemodinámico, los hemoderivados (concentrados de hematíes o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o la coagulopatía asociadas) o las plaquetas.

Si no se puede controlar la hemorragia con las medidas anteriores, se debe considerar la administración de un agente específico para revertir el efecto del inhibidor del factor Xa (andexanet alfa), que antagoniza el efecto farmacodinámico del rivaroxabán, o un agente procoagulante específico, como el concentrado de complejo protrombínico (PCC), el concentrado de complejo protrombínico activado (APCC) o el factor VIIa recombinante (r-FVIIa). Sin embargo, actualmente la experiencia clínica con el uso de estos medicamentos en adultos y niños que reciben rivaroxabán es muy limitada. La recomendación también se basa en datos no clínicos limitados. Se debe considerar la posibilidad de volver a administrar el factor VIIa recombinante y ajustar la dosis en función de la mejoría de la hemorragia. Dependiendo de la disponibilidad local, se debe considerar la posibilidad de consultar a un experto en coagulación en caso de hemorragias graves (ver sección 5.1).

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante del rivaroxabán. La experiencia con el ácido tranexámico es limitada y no hay experiencia con el ácido aminocaproico y la aprotinina en adultos que reciben rivaroxabán. No hay experiencia sobre el uso de estos agentes en niños que reciben rivaroxabán. No hay justificación científica para su beneficio ni experiencia con el uso de la desmopresina hemostática sistémica en personas que reciben rivaroxabán. Debido a su alta unión a las proteínas plasmáticas, no se espera que el rivaroxabán sea dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos, inhibidores directos del factor Xa, código ATC: B01AF01

Mecanismo de acción

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

factor Xa interrumpe la vía intrínseca y extrínseca de la cascada de coagulación sanguínea, inhibiendo tanto la formación de trombina como el desarrollo de trombos. El rivaroxabán no inhibe la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos sobre las plaquetas.

Efectos farmacodinámicos

Se observó una inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa en humanos. El tiempo de protrombina (TP) se ve influido por el rivaroxabán de forma dependiente de la dosis, con una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas (valor r igual a 0,98) si se utiliza Neoplastin para el ensayo. Otros reactivos proporcionarían resultados diferentes. La lectura del TP debe realizarse en segundos, ya que el INR solo está calibrado y validado para las cumarinas y no puede utilizarse para ningún otro anticoagulante.

En pacientes que reciben rivaroxabán para el tratamiento de la TVP y la EP y la prevención de la recurrencia, los percentiles 5/95 para el TP (Neoplastin) entre 2 y 4 horas después de la ingesta del comprimido (es decir, en el momento de máximo efecto) para 15 mg de rivaroxabán dos veces al día oscilaron entre 17 y 32 s, y para 20 mg de rivaroxabán una vez al día, entre 15 y 30 s. En el valle (8-16 h después de la ingesta del comprimido), los percentiles 5/95 para 15 mg dos veces al día oscilaron entre 14 y 24 s y para 20 mg una vez al día (18-30 h después de la ingesta del comprimido) entre 13 y 20 s.

En pacientes con fibrilación auricular no valvular que recibían rivaroxabán para la prevención del ictus y la embolia sistémica, los percentiles 5/95 para el TP (Neoplastin) entre 1 y 4 horas después de la ingesta del comprimido (es decir, en el momento de máximo efecto) en pacientes tratados con 20 mg una vez al día oscilaron entre 14 y 40 s, y en pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con 15 mg una vez al día, entre 10 y 50 s. En el valle (16-36 h después de la ingesta del comprimido), los percentiles 5/95 en pacientes tratados con 20 mg una vez al día oscilaron entre 12 y 26 s, y en pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con 15 mg una vez al día, entre 12 y 26 s.

En un estudio de farmacología clínica sobre la reversión de la farmacodinámica del rivaroxabán en sujetos adultos sanos ($n = 22$), se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 UI/kg) de dos tipos diferentes de PCC, un PCC de 3 factores (factores II, IX y X) y un PCC de 4 factores (factores II, VII, IX y X). El PCC de 3 factores redujo los valores medios de Neoplastin PT en aproximadamente 1,0 segundos en 30 minutos, en comparación con las reducciones de aproximadamente 3,5 segundos observadas con el PCC de 4 factores. Por el contrario, el PCC de 3 factores tuvo un efecto global mayor y más rápido en la reversión de los cambios en la generación de trombina endógena que el PCC de 4 factores (véase la sección 4.9).

El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) y la prueba HepTest también se prolongan de forma dependiente de la dosis; sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico del rivaroxabán. No es necesario controlar los parámetros de coagulación durante el tratamiento con rivaroxabán en la práctica clínica habitual.

No obstante, si está clínicamente indicado, los niveles de rivaroxabán pueden medirse mediante pruebas cuantitativas calibradas del factor Xa (véase la sección 5.2).

Población pediátrica

El TP (reactivo neoplastina), el TTPa y el ensayo anti-Xa (con una prueba cuantitativa calibrada) muestran una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas en niños. La correlación entre el anti-Xa y las concentraciones plasmáticas es lineal, con una pendiente cercana a 1. Pueden

producirse discrepancias individuales con valores de anti-Xa más altos o más bajos en comparación con las concentraciones plasmáticas correspondientes. No es necesario realizar un control rutinario de los parámetros de coagulación durante el tratamiento clínico con rivaroxabán. Sin embargo, si está clínicamente indicado, las concentraciones de rivaroxabán pueden medirse mediante pruebas cuantitativas calibradas de anti-factor Xa en mcg/l (véase la tabla 13 de la sección 5.2 para conocer los rangos de concentraciones plasmáticas de rivaroxabán observadas en niños). Se debe tener en cuenta el límite inferior de cuantificación cuando se utiliza la prueba anti-Xa para cuantificar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán en niños. No se ha establecido ningún umbral para los eventos de eficacia o seguridad.

Eficacia clínica y seguridad

Prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular

El programa clínico del rivaroxabán se diseñó para demostrar la eficacia del rivaroxabán en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. En el estudio pivotal doble ciego ROCKET AF, se asignó a 14 264 pacientes a recibir rivaroxabán 20 mg una vez al día (15 mg una vez al día en pacientes con aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o warfarina ajustada a un INR objetivo de 2,5 (rango terapéutico de 2,0 a 3,0). La mediana del tiempo de tratamiento fue de 19 meses y la duración total del tratamiento fue de hasta 41 meses. El 34,9 % de los pacientes fueron tratados con ácido acetilsalicílico y el 11,4 % con antiarrítmicos de clase III, incluida la amiodarona.

El rivaroxabán no fue inferior a la warfarina en cuanto al criterio de valoración compuesto primario de accidente cerebrovascular y embolia sistémica no relacionada con el SNC. En la población por protocolo en tratamiento, se produjeron accidentes cerebrovasculares o embolias sistémicas en 188 pacientes tratados con rivaroxabán (1,71 % al año) y en 241 tratados con warfarina (2,16 % al año) (HR 0,79; IC del 95 %, 0,66-0,96; $P < 0,001$ para la no inferioridad). Entre todos los pacientes aleatorizados analizados según el ITT, se produjeron eventos primarios en 269 con rivaroxabán (2,12 % al año) y en 306 con warfarina (2,42 % al año) (HR 0,88; IC del 95 %, 0,74-1,03; $P < 0,001$ para la no inferioridad; $P = 0,117$ para la superioridad). Los resultados de los criterios de valoración secundarios, evaluados en orden jerárquico en el análisis ITT, se muestran en la tabla 4. Entre los pacientes del grupo de warfarina, los valores del INR se mantuvieron dentro del rango terapéutico (2,0 a 3,0) una media del 55 % del tiempo (mediana, 58 %; rango intercuartílico, 43 a 71). El efecto del rivaroxabán no difirió entre los distintos niveles de TTR (tiempo en el rango objetivo de INR de 2,0 a 3,0) de los centros en los cuartiles de igual tamaño ($P = 0,74$ para la interacción). En el cuartil más alto según el centro, la razón de riesgo (HR) con rivaroxabán frente a warfarina fue de 0,74 (IC del 95 %, 0,49-1,12).

Las tasas de incidencia del principal resultado de seguridad (eventos hemorrágicos clínicamente relevantes graves y no graves) fueron similares en ambos grupos de tratamiento (véase la tabla 5).

Tabla 4: Resultados de eficacia de la fase III del estudio ROCKET AF

Población del estudio	Análisis ITT de la eficacia en pacientes con fibrilación auricular no valvular		
Dosis del tratamiento	Rivaroxabán 20 mg una vez al día (15 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada) Tasa de eventos (100 pacientes-año)	Warfarina ajustada a un INR objetivo de 2,5 (rango terapéutico de 2,0 a 3,0) Tasa de eventos (100 pacientes-año)	HR (IC del 95 %) Valor p, prueba de superioridad
Accidente cerebrovascular y embolia sistémica no relacionada con el SNC	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0
Accidente cerebrovascular,	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05)

embolia sistémica no relacionada con el SNC y muerte vascular			0,265
Accidente cerebrovascular, embolia sistémica no relacionada con el SNC, muerte vascular e infarto de miocardio	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
Accidente cerebrovascular	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Embolia sistémica no relacionada con el SNC	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Infarto de miocardio	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

Tabla 5: Resultados de seguridad de la fase III del estudio ROCKET AF

Población del estudio	Pacientes con fibrilación auricular no valvular^{a)}		
Dosis del tratamiento	Rivaroxabán 20 mg una vez al día (15 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada) Tasa de eventos (100 pacientes-año)	Warfarina ajustada a un INR objetivo de 2,5 (rango terapéutico entre 2,0 y 3,0) Tasa de eventos (100 pacientes-año)	HR (IC del 95 %) Valor p
Eventos hemorrágicos clínicamente relevantes graves y no graves	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Episodios hemorrágicos graves	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Muerte por hemorragia*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Hemorragia en órganos vitales*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Hemorragia intracraneal*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Descenso de la hemoglobina*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Transfusión de 2 o más unidades de concentrado de hematíes o sangre completa*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Episodios hemorrágicos no graves clínicamente relevantes	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Mortalidad por todas las causas	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

a) Población de seguridad, en tratamiento

* Nominalmente significativo

Además del estudio ROCKET AF de fase III, se ha llevado a cabo un estudio prospectivo, de un solo grupo, tras la autorización, no intervencionista y abierto (XANTUS) con evaluación centralizada de los resultados, incluidos los eventos tromboembólicos y las hemorragias graves. Se inscribieron 6704 pacientes con fibrilación auricular no valvular para la prevención del ictus y la embolia sistémica no central del sistema nervioso (SNC) en la práctica clínica. La puntuación media CHADS₂ fue de 1,9 y la puntuación HAS-BLED fue de 1,9 y 2,0 en XANTUS, en comparación con una puntuación media

CHADS2 y HAS-BLED de 3,5 y 2,8 en ROCKET AF, respectivamente. Se produjeron hemorragias graves en 2,1 por cada 100 pacientes-año. Se notificaron hemorragias mortales en 0,2 por cada 100 pacientes-año y hemorragias intracraneales en 0,4 por cada 100 pacientes-año. Se registraron accidentes cerebrovasculares o embolias sistémicas no relacionadas con el SNC en 0,8 por cada 100 pacientes-año.

Estas observaciones en la práctica clínica concuerdan con el perfil de seguridad establecido para esta indicación.

En un estudio no intervencionista posterior a la autorización, en el que participaron más de 162 000 pacientes de cuatro países, se prescribió rivaroxabán para la prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. La tasa de eventos de accidente cerebrovascular isquémico fue de 0,70 (IC del 95 %: 0,44-1,13) por cada 100 pacientes-año. Las hemorragias que requirieron hospitalización se produjeron con una tasa de eventos por cada 100 pacientes-año de 0,43 (IC del 95 %: 0,31-0,59) para las hemorragias intracraneales, 1,04 (IC del 95 %: 0,65-1,66) para las hemorragias gastrointestinales, 0,41 (IC del 95 %: 0,31-0,53) para la hemorragia urogenital y 0,40 (IC del 95 %: 0,25-0,65) para otras hemorragias.

Pacientes sometidos a cardioversión

Se llevó a cabo un estudio prospectivo, aleatorizado, abierto, multicéntrico y exploratorio con evaluación ciega de los criterios de valoración (X-VERT) en 1504 pacientes (sin tratamiento previo con anticoagulantes orales y pretratados) con fibrilación auricular no valvular programados para cardioversión, con el fin de comparar el rivaroxabán con AVK ajustados en dosis (aleatorizados 2:1) para la prevención de eventos cardiovasculares. Se emplearon estrategias de cardioversión guiada por ETE (1-5 días de pretratamiento) o convencional (al menos tres semanas de pretratamiento). El resultado primario de eficacia (todos los accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, embolias sistémicas no relacionadas con el SNC, infartos de miocardio (IM) y muertes cardiovasculares) se produjo en 5 (0,5 %) pacientes del grupo de rivaroxabán (n = 978) y en 5 (1,0 %) pacientes del grupo de AVK (n = 492; RR 0,50; IC del 95 %: 0,15-1,73; población ITT modificada). El principal resultado de seguridad (hemorragia grave) se produjo en 6 (0,6 %) y 4 (0,8 %) pacientes en los grupos de rivaroxabán (n = 988) y AVK (n = 499), respectivamente (RR 0,76; IC del 95 %: 0,21-2,67; población de seguridad). Este estudio exploratorio mostró una eficacia y seguridad comparables entre los grupos de tratamiento con rivaroxabán y AVK en el contexto de la cardioversión.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con implantación de stent

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico (PIONEER AF-PCI) en 2124 pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent por enfermedad aterosclerótica primaria para comparar la seguridad de dos regímenes de rivaroxabán y un régimen de AVK. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1:1 para un tratamiento global de 12 meses. Se excluyó a los pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT. El grupo 1 recibió 15 mg de rivaroxabán una vez al día (10 mg una vez al día en pacientes con aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) más un inhibidor del P2Y12. El grupo 2 recibió 2,5 mg de rivaroxabán dos veces al día más DAPT (terapia antiplaquetaria doble, es decir, 75 mg de clopidogrel [o un inhibidor P2Y12 alternativo] más una dosis baja de ácido acetilsalicílico [ASA] de) durante 1 6 o 12 meses, seguido de rivaroxabán 15 mg (o 10 mg para los sujetos con aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) una vez al día más dosis bajas de AAS. El grupo 3 recibió AVK ajustado a la dosis más DAPT durante 1, 6 o 12 meses, seguido de AVK ajustado a la dosis más dosis bajas de AAS.

El criterio de valoración principal de seguridad, eventos hemorrágicos clínicamente significativos, se produjo en 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) y 167 (24,0 %) sujetos en el grupo 1, el grupo 2 y el grupo 3, respectivamente (HR 0,59; IC del 95 %

0,47-0,76; p < 0,001, y HR 0,63; IC del 95 %: 0,50-0,80; p < 0,001, respectivamente). El criterio de valoración secundario (combinación de eventos cardiovasculares: muerte CV, IM o accidente cerebrovascular) se produjo en 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) y 36 (5,2 %) sujetos del grupo 1, grupo 2 y

grupo 3, respectivamente. Cada uno de los regímenes de rivaroxabán mostró una reducción significativa de los eventos hemorrágicos clínicamente significativos en comparación con el régimen de AVK en pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a una ICP con colocación de stent.

El objetivo principal del estudio PIONEER AF-PCI era evaluar la seguridad. Los datos sobre la eficacia (incluidos los eventos tromboembólicos) en esta población son limitados.

Tratamiento de la TVP y la EP y prevención de la TVP y la EP recurrentes

El programa clínico de rivaroxabán se diseñó para demostrar la eficacia de rivaroxabán en el tratamiento inicial y continuado de la TVP y la EP agudas y en la prevención de la recurrencia. Se estudió a más de 12 800 pacientes en cuatro estudios clínicos aleatorizados y controlados de fase III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension y Einstein Choice) y, además, se realizó un análisis combinado predefinido de los estudios Einstein DVT y Einstein PE. La duración total combinada del tratamiento en todos los estudios fue de hasta 21 meses.

En el estudio Einstein DVT se estudió a 3449 pacientes con TVP aguda para el tratamiento de la TVP y la prevención de la recurrencia de TVP y EP (los pacientes que presentaban EP sintomática fueron excluidos de este estudio). La duración del tratamiento fue de 3, 6 o 12 meses, según el criterio clínico del investigador.

Para el tratamiento inicial de 3 semanas de la TVP aguda, se administraron 15 mg de rivaroxabán dos veces al día. A continuación, se administraron 20 mg de rivaroxabán una vez al día.

En Einstein PE, se estudió a 4832 pacientes con EP aguda para el tratamiento de la EP y la prevención de la TVP y la EP recurrentes. La duración del tratamiento fue de 3, 6 o 12 meses, según el criterio clínico del investigador.

Para el tratamiento inicial de la EP aguda, se administraron 15 mg de rivaroxabán dos veces al día durante tres semanas. A continuación, se administraron 20 mg de rivaroxabán una vez al día.

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

En Einstein Extension se estudió a 1197 pacientes con TVP o EP para la prevención de la TVP y la EP recurrentes. La duración del tratamiento fue de 6 o 12 meses adicionales en pacientes que habían completado entre 6 y 12 meses de tratamiento para la tromboembolia venosa, según el criterio clínico del investigador. Se comparó 20 mg de rivaroxabán una vez al día con placebo.

Einstein DVT, PE y Extension utilizaron los mismos criterios de valoración primarios y secundarios de eficacia predefinidos. El criterio de valoración primario de eficacia fue la TEV recurrente sintomática, definida como la combinación de TVP recurrente o EP mortal o no mortal. El criterio de valoración secundario de eficacia se definió como la combinación de TVP recurrente, EP no mortal y mortalidad por todas las causas.

En Einstein Choice, se estudió a 3396 pacientes con TVP y/o EP sintomáticas confirmadas que completaron entre 6 y 12 meses de tratamiento anticoagulante para la prevención de la EP mortal o la TVP o EP sintomáticas recurrentes no mortales. Se excluyó del estudio a los pacientes con indicación de continuar con la anticoagulación terapéutica con e. La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses, dependiendo de la fecha de aleatorización individual (mediana: 351 días). Se compararon 20 mg de rivaroxabán una vez al día y 10 mg de rivaroxabán una vez al día con 100 mg de ácido acetilsalicílico una vez al día.

El resultado primario de eficacia fue la TEV recurrente sintomática, definida como la combinación de TVP recurrente o EP mortal o no mortal.

En el estudio Einstein DVT (véase la tabla 6), se demostró que el rivaroxabán no era inferior a la enoxaparina/AVK en cuanto al resultado primario de eficacia ($p < 0,0001$ [prueba de no inferioridad]; HR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (prueba de superioridad)). El beneficio clínico neto preespecificado (resultado primario de eficacia más eventos hemorrágicos graves) se notificó con un HR de 0,67 (IC del 95 %: 0,47-0,95), valor p nominal $p = 0,027$ a favor del rivaroxabán. Los valores de INR se mantuvieron dentro del rango terapéutico una media del 60,3 % del tiempo durante la duración media del tratamiento de 189 días, y el 55,4 %, el 60,1 % y el 62,8 % del tiempo en los grupos de duración prevista del tratamiento de 3, 6 y 12 meses, respectivamente. En el grupo de enoxaparina/AVK, no se observó una relación clara entre el nivel medio de TTR (tiempo en el rango objetivo de INR de 2,0 a 3,0) del centro en los terciles de igual tamaño y la incidencia de TEV recurrente ($p = 0,932$ para la interacción). Dentro del tercil más alto según el centro, la HR con rivaroxabán frente a warfarina fue de 0,69 (IC del 95 %: 0,35-1,35).

Las tasas de incidencia del resultado primario de seguridad (eventos hemorrágicos graves o no graves clínicamente relevantes), así como del resultado secundario de seguridad (eventos hemorrágicos graves), fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

Tabla 6: Resultados de eficacia y seguridad de la fase III del estudio Einstein DVT

Población del estudio	3449 pacientes con trombosis venosa profunda aguda sintomática	
Dosis y duración del tratamiento	Rivaroxabán ^{a)} 3, 6 o 12 meses N = 1731	Enoxaparina/AVK ^{b)} 3, 6 o 12 meses N = 1718
TEV recurrente sintomático*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
EP recurrente sintomática	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
TVP recurrente sintomática	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
EP y TVP sintomáticas	1 (0,1 %)	0
EP mortal/muerte en la que no se puede descartar la EP	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Hemorragia grave o clínicamente relevante no grave	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Episodios hemorrágicos graves	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

a) Rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de 20 mg una vez al día

b) Enoxaparina durante al menos 5 días, solapada con y seguida de AVK

* $p < 0,0001$ (no inferioridad a un HR preespecificado de 2,0); HR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (superioridad)

En el estudio Einstein PE (véase la tabla 7), se demostró que el rivaroxabán no era inferior a la enoxaparina/AVK en cuanto al resultado primario de eficacia ($p = 0,0026$ [prueba de no inferioridad]; HR: 1,123 [0,749-1,684]). El beneficio clínico neto preespecificado (resultado primario de eficacia más eventos hemorrágicos graves) se notificó con un HR de 0,849 (IC del 95 %: 0,633 - 1,139), valor p nominal $p = 0,275$). Los valores del INR se mantuvieron dentro del rango terapéutico una media del 63 % del tiempo durante la duración media del tratamiento de 215 días, y el 57 %, el 62 % y el 65 % del tiempo en los grupos de duración prevista del tratamiento de 3, 6 y 12 meses, respectivamente. En el grupo de enoxaparina/AVK, no se observó una relación clara entre el nivel medio de TTR (tiempo en el rango objetivo de INR de 2,0 a 3,0) del centro en los terciles de igual tamaño y la incidencia de TEV recurrente ($p = 0,082$ para la interacción). Dentro del tercil más alto según el centro, la HR con rivaroxabán frente a warfarina fue de 0,642 (IC del 95 %: 0,277-1,484).

Las tasas de incidencia del resultado primario de seguridad (eventos hemorrágicos graves o no graves clínicamente relevantes) fueron ligeramente inferiores en el grupo de tratamiento con rivaroxabán (10,3 % [249/2412]) que en el grupo de tratamiento con enoxaparina/AVK (11,4 % [274/2405]). La

incidencia del resultado secundario de seguridad (episodios hemorrágicos graves) fue menor en el grupo de rivaroxabán (1,1 % [26/2412]) que en el grupo de enoxaparina/AVK (2,2 % [52/2405]), con un HR de 0,493 (IC del 95 %: 0,308-0,789).

Tabla 7: Resultados de eficacia y seguridad de la fase III del estudio Einstein PE

Población del estudio	4832 pacientes con EP aguda sintomática	
Dosis y duración del tratamiento	Rivaroxabán ^{a)} 3, 6 o 12 meses N = 2419	Enoxaparina/AVK ^{b)} 3, 6 o 12 meses N = 2413
TEV recurrente sintomático*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
EP recurrente sintomática	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
TVP recurrente sintomática	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
EP y TVP sintomáticas	0	2 (<0,1 %)
EP mortal/muerte en la que no se puede descartar la EP	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Hemorragia grave o clínicamente relevante no grave	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Episodios hemorrágicos graves	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) Rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de 20 mg una vez al día

b) Enoxaparina durante al menos 5 días, solapada con AVK y seguida de esta

*p < 0,0026 (no inferioridad con respecto a un HR preespecificado de 2,0); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)

Se realizó un análisis combinado preespecificado de los resultados de los estudios Einstein DVT y Einstein PE (véase la tabla 8).

Tabla 8: Resultados de eficacia y seguridad del análisis combinado de los estudios de fase III Einstein DVT y Einstein PE

Población del estudio	8281 pacientes con TVP o EP sintomáticas agudas	
Dosis y duración del tratamiento	Rivaroxabán ^{a)} 3, 6 o 12 meses N = 4150	Enoxaparina/AVK ^{b)} 3, 6 o 12 meses N = 4131
TEV recurrente sintomático*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
EP recurrente sintomática	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
TVP recurrente sintomática	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
EP y TVP sintomáticas	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
EP mortal/muerte en la que no se puede descartar la EP	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Hemorragia grave o clínicamente relevante no grave	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Episodios hemorrágicos graves	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

a) Rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de 20 mg una vez al día

b) Enoxaparina durante al menos 5 días, solapada con y seguida de AVK

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

El beneficio clínico neto preespecificado (resultado primario de eficacia más eventos hemorrágicos graves) del análisis combinado se notificó con un HR de 0,771 (IC del 95 %: 0,614-0,967), valor p nominal p = 0,0244).

En el estudio Einstein Extension (véase la tabla 9), el rivaroxabán fue superior al placebo en los resultados de eficacia primarios y secundarios. En cuanto al resultado de seguridad primario (episodios hemorrágicos graves), se observó una tasa de incidencia numéricamente superior, aunque no significativa, en los pacientes tratados con 20 mg de rivaroxabán una vez al día en comparación con el placebo. El resultado de seguridad secundario (episodios hemorrágicos graves o no graves

clínicamente relevantes) se observaron tasas más altas en los pacientes tratados con 20 mg de rivaroxabán una vez al día en comparación con el placebo.

Tabla 9: Resultados de eficacia y seguridad del estudio de extensión de fase III Einstein

Población del estudio	1197 pacientes continuaron el tratamiento y la prevención de la tromboembolia venosa recurrente	
Dosis y duración del tratamiento	Rivaroxabán ^{a)} 6 o 12 meses N = 602	Placebo 6 o 12 meses N = 594
TEV recurrente sintomático*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
EP recurrente sintomática	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
TVP recurrente sintomática	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
EP mortal/muerte en la que no se puede descartar la EP	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Hemorragias graves	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
No graves clínicamente relevantes Hemorragia	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroxabán 20 mg una vez al día

*p < 0,0001 (superioridad), HR: 0,185 (0,087 - 0,393)

En el estudio Einstein Choice (véase la tabla 10), tanto el rivaroxabán 20 mg como el 10 mg fueron superiores al ácido acetilsalicílico 100 mg en cuanto al resultado primario de eficacia. El resultado principal de seguridad (episodios hemorrágicos graves) fue similar en los pacientes tratados con rivaroxabán 20 mg y 10 mg una vez al día en comparación con el ácido acetilsalicílico 100 mg.

Tabla 10: Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III Einstein Choice

Población del estudio	3396 pacientes continuaron con la prevención de la tromboembolia venosa recurrente		
Dosis del tratamiento	Rivaroxabán 20 mg una vez al día N = 1107	Rivaroxabán 10 mg una vez al día N = 1127	ASA 100 mg una vez al día N = 1131
Mediana de la duración del tratamiento [rango intercuartílico]	349 [189-362] días	353 [190-362] días	350 [186-362] días
TEV recurrente sintomático	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
EP recurrente sintomática	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
TVP recurrente sintomática	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
EP mortal/muerte en la que no se puede descartar la EP	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	2 (0,2 %)
TEV recurrente sintomático, IM, accidente cerebrovascular o embolia sistémica no relacionada con el SNC sistémica no relacionada con el SNC	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Episodios hemorrágicos graves	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Hemorragias no graves clínicamente relevantes	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
TEV recurrente sintomático o hemorragia grave (beneficio clínico neto)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

*p<0,001 (superioridad) Rivaroxabán 20 mg una vez al día frente a ASA 100 mg una vez al día; HR = 0,34 (0,20-0,59)

** $p < 0,001$ (superioridad) Rivaroxabán 10 mg una vez al día frente a AAS 100 mg una vez al día; HR = 0,26 (0,14-0,47)
+Rivaroxabán 20 mg una vez al día frente a ASA 100 mg una vez al día; HR = 0,44 (0,27-0,71), $p = 0,0009$ (nominal)
++ Rivaroxabán 10 mg una vez al día frente a ASA 100 mg una vez al día; HR = 0,32 (0,18-0,55), $p < 0,0001$ (nominal)

Además del programa EINSTEIN de fase III, se ha llevado a cabo un estudio prospectivo, no intervencionista y abierto (XALIA) con evaluación centralizada de los resultados, incluyendo TEV recurrente, hemorragia grave y muerte e . Se inscribieron 5142 pacientes con TVP aguda para investigar la seguridad a largo plazo del rivaroxabán en comparación con el tratamiento anticoagulante estándar en la práctica clínica.

Las tasas de hemorragia grave, TEV recurrente y mortalidad por todas las causas para el rivaroxabán fueron del 0,7 %, 1,4 % y 0,5 %, respectivamente. Se observaron diferencias en las características basales de los pacientes, incluyendo la edad, el cáncer y la insuficiencia renal. Se utilizó un análisis estratificado de puntuación de propensión preespecificado para ajustar las diferencias basales medidas, pero, a pesar de ello, la confusión residual puede influir en los resultados. Los HR ajustados que comparaban el rivaroxabán y el tratamiento estándar para la hemorragia grave, la TEV recurrente y la mortalidad por todas las causas fueron de 0,77 (IC del 95 %: 0,40-1,50) 0,91 (IC del 95 %: 0,54-1,54) y 0,51 (IC del 95 %: 0,24-1,07), respectivamente.

Estos resultados en la práctica clínica son coherentes con el perfil de seguridad establecido en esta indicación.

En un estudio no intervencionista posterior a la autorización, en el que participaron más de 40 000 pacientes sin antecedentes de cáncer de cuatro países, se prescribió rivaroxabán para el tratamiento o la prevención de la TVP y la EP. Las tasas de eventos por cada 100 pacientes-año para los eventos sintomáticos/clínicamente aparentes de TEV/tromboembólicos que condujeron a hospitalización oscilaron entre 0,64 (IC del 95 %: 0,40-0,97) en el Reino Unido y 2,30 (IC del 95 %: 2,11-2,51) en Alemania. Las hemorragias que requirieron hospitalización se produjeron con una tasa de eventos por cada 100 pacientes-año de 0,31 (IC del 95 %: 0,23-0,42) para las hemorragias intracraneales, 0,89 (IC del 95 %: 0,67-1,17) para la hemorragia gastrointestinal, 0,44 (IC del 95 %: 0,26-0,74) para la hemorragia urogenital y 0,41 (IC del 95 %: 0,31-0,54) para otras hemorragias.

Población pediátrica

Tratamiento de la TEV y prevención de la recurrencia de la TEV en pacientes pediátricos

Se estudió a un total de 727 niños con TEV aguda confirmada, de los cuales 528 recibieron rivaroxabán, en 6 estudios pediátricos multicéntricos abiertos. La dosificación ajustada al peso corporal en pacientes desde el nacimiento hasta menos de 18 años dio lugar a una exposición al rivaroxabán similar a la observada en pacientes adultos con TVP tratados con 20 mg de rivaroxabán una vez al día, tal y como se confirmó en el estudio de fase III (ver sección 5.2).

El estudio de fase III EINSTEIN Junior fue un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado con fármaco activo y abierto, en el que participaron 500 pacientes pediátricos (desde el nacimiento hasta < 18 años) con TEV aguda confirmada.

Había 276 niños de 12 a < 18 años, 101 niños de 6 a < 12 años, 69 niños de 2 a < 6 años y 54 niños de edad < 2 años.

La TEV índice se clasificó como TEV relacionada con el catéter venoso central (TEV-CVC; 90/335 pacientes en el grupo de rivaroxabán, 37/165 pacientes en el grupo de comparación), trombosis de venas y senos cerebrales (CVST; 74/335 pacientes en el grupo de rivaroxabán, 43/165 pacientes en el grupo de comparación) y todas las demás, incluidas la TVP y la EP (TEV no relacionada con CVC; 171/335 pacientes en el grupo de rivaroxabán, 85/165 pacientes en el grupo comparador). La presentación más común de trombosis índice en niños de 12 a < 18 años fue TEV no relacionada con

CVC en 211 (76,4 %); en niños de 6 a < 12 años y de 2 a < 6 años fue TVC en 48 (47,5 %) y 35 (50,7 %), respectivamente; y en niños < 2 años fue TEV-CVC en 37 (68,5 %). No hubo niños menores de 6 meses con CVST en el grupo de rivaroxabán. Veintidós de los pacientes con CVST tenían una infección del SNC (13 pacientes en el grupo de rivaroxabán y 9 pacientes en el grupo de comparación).

La TEV fue provocada por factores de riesgo persistentes, transitorios o ambos en 438 (87,6 %) niños.

Los pacientes recibieron un tratamiento inicial con dosis terapéuticas de HNF, HBPM o fondaparinux durante al menos 5 días, y fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir dosis de rivaroxabán ajustadas al peso corporal o el grupo comparador (heparinas, AVK) durante un periodo de tratamiento principal de 3 meses (1 mes para los niños menores de 2 años con TEV por CVC). Al final del periodo de tratamiento principal del estudio, se repitió la prueba de diagnóstico por imagen, que se había obtenido al inicio del estudio, si era clínicamente viable. El tratamiento del estudio podía interrumpirse en ese momento o, a discreción del investigador, continuar hasta un total de 12 meses (hasta 3 meses en el caso de los niños menores de 2 años con TEV por CVC).

El resultado primario de eficacia fue la TEV recurrente sintomática. El resultado primario de seguridad fue la combinación de hemorragia grave y hemorragia no grave clínicamente relevante (CRNMB). Todos los resultados de eficacia y seguridad fueron evaluados de forma centralizada por un comité independiente que desconocía la asignación del tratamiento. Los resultados de eficacia y seguridad se muestran en las tablas 11 y 12 a continuación.

Se produjeron TEV recurrentes en el grupo de rivaroxabán en 4 de 335 pacientes y en el grupo de comparación en 5 de 165 pacientes. La combinación de hemorragia grave y CRNMB se notificó en 10 de 329 pacientes (3 %) tratados con rivaroxabán y en 3 de 162 pacientes (1,9 %) tratados con el comparador. Se notificó un beneficio clínico neto (TEV recurrente sintomático más eventos hemorrágicos graves) en el grupo de rivaroxabán en 4 de 335 pacientes y en el grupo de comparación en 7 de 165 pacientes. La normalización de la carga trombotica en las imágenes repetidas se produjo en 128 de 335 pacientes con tratamiento con rivaroxabán y en 43 de 165 pacientes del grupo de comparación. Estos resultados fueron en general similares entre los distintos grupos de edad. Hubo 119 (36,2 %) niños con alguna hemorragia relacionada con el tratamiento en el grupo tratado con rivaroxabán y 45 (27,8 %) niños en el grupo tratado con el comparador.

Tabla 11: Resultados de eficacia al final del periodo de tratamiento principal

Evento	Rivaroxabán N = 335*	Comparador N=165*
TEV recurrente (resultado primario de eficacia)	4 (1,2 %, IC del 95 % 0,4 % – 3,0 %)	5 (3,0 %, IC del 95 % 1,2 % - 6,6 %)
Compuesto: TEV recurrente sintomático + deterioro asintomático en imágenes repetidas	5 (1,5 %, IC del 95 % 0,6 % – 3,4 %)	6 (3,6 %, IC del 95 % 1,6 % – 7,6 %)
Compuesto: TEV recurrente sintomático + deterioro asintomático + sin cambios en la repetición de imágenes	21 (6,3 %, IC del 95 % 4,0 % – 9,2 %)	19 (11,5 %, IC del 95 % 7,3 % – 17,4 %)
Normalización en imágenes repetidas	128 (38,2 %, IC del 95 % 33,0 % - 43,5 %)	43 (26,1 %, IC del 95 % 19,8 % - 33,0 %)
Compuesto: TEV recurrente sintomático + hemorragia grave (beneficio clínico neto)	4 (1,2 %, IC del 95 % 0,4 % - 3,0 %)	7 (4,2 %, IC del 95 % 2,0 % - 8,4 %)

Embolia pulmonar mortal o no mortal	1 (0,3 %, IC del 95 % 0,0 % – 1,6 %)	1 (0,6 %, IC del 95 % 0,0 % – 3,1 %)
-------------------------------------	--	--

*FAS = conjunto de análisis completo, todos los niños que fueron aleatorizados

Tabla 12: Resultados de seguridad al final del periodo de tratamiento principal

	Rivaroxabán N = 329*	Comparador N = 162*
Compuesto: Hemorragia grave + CRNMB (resultado primario de seguridad)	10 (3,0 %, IC del 95 % 1,6 % - 5,5 %)	3 (1,9 %, IC del 95 % 0,5 % - 5,3 %)
Hemorragia grave	0 (0,0 %, IC del 95 % 0,0 % - 1,1 %)	2 (1,2 %, IC del 95 % 0,2 % - 4,3 %)
Cualquier hemorragia relacionada con el tratamiento	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

*SAF = conjunto de análisis de seguridad, todos los niños que fueron aleatorizados y recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio.

El perfil de eficacia y seguridad del rivaroxabán fue muy similar entre la población pediátrica con TEV y la población adulta con TVP/EP; sin embargo, la proporción de sujetos con cualquier tipo de hemorragia fue mayor en la población pediátrica con TEV en comparación con la población adulta con TVP/EP.

Pacientes con síndrome antifosfolípido triple positivo de alto riesgo

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y patrocinado por el investigador, con evaluación ciega de los criterios de valoración, se comparó el rivaroxabán con la warfarina en pacientes con antecedentes de trombosis, diagnosticados con síndrome antifosfolípido y con alto riesgo de eventos tromboembólicos (positivos en las tres pruebas de antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I). El estudio se interrumpió prematuramente tras la inclusión de 120 pacientes debido a un exceso de eventos entre los pacientes del grupo de rivaroxabán. El seguimiento medio fue de 569 días. Se aleatorizó a 59 pacientes a rivaroxabán 20 mg (15 mg para pacientes con aclaramiento de creatinina [CrCl] < 50 ml/min) y a 61 a warfarina (INR 2,0-3,0). Se produjeron eventos tromboembólicos en el 12 % de los pacientes aleatorizados a rivaroxabán (4 accidentes cerebrovasculares isquémicos y 3 infartos de miocardio). No se notificaron eventos en los pacientes aleatorizados a warfarina. Se produjeron hemorragias graves en 4 pacientes (7 %) del grupo de rivaroxabán y en 2 pacientes (3 %) del grupo de warfarina.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con rivaroxabán en todos los subgrupos de la población pediátrica para la prevención de eventos tromboembólicos (véase la sección 4.2 para obtener información sobre el uso pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La siguiente información se basa en los datos obtenidos en adultos.

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

La absorción oral del rivaroxabán es casi completa y la biodisponibilidad oral es alta (80-100 %) para las dosis de 2,5 mg y 10 mg, independientemente de si se toma en ayunas o después de comer. La ingesta con alimentos no afecta al AUC ni a la C_{max} del rivaroxabán en las dosis de 2,5 mg y 10 mg. Debido a una menor absorción, se determinó una biodisponibilidad oral del 66 % para el comprimido de 20 mg en ayunas. Cuando los comprimidos de 20 mg de rivaroxabán se toman junto con alimentos,

se observó un aumento del AUC medio del 39 % en comparación con la ingesta del comprimido en ayunas, lo que indica una absorción casi completa y una alta biodisponibilidad oral. Rivaroxabán 20 mg debe tomarse con alimentos (ver sección 4.2).

La farmacocinética del rivaroxabán es aproximadamente lineal hasta aproximadamente 15 mg una vez al día en ayunas. En condiciones de alimentación, los comprimidos de rivaroxabán de 10 mg, 15 mg y 20 mg demostraron proporcionalidad con la dosis. A dosis más altas, el rivaroxabán muestra una absorción limitada por la disolución, con una disminución de la biodisponibilidad y una disminución de la tasa de absorción al aumentar la dosis.

La variabilidad en la farmacocinética del rivaroxabán es moderada, con una variabilidad interindividual (CV %) que oscila entre el 30 % y el 40 %.

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

Se demostró la bioequivalencia de la formulación en película bucodispersable en comparación con el comprimido en la dosis de 10 mg en ayunas, así como en la dosis de 20 mg en estado de alimentación.

Población pediátrica

Los niños recibieron comprimidos o suspensión oral de rivaroxabán durante o inmediatamente después de la alimentación o la ingesta de alimentos y con una ración típica de líquido para garantizar una dosificación fiable en niños. Al igual que en los adultos, el rivaroxabán se absorbe fácilmente tras la administración oral en forma de comprimidos o gránulos para suspensión oral en niños. No se observaron diferencias en la velocidad ni en el grado de absorción entre los comprimidos y los gránulos para suspensión oral. No se dispone de datos farmacocinéticos tras la administración intravenosa a niños, por lo que se desconoce la biodisponibilidad absoluta del rivaroxabán en niños. Se observó una disminución de la biodisponibilidad relativa al aumentar las dosis (en mg/kg de peso corporal), lo que sugiere limitaciones de absorción para dosis más altas, incluso cuando se toman junto con alimentos.

Las láminas bucodispersables de 20 mg de rivaroxabán deben tomarse con la comida o con alimentos (ver sección 4.2).

Distribución

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

Población pediátrica

No se dispone de datos sobre la unión de rivaroxabán a proteínas plasmáticas específicos para niños. No se dispone de datos farmacocinéticos tras la administración intravenosa de rivaroxabán a niños. El V_(ss) estimado mediante modelos farmacocinéticos poblacionales en niños (rango de edad de 0 a < 18 años) tras la administración oral de rivaroxabán depende del peso corporal y puede describirse con una función alométrica, con una media de 113 L para un sujeto con un peso corporal de 82,8 kg.

Los datos *in vitro* no indican diferencias relevantes en la unión de rivaroxabán a proteínas plasmáticas en niños de diferentes grupos de edad y en comparación con los adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos tras la administración intravenosa de rivaroxabán a niños. El V_{ss} estimado mediante modelos farmacocinéticos poblacionales en niños (rango de edad de 0 a < 18 años) tras la

administración oral de rivaroxabán depende del peso corporal y puede describirse con una función alométrica, con una media de 113 L para un sujeto con un peso corporal de 82,8 kg.

Biotransformación y eliminación

En adultos, aproximadamente dos tercios de la dosis administrada de rivaroxabán se degradan metabólicamente, y la mitad se elimina por vía renal y la otra mitad por vía fecal. El tercio restante de la dosis administrada se excreta directamente por vía renal como sustancia activa inalterada en la orina, principalmente a través de la secreción renal activa.

El rivaroxabán se metaboliza a través de CYP3A4, CYP2J2 y mecanismos independientes de CYP. La degradación oxidativa del resto morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida son los principales sitios de biotransformación. Según investigaciones in vitro, el rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glicoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama). El rivaroxabán inalterado es el compuesto más importante en el plasma humano, sin que se detecten metabolitos circulantes importantes o activos. Con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 10 l/h, el rivaroxabán puede clasificarse como una sustancia de bajo aclaramiento. Tras la administración intravenosa de una dosis de 1 mg, la vida media de eliminación es de aproximadamente 4,5 horas. Tras la administración oral, la eliminación se ve limitada por la velocidad de absorción. La eliminación del rivaroxabán del plasma se produce con vidas medias terminales de 5 a 9 horas en individuos jóvenes y de 11 a 13 horas en personas de edad avanzada.

Población pediátrica

No se dispone de datos específicos sobre el metabolismo en niños. No se dispone de datos farmacocinéticos tras la administración intravenosa de rivaroxabán en niños. La CL estimada mediante modelos farmacocinéticos poblacionales en niños (rango de edad de 0 a < 18 años) tras la administración oral de rivaroxabán depende del peso corporal y puede describirse con una función alométrica, con una media de 8 l/h para un sujeto con un peso corporal de 82,8 kg. Los valores medios geométricos de las vidas medias de eliminación ($t_{1/2}$) estimados mediante modelos farmacocinéticos poblacionales e es disminuyen con la edad y oscilan entre 4,2 h en adolescentes y aproximadamente 3 h en niños de 2 a 12 años, hasta 1,9 y 1,6 h en niños de 0,5 a < 2 años y menores de 0,5 años, respectivamente.

Poblaciones especiales

Género

En adultos, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética y la farmacodinámica entre pacientes masculinos y femeninos. Un análisis exploratorio no reveló diferencias relevantes en la exposición al rivaroxabán entre niños y niñas.

Población de edad avanzada

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

Diferentes categorías de peso

En adultos, los extremos de peso corporal (< 50 kg o > 120 kg) solo tuvieron una pequeña influencia en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (menos del 25 %). No es necesario ajustar la dosis. En niños, la dosis de rivaroxabán se basa en el peso corporal. Un análisis exploratorio no reveló un impacto relevante del bajo peso o la obesidad en la exposición al rivaroxabán en niños.

Diferencias interétnicas

En adultos, no se observaron diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre pacientes caucásicos, afroamericanos, hispanos, japoneses o chinos en cuanto a la farmacocinética y la farmacodinámica del rivaroxabán.

Un análisis exploratorio no reveló diferencias interétnicas relevantes en la exposición al rivaroxabán entre niños japoneses, chinos o asiáticos fuera de Japón y China en comparación con la población pediátrica general respectiva.

Insuficiencia hepática

Los pacientes adultos cirróticos con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A) mostraron solo cambios menores en la farmacocinética del rivaroxabán (aumento de 1,2 veces en el AUC del rivaroxabán en promedio), casi comparable al de su grupo de control sano emparejado. En pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el AUC medio del rivaroxabán aumentó significativamente en 2,3 veces en comparación con los voluntarios sanos. El AUC no unido se incrementó 2,6 veces. Estos pacientes también presentaron una reducción de la eliminación renal del rivaroxabán, similar a la de los pacientes con insuficiencia renal moderada. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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

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

No se dispone de datos clínicos en niños con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

En adultos, se observó un aumento de la exposición al rivaroxabán correlacionado con la disminución de la función renal, evaluada mediante mediciones del aclaramiento de creatinina. En individuos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min) y grave (aclaramiento de creatinina 15-29 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (AUC) aumentaron 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente. Los aumentos correspondientes en los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados. En personas con insuficiencia renal leve, moderada y grave, la inhibición global de la actividad del factor Xa se incrementó en un factor de 1,5, 1,9 y 2,0, respectivamente, en comparación con los voluntarios sanos; la prolongación del TP se incrementó de manera similar en un factor de 1,3, 2,2 y 2,4, respectivamente.

No hay datos en pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

Debido a su elevada unión a las proteínas plasmáticas, no se espera que el rivaroxabán sea dializable. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min. El rivaroxabán debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min (ver sección 4.4).

No se dispone de datos clínicos en niños de 1 año o más con insuficiencia renal moderada o grave (tasa de filtración glomerular < 50 ml/min/1,73 m²).

Datos farmacocinéticos en pacientes

En pacientes que reciben rivaroxabán para el tratamiento de la TVP aguda, 20 mg una vez al día, la concentración media geométrica (intervalo de predicción del 90 %) entre 2 y 4 horas y aproximadamente 24 horas después de la dosis (que representa aproximadamente las concentraciones máximas y mínimas durante el intervalo de dosis) fue de 215 (22-535) y 32 (6-239) mcg/l, respectivamente.

En pacientes pediátricos con TEV aguda que recibieron rivaroxabán ajustado al peso corporal, lo que condujo a una exposición similar a la de los pacientes adultos con TVP que recibieron una dosis de 20 mg una vez al día, las concentraciones medias geométricas (intervalo del 90 %) en los intervalos de

tiempo de muestreo que representan aproximadamente las concentraciones máximas y mínimas durante el intervalo de dosis se resumen en la Tabla 13.

Tabla 13: Resumen estadístico (media geométrica [intervalo del 90 %]) de las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán en estado estacionario (mcg/l) según la pauta posológica y la edad

Intervalos de tiempo								
n.d.	N	12 - &lt; 18 años	N	6 - &lt; 12 años				
2,5-4 h después	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 horas después	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
dos veces al día	N	6 - &lt; 12 años	N	2 - &lt; 6 años	N	0,5 - &lt; 2 años		
2,5-4 h después	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16 h después	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
t.i.d.	N	2 - &lt; 6 años	N	Nacimiento - &lt; 2 años	N	0,5 - &lt; 2 años	N	Nacimiento - &lt; 0,5 años
0,5-3 h después	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 h después	3	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

o.d. = una vez al día, b.i.d. = dos veces al día, t.i.d. tres veces al día, n.c. = no calculado

Los valores por debajo del límite inferior de cuantificación (LLOQ) se sustituyeron por 1/2 LLOQ para el cálculo de las estadísticas (LLOQ = 0,5 mcg/L).

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Se ha evaluado la relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) entre la concentración plasmática de rivaroxabán y varios criterios de valoración farmacodinámicos (inhibición del factor Xa, TP, TTPa, Heptest) tras la administración de una amplia gama de dosis (5-30 mg dos veces al día). La relación entre la concentración de rivaroxabán y la actividad del factor Xa se describió mejor mediante un modelo Emax. En el caso del TP, el modelo de intercepción lineal describió mejor los datos en general. La pendiente varió considerablemente en función de los diferentes reactivos de TP utilizados. Cuando se utilizó Neoplastin TP, el TP basal fue de aproximadamente 13 s y c, la pendiente fue de alrededor de 3 a 4 s/(100 mcg/l). Los resultados de los análisis PK/PD en las fases II y III fueron coherentes con los datos establecidos en sujetos sanos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en la indicación de prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular en niños y adolescentes de hasta 18 años.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Los datos no clínicos no revelan ningún riesgo especial para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad por dosis única, fototoxicidad, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad juvenil.

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

En ratas, no se observaron efectos sobre la fertilidad masculina o femenina. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva relacionada con el modo de acción farmacológico del rivaroxabán (por ejemplo, complicaciones hemorrágicas). Se observó toxicidad embrionaria y fetal (pérdida postimplantación, retraso/progresión de la osificación, múltiples manchas hepáticas de color claro) y una mayor incidencia de malformaciones comunes, así como cambios placentarios, a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes. En el estudio prenatal y posnatal en ratas, se observó una reducción de la viabilidad de la descendencia a dosis que eran tóxicas para las madres.

El rivaroxabán se probó en ratas jóvenes durante un tratamiento de hasta 3 meses de duración, que comenzó el cuarto día después del nacimiento, y se observó un aumento no relacionado con la dosis de la hemorragia periinsular. No se observaron indicios de toxicidad específica en órganos diana.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Hipromelosa
Povidona K30
Macrogolglicerol hidroxiestearato
Laurilsulfato de sodio
Sucralosa
Maltodextrina
Óxido de hierro rojo
Aroma de menta
Citrato de trietilo
Glicerol

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

18 meses

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

El producto debe almacenarse en su envase original y no requiere condiciones especiales de temperatura de almacenamiento.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cada película bucodispersable se presenta en un envase laminado de 4 capas (es decir, papel/PET/aluminio/PE).

Tamaño del envase

10 películas bucodispersables.
30 películas bucodispersables

Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales para la eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
número 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1994/005
EU/1/25/1994/006

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

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DEL LOTE**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO.**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOTES

Nombre y dirección del fabricante o fabricantes responsables de la liberación de lotes

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Austria

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (véase el anexo I: Resumen de las características del producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (PSUR)**

Los requisitos para la presentación de PSUR para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y en cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo de medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (RMP)**

El titular de la autorización de comercialización (MAH) llevará a cabo las actividades e intervenciones de farmacovigilancia requeridas que se detallan en el RMP acordado presentado en el módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización posterior acordada del RMP.

Deberá presentarse un RMP actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Siempre que se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de la recepción de nueva información que pueda dar lugar a un cambio significativo en el perfil beneficio/riesgo o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El titular de la autorización de comercialización deberá proporcionar un paquete educativo antes del lanzamiento, dirigido a todos los médicos que se espera que prescriban o utilicen Svarya. El paquete educativo tiene por objeto aumentar la concienciación sobre el riesgo potencial de hemorragia durante el tratamiento con Svarya y proporcionar orientación sobre cómo gestionar ese riesgo. El paquete educativo para médicos debe contener:

- El resumen de las características del producto
- Guía para prescriptores
- Tarjetas de alerta para pacientes [texto incluido en el anexo III]

El titular de la autorización de comercialización debe acordar el contenido y el formato de la Guía para prescriptores, junto con un plan de comunicación, con la autoridad nacional competente de cada Estado miembro antes de distribuir el paquete educativo « » en su territorio. La Guía para prescriptores debe contener los siguientes mensajes clave de seguridad:

- Detalles de las poblaciones con mayor riesgo potencial de hemorragia
- Recomendaciones para la reducción de la dosis en poblaciones de riesgo.
- Orientación sobre el cambio de tratamiento con rivaroxabán o el inicio del mismo.
- La necesidad de tomar las dosis de 15 mg y 20 mg con alimentos.
- Manejo de situaciones de sobredosis.
- El uso de pruebas de coagulación y su interpretación.
- Que se debe informar a todos los pacientes sobre:
 - Los signos o síntomas de hemorragia y cuándo acudir a un profesional sanitario.
 - La importancia de cumplir con el tratamiento.
 - La necesidad de tomar las dosis de 15 mg y 20 mg con alimentos
 - La necesidad de llevar consigo en todo momento la tarjeta de alerta para pacientes que se incluye en cada envase.
 - La necesidad de informar a los profesionales sanitarios de que están tomando Svariya si necesitan someterse a una intervención quirúrgica o un procedimiento invasivo.

El titular de la autorización de comercialización también deberá incluir una tarjeta de alerta para el paciente en cada envase del medicamento, cuyo texto se incluye en el anexo III.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROPÓSITO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ENVASE EXTERIOR**CAJA EXTERNA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Svariya 10 mg película bucodispersable

rivaroxabán

2. DECLARACIÓN DE LAS SUSTANCIAS ACTIVAS

Cada película bucodispersable contiene 10 mg de rivaroxabán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene hidroxistearato de macroglicerol. Para más información, consulte el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO

Películas bucodispersables

10 películas bucodispersables

30 películas bucodispersables

5. MÉTODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Lea el prospecto antes de usar.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL: EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Manténgase fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI FUERA NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE ALMACENAMIENTO

El producto debe almacenarse en su envase original.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DE MEDICAMENTOS NO UTILIZADOS O RESIDUOS DERIVADOS DE DICHS MEDICAMENTOS, SI PROCEDE

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
número 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
España

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1994/001
EU/1/25/1994/002

13. NÚMERO DE LOTE¹, CÓDIGOS DE DONACIÓN Y DE PRODUCTO²

LOTE

14. CLASIFICACIÓN GENERAL PARA EL SUMINISTRO

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Svariya 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO: CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D con el identificador único incluido.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO: DATOS LEGIBLES POR EL SER HUMANO

PC
SN
NN

DATOS QUE DEBEN FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERNA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Svariya 15 mg película bucodispersable

rivaroxabán

2. DECLARACIÓN DE LAS SUSTANCIAS ACTIVAS

Cada película bucodispersable contiene 15 mg de rivaroxabán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene hidroxistearato de macroglicerol. Para más información, consulte el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO

Películas bucodispersables

10 películas bucodispersables

30 películas bucodispersables

5. MÉTODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Lea el prospecto antes de usar.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL: EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Manténgase fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI FUERA NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE ALMACENAMIENTO

El producto debe almacenarse en su envase original.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DE MEDICAMENTOS NO UTILIZADOS O RESIDUOS DERIVADOS DE DICHOS MEDICAMENTOS, SI PROCEDE**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
número 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
España

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1994/003
EU/1/25/1994/004

13. NÚMERO DE LOTE<, CÓDIGOS DE DONACIÓN Y DE PRODUCTO>

LOTE

14. CLASIFICACIÓN GENERAL PARA EL SUMINISTRO**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Svariya 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO: CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D con el identificador único incluido.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO: DATOS LEGIBLES POR EL SER HUMANO

PC
SN
NN

DATOS QUE DEBEN FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERNA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Svariya 20 mg película bucodispersable

rivaroxabán

2. DECLARACIÓN DE LAS SUSTANCIAS ACTIVAS

Cada película bucodispersable contiene 20 mg de rivaroxabán

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene hidroxistearato de macroglicerol. Consulte el prospecto para obtener más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO

Películas bucodispersables

10 películas bucodispersables

30 películas bucodispersables

5. MÉTODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Lea el prospecto antes de usar.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL: EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Manténgase fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI FUERA NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE ALMACENAMIENTO

El producto debe almacenarse en su envase original.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DE MEDICAMENTOS NO UTILIZADOS O RESIDUOS DERIVADOS DE DICHOS MEDICAMENTOS, SI PROCEDE**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
número 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
España

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1994/005
EU/1/25/1994/006

13. NÚMERO DE LOTE<, CÓDIGOS DE DONACIÓN Y DE PRODUCTO>

LOTE

14. CLASIFICACIÓN GENERAL PARA EL SUMINISTRO**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Svariya 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO: CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D con el identificador único incluido.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO: DATOS LEGIBLES POR EL SER HUMANO

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE FIGURAR EN LOS BLÍSTERES O TIRAS SOBRES
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Svariya 10 mg película bucodispersable
rivaroxabán

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

LOTE

5. OTROS

Despegar aquí

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE FIGURAR EN LOS BLÍSTERES O TIRAS SOBRES
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Svariya 15 mg Película bucodispersable
rivaroxabán

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

LOTE

5. OTROS

Despegar aquí

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE FIGURAR EN LOS BLÍSTERES O TIRAS

SOBRES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Svariya 20 mg película bucodispersable

rivaroxabán

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

LOTE

5. OTROS

Despegar aquí

B. FOLLETO DEL ENVASE

TARJETA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE [Svariya 10 mg / 15 mg / 20 mg, película bucodispersable]
--

Tarjeta de información para el paciente
Shilpa (logotipo)

Svariya 10 mg (marque la casilla correspondiente a la dosis prescrita)

Svariya 15 mg (marque la casilla correspondiente a la dosis prescrita)

Svariya 20 mg (marque la casilla correspondiente a la dosis prescrita)

♦ **Lleve esta tarjeta consigo en todo momento**

♦ **Presente esta tarjeta a todos los médicos o dentistas antes del tratamiento**

Estoy en tratamiento anticoagulante con Svariya (rivaroxabán)

Nombre:

Dirección:

Fecha de nacimiento:

Peso:

Otros medicamentos/afecciones:

En caso de emergencia, por favor notifique a:

Nombre del médico:

Teléfono del médico:

Sello del médico:

Notifique también a:

Nombre:

Teléfono:

Relación:

Información para los profesionales sanitarios:

♦ No deben utilizarse los valores del INR, ya que no son una medida fiable de la actividad anticoagulante de Svariya.

¿Qué debo saber sobre Svariya?

♦ Svariya diluye la sangre, lo que evita la formación de coágulos sanguíneos peligrosos.

♦ Svariya debe tomarse exactamente según lo prescrito por su médico. Para garantizar una protección óptima contra los coágulos sanguíneos, **nunca se salte una dosis.**

♦ No debe dejar de tomar Svariya sin antes consultar con su médico, ya que podría aumentar el riesgo de coágulos sanguíneos.

♦ Informe a su proveedor de atención médica sobre cualquier otro medicamento que esté tomando actualmente, haya tomado recientemente o tenga intención de empezar a tomar, antes de comenzar con Svariya.

♦ Informe a su profesional sanitario de que está tomando Svariya antes de someterse a cualquier cirugía o procedimiento invasivo.

¿Cuándo debo consultar a mi profesional sanitario?

Cuando se toma un anticoagulante como Svariya, es importante ser consciente de sus posibles efectos secundarios. El sangrado es el efecto secundario más común. No empiece a tomar Svariya si sabe que tiene riesgo de sangrado sin antes consultarlo con su médico. Informe inmediatamente a su profesional sanitario si presenta algún signo o síntoma de sangrado, como los siguientes:

♦ dolor

- ♦ hinchazón o malestar
- ♦ dolor de cabeza, mareos o debilidad
- ♦ hematomas inusuales, hemorragias nasales, sangrado de las encías, cortes que tardan mucho tiempo en dejar de sangrar
- ♦ flujo menstrual o sangrado vaginal más abundante de lo normal
- ♦ sangre en la orina, que puede ser de color rosa o marrón, heces rojas o negras
- ♦ Tos con sangre o vómitos con sangre o material similar a los posos del café

¿Cómo se toma Svarya?

- ♦ Para garantizar una protección óptima, Svarya
 - 10 mg se puede tomar con o sin alimentos
 - 15 mg debe tomarse con alimentos
 - 20 mg debe tomarse con alimentos

Svariya 10 mg Película bucodispersable
rivaroxabán

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, ya que contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Es posible que tenga que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solo a usted. No se lo dé a otras personas. Podría perjudicarles, aunque tengan los mismos síntomas que usted.
- Si experimenta algún efecto secundario, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero. Esto incluye cualquier posible efecto secundario no mencionado en este prospecto. Véase la sección 4.

Qué contiene este prospecto

1. Qué es Svariya y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar Svariya
3. Cómo tomar Svariya
4. Posibles efectos secundarios
5. Cómo conservar Svariya
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Svariya y para qué se utiliza

Svariya contiene el principio activo rivaroxabán y se utiliza en adultos para

- prevenir la formación de coágulos sanguíneos en las venas después de una operación de prótesis de cadera o rodilla. Su médico le ha recetado este medicamento porque después de una operación usted tiene un mayor riesgo de desarrollar coágulos sanguíneos.
- tratar coágulos sanguíneos en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda) y en los vasos sanguíneos de los pulmones (embolia pulmonar), y para prevenir la reaparición de coágulos sanguíneos en los vasos sanguíneos de las piernas y/o los pulmones.

Svariya pertenece a un grupo de medicamentos llamados agentes antitrombóticos. Actúa bloqueando un factor de coagulación de la sangre (factor Xa) y reduciendo así la tendencia de la sangre a formar coágulos.

2. Lo que debe saber antes de tomar Svariya

No tome Svariya

- si es alérgico al rivaroxabán o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (enumerados en la sección 6)
- si tiene una hemorragia excesiva
- si padece una enfermedad o afección en un órgano del cuerpo que aumente el riesgo de hemorragia grave (por ejemplo, úlcera de estómago, lesión o hemorragia cerebral, cirugía reciente de cerebro u ojos)
- si está tomando medicamentos para prevenir la coagulación de la sangre (por ejemplo, warfarina, dabigatrán, apixabán o heparina), excepto cuando cambie de tratamiento anticoagulante o mientras reciba heparina a través de una vía venosa o arterial para mantenerla abierta
- si padece una enfermedad hepática que aumenta el riesgo de hemorragia
- si está embarazada o en periodo de lactancia

No tome Svariya e informe a su médico si alguna de estas situaciones le es aplicable.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Svariya.

Tenga especial cuidado con Svariya

- si tiene un mayor riesgo de hemorragia, como podría ser el caso en situaciones tales como:
 - enfermedad renal moderada o grave, ya que su función renal puede afectar a la cantidad de medicamento que actúa en su organismo
 - si está tomando otros medicamentos para prevenir la coagulación de la sangre (por ejemplo, warfarina, dabigatrán, apixabán o heparina), cuando cambie de tratamiento anticoagulante o mientras reciba heparina a través de una vía venosa o arterial para mantenerla abierta (consulte la sección «Otros medicamentos y Svariya»)
 - trastornos hemorrágicos
 - presión arterial muy alta, no controlada con tratamiento médico
 - enfermedades del estómago o del intestino que puedan provocar hemorragias, por ejemplo, inflamación de los intestinos o del estómago, o inflamación del esófago (garganta), por ejemplo, debido a la enfermedad por reflujo gastroesofágico (enfermedad en la que el ácido del estómago sube al esófago) o tumores localizados en el estómago, los intestinos, el tracto genital o el tracto urinario
 - un problema en los vasos sanguíneos de la parte posterior de los ojos (retinopatía)
 - una enfermedad pulmonar en la que los bronquios se ensanchan y se llenan de pus (bronquiectasia), o sangrado previo del pulmón
- si tiene una válvula cardíaca protésica
- si sabe que padece una enfermedad llamada síndrome antifosfolípido (un trastorno del sistema inmunitario que aumenta el riesgo de coágulos sanguíneos), informe a su médico, quien decidirá si es necesario cambiar el tratamiento.
- si su médico determina que su presión arterial es inestable o si se ha planificado otro tratamiento o procedimiento quirúrgico para eliminar el coágulo de sangre de sus pulmones.

Si alguna de las situaciones anteriores se aplica a su caso, informe a su médico antes de tomar Svariya. Su médico decidirá si debe ser tratado con este medicamento y si debe permanecer en observación más estrecha.

Si necesita someterse a una operación

- Es muy importante tomar Svariya antes y después de la operación exactamente en los momentos que le haya indicado su médico.
- Si la operación implica la colocación de un catéter o una inyección en la columna vertebral (por ejemplo, para anestesia epidural o espinal o para reducir el dolor):
 - es muy importante que tome Svariya exactamente en los momentos que le haya indicado su médico
 - Informe inmediatamente a su médico si nota entumecimiento o debilidad en las piernas o problemas intestinales o vesicales después de que termine la anestesia, ya que es necesario recibir atención médica urgente.

Niños y adolescentes

Svariya 10 mg comprimidos bucodispersables **no está recomendado para personas menores de 18 años**. No hay suficiente información sobre su uso en niños y adolescentes.

Otros medicamentos y Svariya

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos obtenidos sin receta.

- Si está tomando

- algunos medicamentos para las infecciones fúngicas (por ejemplo, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), a menos que solo se apliquen sobre la piel
- comprimidos de ketoconazol (utilizados para tratar el síndrome de Cushing, cuando el cuerpo produce un exceso de cortisol)
- algunos medicamentos para las infecciones bacterianas (por ejemplo, claritromicina, eritromicina)
- algunos medicamentos antivirales para el VIH/SIDA (por ejemplo, ritonavir)
- otros medicamentos para reducir la coagulación sanguínea (por ejemplo, enoxaparina, clopidogrel o antagonistas de la vitamina K, como warfarina y acenocumarol)
- medicamentos antiinflamatorios y analgésicos (por ejemplo, naproxeno o ácido acetilsalicílico)
- dronedarona, un medicamento para tratar los latidos cardíacos anormales
- algunos medicamentos para tratar la depresión (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS] o inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina [IRSN])

Si alguna de las situaciones anteriores se aplica a su caso, informe a su médico antes de tomar Svarya, ya que el efecto de Svarya puede aumentar. Su médico decidirá si debe ser tratado con este medicamento y si debe permanecer bajo observación más estrecha.

Si su médico considera que usted tiene un mayor riesgo de desarrollar úlceras estomacales o intestinales, también puede utilizar un tratamiento preventivo contra las úlceras.

- Si está tomando
 - algunos medicamentos para el tratamiento de la epilepsia (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital)
 - hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), un producto a base de plantas utilizado para la depresión
 - rifampicina, un antibiótico

Si alguna de las situaciones anteriores se aplica a usted, informe a su médico antes de tomar Svarya, ya que el efecto de Svarya puede verse reducido. Su médico decidirá si debe ser tratado con Svarya y si debe permanecer bajo observación más estrecha.

Embarazo y lactancia

No tome Svarya si está embarazada o en periodo de lactancia. Si existe la posibilidad de que se quede embarazada, utilice un método anticonceptivo fiable mientras esté tomando Svarya. Si se queda embarazada mientras está tomando este medicamento, informe inmediatamente a su médico, quien decidirá cómo debe ser tratada.

Conducción y uso de máquinas

Svarya puede provocar mareos (efecto secundario frecuente) o desmayos (efecto secundario poco frecuente) (véase la sección 4, «Posibles efectos secundarios»). No debe conducir, montar en bicicleta ni utilizar herramientas o máquinas si se ve afectado por estos síntomas.

Svarya contiene macroglicerol hidroxistearato y sodio

El hidroxistearato de macroglicerol puede causar malestar estomacal y diarrea.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto, es decir, es esencialmente «sin sodio».

3. Cómo tomar Svarya

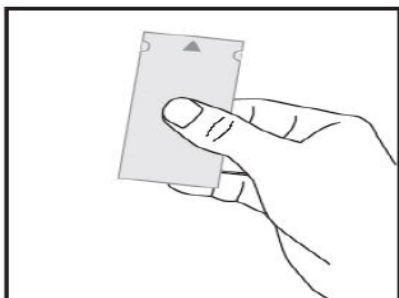
Tome siempre este medicamento exactamente como se lo haya indicado su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene alguna duda.

Las películas bucodispersables de Svariya 10 mg son para uso oral y pueden tomarse con o sin alimentos y también con o sin agua. Deje que la película se desintegre en la boca antes de tragarla con saliva.

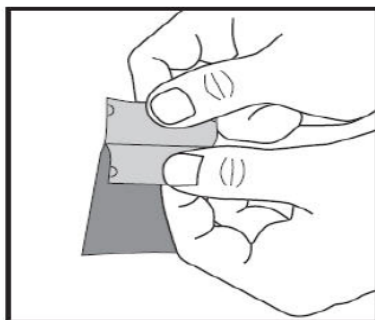
Instrucciones para el manejo de Svariya

Importante: No manipule la película bucodispersable con las manos mojadas.

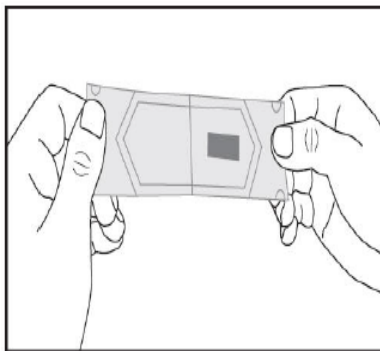
- a) Tome un sobre, localice la marca de flecha en uno de los lados más cortos y sostenga el sobre con este lado hacia arriba.



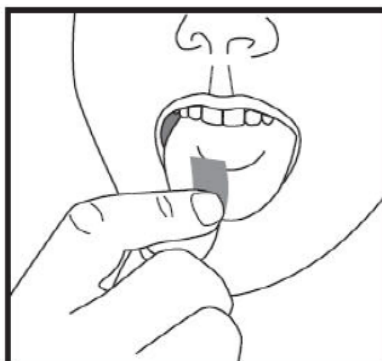
- b) Separe con cuidado ambas partes del sobre por la marca de la flecha. Ahora puede sujetar cada parte entre el pulgar y el índice con una mano para cada parte.



- c) Despegue con cuidado ambas partes del sobre en direcciones opuestas hasta que se separen. La película bucodispersable queda ahora visible y colocada sobre una de las partes separadas del sobre.



- d) Saque la película bucodispersable con los dedos secos del sobre y colóquela en la boca directamente sobre la lengua. Se dispersará rápidamente, por lo que se puede tragar fácilmente.



La película bucodispersable debe colocarse en la boca, sobre la lengua. La boca debe estar vacía y los dedos secos antes de colocar la película bucodispersable sobre la lengua. Debe tomarse inmediatamente después de abrir el sobre.

Cuánto tomar

- Para prevenir la formación de coágulos sanguíneos en las venas después de una operación de prótesis de cadera o rodilla
La dosis recomendada es una película bucodispersable de Svarya 10 mg una vez al día.
- Para tratar coágulos sanguíneos en las venas de las piernas y coágulos sanguíneos en los vasos sanguíneos de los pulmones, y para prevenir la reaparición de coágulos sanguíneos

Después de al menos 6 meses de tratamiento contra los coágulos sanguíneos, la dosis recomendada es una película bucodispersable de 10 mg una vez al día o una película bucodispersable de 20 mg una vez al día. Su médico le ha recetado Svarya 10 mg película bucodispersable una vez al día.

Svarya 10 mg comprimido bucodispersable se puede tomar con o sin alimentos.

Cuándo tomar Svarya

Tome la película bucodispersable todos los días hasta que su médico le indique que deje de hacerlo. Intente tomar la película bucodispersable a la misma hora todos los días para ayudarlo a recordarlo. Su médico decidirá cuánto tiempo debe continuar con el tratamiento.

Para prevenir la formación de coágulos sanguíneos en las venas después de una operación de prótesis de cadera o rodilla:

Tome la primera película bucodispersable entre 6 y 10 horas después de la operación.

Si se ha sometido a una operación importante de cadera, normalmente tomará la película bucodispersable durante 5 semanas.

Si se ha sometido a una operación importante de rodilla, normalmente tomará la película bucodispersable durante 2 semanas.

Si toma más Svarya del que debe

Póngase en contacto con su médico inmediatamente si ha tomado demasiadas películas bucodispersables de Svarya. Tomar demasiado Svarya aumenta el riesgo de hemorragia.

Si olvidó tomar Svarya

Si olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Tome la siguiente película bucodispersable al día siguiente y luego continúe tomando una película bucodispersable una vez al día como de costumbre.

No tome una dosis doble para compensar la lámina bucodispersable olvidada.

Si deja de tomar Svarya

No deje de tomar Svarya sin consultar primero con su médico, ya que Svarya previene el desarrollo de una afección grave.

Si tiene más preguntas sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos secundarios

Como todos los medicamentos, este medicamento puede provocar efectos secundarios, aunque no todas las personas los sufren.

Al igual que otros medicamentos similares para reducir la formación de coágulos sanguíneos, Svarya puede provocar hemorragias que pueden poner en peligro la vida. Una hemorragia excesiva puede provocar una caída repentina de la presión arterial (shock). En algunos casos, la hemorragia puede no ser evidente.

Informe inmediatamente a su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos secundarios:

- **Signos de hemorragia**

- hemorragia en el cerebro o dentro del cráneo (los síntomas pueden incluir dolor de cabeza, debilidad en un lado del cuerpo, vómitos, convulsiones, disminución del nivel de conciencia y rigidez en el cuello. Se trata de una emergencia médica grave. Busque atención médica inmediatamente).
- sangrado prolongado o excesivo
- Debilidad excepcional, cansancio, palidez, mareos, dolor de cabeza, hinchazón inexplicable, dificultad para respirar, dolor en el pecho o angina de pecho.

Su médico puede decidir mantenerlo en observación más estrecha o cambiar el tratamiento.

- **Signos de reacciones cutáneas graves**

- erupción cutánea intensa y extensa, ampollas o lesiones en las mucosas, por ejemplo, en la boca o los ojos (síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica).
- reacción a un medicamento que provoca erupción cutánea, fiebre, inflamación de órganos internos, anomalías sanguíneas y enfermedad sistémica (síndrome DRESS).

La frecuencia de estos efectos secundarios es muy rara (hasta 1 de cada 10 000 personas).

- **Signos de reacciones alérgicas graves**

- Hinchazón de la cara, los labios, la boca, la lengua o la garganta; dificultad para tragar; urticaria y dificultades respiratorias; caída repentina de la presión arterial.

La frecuencia de las reacciones alérgicas graves es muy rara (reacciones anafilácticas, incluido el shock anafiláctico; puede afectar hasta a 1 de cada 10 000 personas) y poco frecuente (angioedema y edema alérgico; puede afectar hasta a 1 de cada 100 personas).

Lista general de posibles efectos secundarios

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- reducción de los glóbulos rojos, lo que puede provocar palidez de la piel y causar debilidad o dificultad para respirar

- sangrado en el estómago o el intestino, sangrado urogenital (incluido sangre en la orina y sangrado menstrual abundante), sangrado nasal, sangrado en las encías
- sangrado en el ojo (incluido sangrado en la parte blanca de los ojos)
- sangrado en los tejidos o en una cavidad del cuerpo (hematoma, moretones)
- tos con sangre
- sangrado de la piel o debajo de la piel
- sangrado después de una operación
- supuración de sangre o líquido de la herida quirúrgica
- hinchazón en las extremidades
- dolor en las extremidades
- alteración de la función renal (puede observarse en las pruebas realizadas por su médico)
- fiebre
- Dolor de estómago, indigestión, náuseas o vómitos, estreñimiento, diarrea
- presión arterial baja (los síntomas pueden ser mareos o desmayos al ponerse de pie)
- disminución de la fuerza y la energía en general (debilidad, cansancio), dolor de cabeza, mareos
- erupción cutánea, picor en la piel
- los análisis de sangre pueden mostrar un aumento de algunas enzimas hepáticas

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- hemorragia en el cerebro o dentro del cráneo (véase más arriba, signos de hemorragia)
- hemorragia en una articulación que causa dolor e hinchazón
- trombocitopenia (número bajo de plaquetas, que son células que ayudan a la coagulación de la sangre)
- reacciones alérgicas, incluidas reacciones alérgicas cutáneas
- alteración de la función hepática (puede observarse en las pruebas realizadas por su médico)
- los análisis de sangre pueden mostrar un aumento de la bilirrubina, de algunas enzimas pancreáticas o hepáticas o del número de plaquetas
- desmayos
- malestar
- aceleración del ritmo cardíaco
- sequedad de boca
- Urticaria

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

- hemorragia en un músculo
- colestasis (disminución del flujo biliar), hepatitis, incluida lesión hepatocelular (inflamación del hígado, incluida lesión hepática)
- coloración amarillenta de la piel y los ojos (ictericia)
- Hinchazón localizada
- acumulación de sangre (hematoma) en la ingle como complicación de la intervención cardíaca en la que se inserta un catéter en la arteria de la pierna (pseudoaneurisma)

Muy raro (puede afectar hasta 1 de cada 10 000 personas)

- acumulación de eosinófilos, un tipo de glóbulos blancos granulocíticos que causan inflamación en los pulmones (neumonía eosinofílica)

Desconocido (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)

- insuficiencia renal tras una hemorragia grave
- Hemorragia en el riñón, a veces con presencia de sangre en la orina, que provoca la incapacidad de los riñones para funcionar correctamente (nefropatía relacionada con anticoagulantes).
- aumento de la presión en los músculos de las piernas o los brazos después de una hemorragia, lo que provoca dolor, hinchazón, alteración de la sensibilidad, entumecimiento o parálisis (síndrome compartimental después de una hemorragia)

Notificación de efectos secundarios

Si experimenta algún efecto secundario, consulte a su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto secundario no mencionado en este prospecto. También puede notificar los efectos secundarios directamente a través del sistema nacional de notificación que figura en [el Apéndice V.](#) Al notificar los efectos secundarios, usted contribuye a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Cómo conservar Svariya

Mantenga este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en cada sobre después de «EXP». La fecha de caducidad se refiere al último día de ese mes.

El producto debe conservarse en su envase original y no requiere condiciones especiales de temperatura para su conservación.

No tire los medicamentos por el desagüe ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo desechar los medicamentos que ya no utiliza. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Qué contiene Svariya

- El principio activo es rivaroxabán
- Los demás componentes son
- celulosa microcristalina, hipromelosa, povidona K30, hidroxistearato de macrogolglicerol, laurilsulfato de sodio, sucralosa, maltodextrina, óxido de hierro rojo, aroma de menta, citrato de trietilo y glicerol.

Aspecto de Svariya y contenido del envase

Svariya 10 mg películas bucodispersables son películas finas de color rojo claro, de forma rectangular, que se disuelven en la boca.

Cada película bucodispersable se presenta en un envase laminado de 4 capas (es decir, papel/PET/Alu/PE).

Tamaño del envase

10 películas bucodispersables

30 películas bucodispersables

Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización y fabricante

Titular de la autorización de comercialización

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,

número 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
España

Fabricante

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Austria

Para cualquier información sobre este medicamento, póngase en contacto con el representante local del titular de la autorización de comercialización:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / EL / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX /
MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK /

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

Este prospecto se revisó por última vez en {09/2025}.

En el sitio web de la Agencia Europea de Medicamentos se puede encontrar información detallada sobre este medicamento: <http://www.ema.europa.eu>

Prospecto: Información para el usuario

Svariya 15 mg película bucodispersable

Svariya 20 mg película bucodispersable

rivaroxabán

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, ya que contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Es posible que tenga que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solo a usted. No se lo dé a otras personas. Podría perjudicarles, aunque sus síntomas sean los mismos que los suyos.
- Si experimenta algún efecto secundario, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero. Esto incluye cualquier posible efecto secundario no mencionado en este prospecto. Véase la sección 4.

Qué contiene este prospecto

1. Qué es Svariya y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar Svariya
3. Cómo tomar Svariya
4. Posibles efectos secundarios
5. Cómo conservar Svariya
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Svariya y para qué se utiliza

Svariya contiene el principio activo rivaroxabán.

Svariya se utiliza en adultos para:

- prevenir la formación de coágulos sanguíneos en el cerebro (ictus) y otros vasos sanguíneos del cuerpo si padece una forma de ritmo cardíaco irregular denominada fibrilación auricular no valvular.
- tratar coágulos sanguíneos en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda) y en los vasos sanguíneos de los pulmones (embolia pulmonar), y para prevenir la reaparición de coágulos sanguíneos en los vasos sanguíneos de las piernas y/o los pulmones.

Svariya se utiliza en niños y adolescentes menores de 18 años y con un peso corporal de 30 kg o más para:

- tratar coágulos sanguíneos y prevenir la reaparición de coágulos sanguíneos en las venas o en los vasos sanguíneos de los pulmones, tras un tratamiento inicial de al menos 5 días con medicamentos inyectables utilizados para tratar los coágulos sanguíneos.

Svariya pertenece a un grupo de medicamentos llamados agentes antitrombóticos. Actúa bloqueando un factor de coagulación de la sangre (factor Xa) y reduciendo así la tendencia de la sangre a formar coágulos.

2. Lo que debe saber antes de tomar Svariya

No tome Svariya

- si es alérgico al rivaroxabán o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (enumerados en la sección 6)
- si tiene una hemorragia excesiva

- si padece una enfermedad o afección en un órgano del cuerpo que aumente el riesgo de hemorragia grave (por ejemplo, úlcera de estómago, lesión o hemorragia cerebral, cirugía reciente de cerebro u ojos)
- si está tomando medicamentos para prevenir la coagulación de la sangre (por ejemplo, warfarina, dabigatrán, apixabán o heparina), excepto cuando cambie de tratamiento anticoagulante o mientras reciba heparina a través de una vía venosa o arterial para mantenerla abierta
- si padece una enfermedad hepática que aumenta el riesgo de hemorragia
- si está embarazada o en periodo de lactancia

No tome Svarya e informe a su médico si alguna de estas situaciones le es aplicable.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Svarya.

Tenga especial cuidado con Svarya

- si tiene un mayor riesgo de hemorragia, como podría ser el caso en situaciones tales como:
 - enfermedad renal grave en adultos y enfermedad renal moderada o grave en niños y adolescentes, ya que su función renal puede afectar a la cantidad de medicamento que actúa en su organismo
 - si está tomando otros medicamentos para prevenir la coagulación de la sangre (por ejemplo, warfarina, dabigatrán, apixabán o heparina), cuando cambie de tratamiento anticoagulante o mientras reciba heparina a través de una vía venosa o arterial para mantenerla abierta (consulte la sección «Otros medicamentos y Svarya»)
 - trastornos hemorrágicos
 - hipertensión arterial muy elevada, no controlada con tratamiento médico
 - enfermedades del estómago o del intestino que puedan provocar hemorragias, por ejemplo, inflamación de los intestinos o del estómago, o inflamación del esófago (garganta), por ejemplo, debido a la enfermedad por reflujo gastroesofágico (enfermedad en la que el ácido del estómago sube al esófago) o tumores localizados en el estómago, los intestinos, el tracto genital o el tracto urinario
 - un problema en los vasos sanguíneos de la parte posterior de los ojos (retinopatía)
 - una enfermedad pulmonar en la que los bronquios se ensanchan y se llenan de pus (bronquiectasia), o sangrado previo del pulmón
- si tiene una válvula cardíaca protésica
- si sabe que padece una enfermedad llamada síndrome antifosfolípido (un trastorno del sistema inmunitario que aumenta el riesgo de coágulos sanguíneos), informe a su médico, quien decidirá si es necesario cambiar el tratamiento.
- si su médico determina que su presión arterial es inestable o si se ha planificado otro tratamiento o procedimiento quirúrgico para eliminar el coágulo de sangre de sus pulmones

Si alguna de las situaciones anteriores se aplica a su caso, informe a su médico antes de tomar Svarya. Su médico decidirá si debe ser tratado con este medicamento y si debe permanecer en observación más estrecha.

Si necesita someterse a una operación

- es muy importante que tome Svarya antes y después de la operación exactamente en los momentos que le haya indicado su médico.
- Si la operación implica la colocación de un catéter o una inyección en la columna vertebral (por ejemplo, para anestesia epidural o espinal o para aliviar el dolor):
 - es muy importante que tome Svarya antes y después de la inyección o la retirada del catéter exactamente en los momentos que le haya indicado su médico

- informe inmediatamente a su médico si nota entumecimiento o debilidad en las piernas o problemas intestinales o vesicales después de que termine la anestesia, ya que es necesario recibir atención médica urgente.

Niños y adolescentes

Svariya Orodispersible film **no** está **recomendado para niños con un peso corporal inferior a 30 kg.**

No hay suficiente información sobre el uso de Svariya en niños y adolescentes en las indicaciones para adultos.

Otros medicamentos y Svariya

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos obtenidos sin receta.

- Si está tomando
 - algunos medicamentos para las infecciones fúngicas (por ejemplo, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), a menos que solo se apliquen sobre la piel
 - comprimidos de ketoconazol (utilizados para tratar el síndrome de Cushing, cuando el cuerpo produce un exceso de cortisol)
 - algunos medicamentos para las infecciones bacterianas (por ejemplo, claritromicina, eritromicina)
 - algunos medicamentos antivirales para el VIH/SIDA (por ejemplo, ritonavir)
 - otros medicamentos para reducir la coagulación sanguínea (por ejemplo, enoxaparina, clopidogrel o antagonistas de la vitamina K, como warfarina y acenocumarol)
 - medicamentos antiinflamatorios y analgésicos (por ejemplo, naproxeno o ácido acetilsalicílico)
 - dronedarona, un medicamento para tratar los latidos cardíacos anormales
 - algunos medicamentos para tratar la depresión (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS] o inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina [IRSN])

Si alguna de las situaciones anteriores se aplica a su caso, informe a su médico antes de tomar Svariya, ya que el efecto de Svariya puede aumentar. Su médico decidirá si debe ser tratado con este medicamento y si debe permanecer bajo observación más estrecha.

Si su médico considera que usted tiene un mayor riesgo de desarrollar úlceras estomacales o intestinales, también puede utilizar un tratamiento preventivo contra las úlceras.

- Si está tomando
 - algunos medicamentos para el tratamiento de la epilepsia (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital)
 - hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), un producto a base de plantas utilizado para la depresión
 - rifampicina, un antibiótico

Si alguna de las situaciones anteriores se aplica a usted, informe a su médico antes de tomar Svariya, ya que el efecto de Svariya puede verse reducido. Su médico decidirá si debe ser tratado con Svariya y si debe permanecer bajo observación más estrecha.

Embarazo y lactancia

No tome Svariya si está embarazada o en periodo de lactancia. Si existe la posibilidad de que se quede embarazada, utilice un método anticonceptivo fiable mientras esté tomando Svariya. Si se queda embarazada mientras está tomando este medicamento, informe inmediatamente a su médico, quien decidirá cómo debe ser tratada.

Conducción y uso de máquinas

Svariya puede provocar mareos (efecto secundario frecuente) o desmayos (efecto secundario poco frecuente) (véase la sección 4, «Posibles efectos secundarios»). No debe conducir, montar en bicicleta ni utilizar herramientas o máquinas si se ve afectado por estos síntomas.

Svariya contiene macroglicerol hidroxistearato y sodio

El hidroxistearato de macroglicerol puede provocar malestar estomacal y diarrea. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por película bucodispersable, es decir, es esencialmente «sin sodio».

3. Cómo tomar Svariya

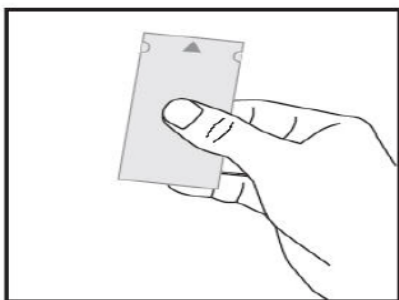
Tome siempre este medicamento exactamente como le ha indicado su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene alguna duda.

Las películas bucodispersables de Svariya 15 mg y 20 mg son para uso oral y deben tomarse con alimentos y con o sin agua. Deje que la película se desintegre en la boca antes de tragarla con saliva.

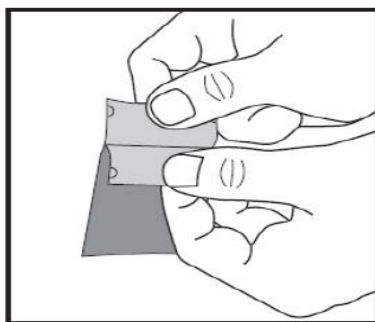
Instrucciones para la manipulación de Svariya

Importante: No manipule la película bucodispersable con las manos mojadas.

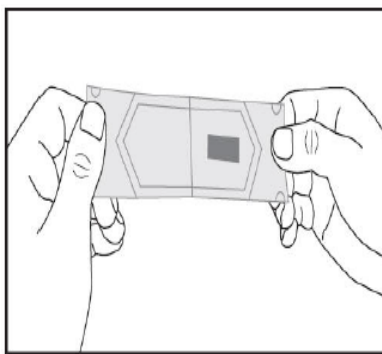
- a) Tome un sobre, localice la marca de flecha en uno de los lados más cortos y sostenga el sobre con este lado hacia arriba.



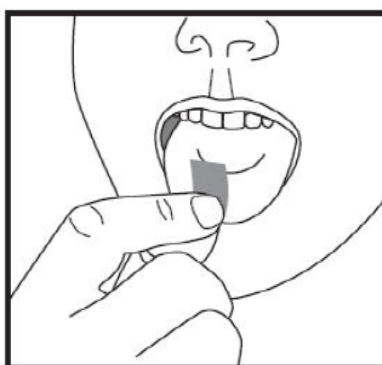
- b) Separe con cuidado ambas partes del sobre por la marca de la flecha. Ahora puede sujetar cada parte entre el pulgar y el índice con una mano para cada parte.



- c) Despegue con cuidado ambas partes del sobre en direcciones opuestas hasta que se separen. La película bucodispersable queda ahora visible y colocada sobre una de las partes separadas del sobre.



- d) Saque la película bucodispersable con los dedos secos del sobre y colóquela en la boca directamente sobre la lengua. Se dispersará rápidamente, por lo que se puede tragar fácilmente.



La película bucodispersable debe colocarse en la boca, sobre la lengua. La boca debe estar vacía y los dedos secos antes de colocar la película bucodispersable sobre la lengua. Debe tomarse inmediatamente después de abrir el sobre.

Cuánto tomar

Adultos

- Para prevenir coágulos sanguíneos en el cerebro (ictus) y otros vasos sanguíneos del cuerpo La dosis recomendada es una película bucodispersable de Svarya 20 mg una vez al día. Si tiene problemas renales, la dosis puede reducirse a una película bucodispersable de Svarya 15 mg una vez al día.
- Si necesita someterse a una intervención para tratar la obstrucción de los vasos sanguíneos del corazón (denominada intervención coronaria percutánea, o ICP, con inserción de un stent), hay pruebas limitadas para reducir la dosis a una película bucodispersable de Svarya 15 mg una vez al día (o a una película bucodispersable de Svarya 10 mg una vez al día en caso de que sus riñones no funcionen correctamente), además de un medicamento antiplaquetario como el clopidogrel.
- Para tratar coágulos sanguíneos en las venas de las piernas y coágulos sanguíneos en los vasos sanguíneos de los pulmones, y para prevenir la reaparición de coágulos sanguíneos La dosis recomendada es una película bucodispersable de Svarya 15 mg dos veces al día durante las primeras 3 semanas. Para el tratamiento después de 3 semanas, la dosis recomendada es una película bucodispersable de Svarya 20 mg una vez al día. Después de al menos 6 meses de tratamiento contra los coágulos sanguíneos, su médico puede decidir continuar el tratamiento con una lámina bucodispersable de 10 mg una vez al día o una lámina bucodispersable de 20 mg una vez al día.

Si tiene problemas renales y toma una película bucodispersable de Svarya 20 mg una vez al día, su médico puede decidir reducir la dosis para el tratamiento después de 3 semanas a una película bucodispersable de Svarya 15 mg una vez al día si el riesgo de hemorragia es mayor que el riesgo de tener otro coágulo sanguíneo.

Niños y adolescentes

La dosis de Svarya depende del peso corporal y la calculará el médico.

- La dosis recomendada para niños y adolescentes con un **peso corporal entre 30 kg y menos de 50 kg** es una **película bucodispersable de Svarya 15 mg** una vez al día.
- La dosis recomendada para niños y adolescentes con un **peso corporal de 50 kg o más** es una **película bucodispersable de Svarya 20 mg** una vez al día.

Tome cada dosis de Svarya con una bebida (por ejemplo, agua o zumo) durante una comida. Tome las películas bucodispersables todos los días aproximadamente a la misma hora. Considere la posibilidad de poner una alarma para recordarlo.

Para padres o cuidadores: observen al niño para asegurarse de que toma la dosis completa.

Dado que la dosis de Svarya se basa en el peso corporal, es importante acudir a las visitas médicas programadas, ya que puede ser necesario ajustar la dosis a medida que cambia el peso.

Nunca ajuste la dosis de Svarya por su cuenta. El médico ajustará la dosis si es necesario.

No parta la película bucodispersable para intentar administrar una fracción de la dosis. Si se requiere una dosis más baja, utilice la presentación alternativa de rivaroxabán (gránulos para suspensión oral).

Si escupe la dosis o vomita

- menos de 30 minutos después de haber tomado Svarya, tome una nueva dosis.
- más de 30 minutos después de haber tomado Svarya, no tome una nueva dosis. En este caso, tome la siguiente dosis de Svarya a la hora habitual.

Póngase en contacto con el médico si vomita repetidamente la dosis después de tomar Svarya.

Cuándo tomar Svarya

Tome la(s) película(s) bucodispersable(s) todos los días hasta que su médico le indique que deje de hacerlo.

Intente tomar la(s) película(s) bucodispersable(s) a la misma hora todos los días para ayudarle a recordarlo.

Su médico decidirá cuánto tiempo debe continuar con el tratamiento.

Para prevenir coágulos sanguíneos en el cerebro (ictus) y otros vasos sanguíneos del cuerpo:

Si es necesario restablecer el ritmo cardíaco normal mediante un procedimiento denominado cardioversión, tome Svarya en los momentos que le indique su médico.

Si olvida tomar Svarya

Adultos, niños y adolescentes:

Si está tomando una película bucodispersable de 20 mg o una película bucodispersable de 15 mg una vez al día y se ha saltado una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. No tome más de una película bucodispersable en un solo día para compensar la dosis olvidada. Tome la siguiente película bucodispersable al día siguiente y luego continúe tomando una película bucodispersable una vez al día.

Adultos:

Si está tomando una película bucodispersable de 15 mg dos veces al día y ha olvidado una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. No tome más de dos comprimidos bucodispersables de 15 mg en un solo día. Si olvida tomar una dosis, puede tomar dos comprimidos bucodispersables de 15 mg al

mismo tiempo para obtener un total de dos comprimidos bucodispersables (30 mg) en un día. Al día siguiente, debe seguir tomando un comprimido bucodispersable de 15 mg dos veces al día.

Si toma más Svarya del que debe

Póngase en contacto con su médico inmediatamente si ha tomado demasiadas láminas bucodispersables de Svarya. Tomar demasiado Svarya aumenta el riesgo de hemorragia.

Si deja de tomar Svarya

No deje de tomar Svarya sin consultar primero con su médico, ya que Svarya trata y previene afecciones graves.

Si tiene más preguntas sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos secundarios

Como todos los medicamentos, este medicamento puede provocar efectos secundarios, aunque no todas las personas los sufren.

Al igual que otros medicamentos similares para reducir la formación de coágulos sanguíneos, Svarya puede provocar hemorragias que pueden poner en peligro la vida. Una hemorragia excesiva puede provocar una caída repentina de la presión arterial (shock). En algunos casos, la hemorragia puede no ser evidente.

Informe inmediatamente a su médico si usted o el niño experimentan alguno de los siguientes efectos secundarios:

- **Signos de hemorragia**

- hemorragia en el cerebro o dentro del cráneo (los síntomas pueden incluir dolor de cabeza, debilidad en un lado del cuerpo, vómitos, convulsiones, disminución del nivel de conciencia y rigidez en el cuello. Se trata de una emergencia médica grave. Busque atención médica inmediatamente).
- sangrado prolongado o excesivo
- Debilidad excepcional, cansancio, palidez, mareos, dolor de cabeza, hinchazón inexplicable, dificultad para respirar, dolor en el pecho o angina de pecho.

Su médico puede decidir mantenerlo en observación más estrecha o cambiar el tratamiento.

- **Signos de reacciones cutáneas graves**

- erupción cutánea intensa y extensa, ampollas o lesiones en las mucosas, por ejemplo, en la boca o los ojos (síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica).
- reacción a un medicamento que provoca erupción cutánea, fiebre, inflamación de órganos internos, anomalías sanguíneas y enfermedad sistémica (síndrome DRESS).

La frecuencia de estos efectos secundarios es muy rara (hasta 1 de cada 10 000 personas).

- **Signos de reacciones alérgicas graves**

- Hinchazón de la cara, los labios, la boca, la lengua o la garganta; dificultad para tragar; urticaria y dificultades respiratorias; caída repentina de la presión arterial.

La frecuencia de las reacciones alérgicas graves es muy rara (reacciones anafilácticas, incluido el shock anafiláctico; puede afectar hasta a 1 de cada 10 000 personas) y poco frecuente (angioedema y edema alérgico; puede afectar hasta a 1 de cada 100 personas).

Lista general de posibles efectos secundarios observados en adultos, niños y adolescentes

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- reducción de los glóbulos rojos, lo que puede provocar palidez de la piel y causar debilidad o dificultad para respirar
- sangrado en el estómago o el intestino, sangrado urogenital (incluido sangre en la orina y sangrado menstrual abundante), sangrado nasal, sangrado en las encías
- sangrado en el ojo (incluido sangrado en la parte blanca de los ojos)
- sangrado en los tejidos o en una cavidad del cuerpo (hematoma, moretones)
- tos con sangre
- sangrado de la piel o debajo de la piel
- sangrado después de una operación
- supuración de sangre o líquido de la herida quirúrgica
- hinchazón en las extremidades
- dolor en las extremidades
- alteración de la función renal (puede observarse en las pruebas realizadas por su médico)
- fiebre
- Dolor de estómago, indigestión, náuseas o vómitos, estreñimiento, diarrea
- presión arterial baja (los síntomas pueden ser mareos o desmayos al ponerse de pie)
- disminución de la fuerza y la energía en general (debilidad, cansancio), dolor de cabeza, mareos
- erupción cutánea, picor en la piel
- los análisis de sangre pueden mostrar un aumento de algunas enzimas hepáticas

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- hemorragia en el cerebro o dentro del cráneo (véase más arriba, signos de hemorragia)
- hemorragia en una articulación que causa dolor e hinchazón
- trombocitopenia (número bajo de plaquetas, que son células que ayudan a la coagulación de la sangre)
- reacciones alérgicas, incluidas reacciones alérgicas cutáneas
- alteración de la función hepática (puede observarse en las pruebas realizadas por su médico)
- los análisis de sangre pueden mostrar un aumento de la bilirrubina, de algunas enzimas pancreáticas o hepáticas o del número de plaquetas
- desmayos
- malestar
- aceleración del ritmo cardíaco
- sequedad de boca
- Urticaria

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 1000 personas)

- hemorragia en un músculo
- colestasis (disminución del flujo biliar), hepatitis, incluida lesión hepatocelular (inflamación del hígado, incluida lesión hepática)
- coloración amarillenta de la piel y los ojos (ictericia)
- Hinchazón localizada
- acumulación de sangre (hematoma) en la ingle como complicación de la intervención cardíaca en la que se inserta un catéter en la arteria de la pierna (pseudoaneurisma)

Muy raro (puede afectar hasta 1 de cada 10 000 personas)

- acumulación de eosinófilos, un tipo de glóbulos blancos granulocíticos que causan inflamación en los pulmones (neumonía eosinofílica)

Desconocido (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)

- insuficiencia renal tras una hemorragia grave
- hemorragia en el riñón, a veces con presencia de sangre en la orina, que provoca la incapacidad de los riñones para funcionar correctamente (nefropatía relacionada con anticoagulantes)

- aumento de la presión en los músculos de las piernas o los brazos después de una hemorragia, lo que provoca dolor, hinchazón, alteración de la sensibilidad, entumecimiento o parálisis (síndrome compartimental después de una hemorragia)

Efectos secundarios en niños y adolescentes

En general, los efectos secundarios observados en niños y adolescentes tratados con Svarya fueron similares en cuanto a su tipo a los observados en adultos y fueron principalmente de gravedad leve a moderada.

Efectos secundarios observados con mayor frecuencia en niños y adolescentes:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Dolor de cabeza
- fiebre
- sangrado nasal
- vómitos

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- aumento del ritmo cardíaco
- los análisis de sangre pueden mostrar un aumento de la bilirrubina (pigmento biliar)
- trombocitopenia (número bajo de plaquetas, que son células que ayudan a la coagulación de la sangre)
- sangrado menstrual abundante

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- los análisis de sangre pueden mostrar un aumento de una subcategoría de bilirrubina (bilirrubina directa, pigmento biliar)

Notificación de efectos adversos

Si experimenta algún efecto secundario, consulte a su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto secundario no mencionado en este prospecto. También puede notificar los efectos secundarios directamente a través del sistema nacional de notificación que figura en [el Apéndice V.](#) Al notificar los efectos secundarios, usted contribuye a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Cómo conservar Svarya

Mantenga este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en cada sobre EXP. La fecha de caducidad se refiere al último día de ese mes.

El producto debe conservarse en su envase original y no requiere condiciones especiales de temperatura para su conservación.

No tire los medicamentos por el desagüe ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo desechar los medicamentos que ya no utiliza. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Qué contiene Svarya

- El principio activo es rivaroxabán
- Los demás componentes son
- celulosa microcristalina, hipromelosa, povidona K30, hidroxistearato de macrogolglicerol, laurilsulfato de sodio, sucralosa, maltodextrina, óxido de hierro rojo, aroma de menta, citrato de trietilo y glicerol.

Aspecto de Svarya y contenido del envase

Svarya 15 mg y 20 mg, película bucodispersable, es un medicamento película fina de color rojo claro, de forma rectangular, que se disuelve en la boca.

Cada película bucodispersable se presenta en un envase laminado de 4 capas (es decir, papel/PET/Alu/PE).

Tamaño del envase

10 películas bucodispersables

30 películas bucodispersables

Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización y fabricante

Titular de la autorización de comercialización

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
número 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
España

Fabricante

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Austria

Para cualquier información sobre este medicamento, póngase en contacto con el representante local del titular de la autorización de comercialización:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / EL / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX /
MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK /

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

Este prospecto se revisó por última vez en {09/2025}.

En el sitio web de la Agencia Europea de Medicamentos se puede encontrar información detallada sobre este medicamento: <http://www.ema.europa.eu>

