

PROYECTO DE PROSPECTO

RIBEX® 10 mg
RIBEX® 15 mg
RIBEX® 20 mg
RIVAROXABAN

Comprimido Recubierto
Industria Argentina
Venta Bajo Receta

Este medicamento contiene lactosa
Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, p. ej. galactosemia, insuficiencia de lactasa de lapp o de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

RIBEX® 10 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio activo: Rivaroxabán 10 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina (Tipo 200), lactosa monohidrato (malla 200), laurilsulfato de sodio, hipromelosa 2910/5, croscarmelosa sódica, poloxamero 188, estearato de magnesio vegetal, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio, agua purificada.

RIBEX® 15 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio activo: Rivaroxabán 15 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina (Tipo 102), lactosa monohidrato (malla 200), laurilsulfato de sodio, hipromelosa 2910/5, croscarmelosa sódica, poloxamero 188, estearato de magnesio vegetal, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio, agua purificada.

RIBEX® 20 mg

Principio activo: Rivaroxabán 20 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina (Tipo 102), lactosa monohidrato (malla 200), laurilsulfato de sodio, hipromelosa 2910/5, croscarmelosa sódica, poloxamero 188, estearato de magnesio vegetal, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio, agua purificada.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

Adultos

RIBEX® 10 mg esta indicado en la Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos. (Ver Advertencias y precauciones en información sobre pacientes con EP hemodinámicamente inestables.)

Población Pediátrica

RIBEX® 10 mg comprimidos no está recomendado en menores de 18 años. No se dispone de suficiente información sobre su uso en niños y adolescentes.

Adultos

RIBEX® 15 y 20 mg está indicado para la Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como, por ejemplo, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad \geq 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos.

RIBEX® 15 y 20 mg está indicada en el Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos. (Ver en sección Advertencias y precauciones en información sobre pacientes con EP hemodinámicamente inestables.)

Población Pediátrica

RIBEX® 15 y 20 mg está indicado para el tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y prevención de las recurrencias del TEV en niños y adolescentes menores de 18 años con un peso de entre 30 kg y 50 kg para **RIBEX® 15** y con un peso superior a 50kg para **RIBEX® 20** después de al menos 5 días de tratamiento inicial con anticoagulación parenteral.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Y PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

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

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Efectos farmacodinámicos

En los seres humanos se ha observado una inhibición de la actividad del factor Xa dosis-dependiente. Rivaroxabán modifica el tiempo de protrombina (TP) de forma dosis-dependiente con una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas (el valor de r es igual a 0,98) si se emplea Neoplastin para el análisis. Otros reactivos proporcionarían unos resultados diferentes. La lectura del TP debe hacerse en segundos, porque el INR sólo se ha calibrado y validado en el caso de los cumarínicos y no puede utilizarse con ningún otro anticoagulante.

En pacientes que recibieron Rivaroxabán para el tratamiento de la TVP y EP, y para la prevención de sus recurrencias, los percentiles 5/95 del TP (Neoplastin) de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido (es decir, en el momento del efecto máximo) variaron de 17 a 32 seg. en el caso de Rivaroxabán 15 mg dos veces al día, y de 15 a 30 seg. en el caso de Rivaroxabán 20 mg una vez al día. En el momento de la concentración valle (8 - 16 h después de la toma del comprimido) los percentiles 5/95 para la dosis de 15 mg dos veces al día variaron de 14 a 24 seg. y para la dosis de 20 mg una vez al día (18 - 30 h después de la toma del comprimido) variaron de 13 a 20 seg.

En pacientes con fibrilación auricular no valvular que recibieron Rivaroxabán para la prevención del ictus y de la embolia sistémica, en el momento del efecto máximo (1 a 4 h después de la toma del comprimido) los percentiles 5/95 del TP (Neoplastin) variaron de 14 a 40 seg. en los pacientes tratados con 20 mg una vez al día, y de 10 a 50 seg. en los pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con 15 mg una vez al día. En el momento de la concentración valle (16 - 36 h de la toma del comprimido) los percentiles 5/95 para los pacientes tratados con la dosis de 20 mg una vez al día variaron de 12 a 26 seg. y para los pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con la dosis de 15 mg una vez al día variaron de 12 a 26 seg.

En un estudio de farmacología clínica en la reversión de la acción farmacodinámica de Rivaroxabán en adultos sanos (n=22), se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 UI/kg) de dos tipos diferentes de CCP, un CCP de 3 factores (factores II, IX y X) y un CCP de 4 factores (factores II, VII, IX y X). El CCP de 3 factores redujo los valores medios del TP (Neoplastina) en aproximadamente 1,0 segundos a los 30 minutos, en comparación con reducciones de, aproximadamente, 3,5 segundos observadas con el CCP de 4 factores. En cambio, el CCP de 3 factores tuvo un efecto global mayor y más rápido en la reversión de los cambios en la generación de trombina endógena que el CCP de 4 factores (ver sección Sobredosificación).

El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el HepTest también están prolongados de forma dosis-dependiente; sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico de Rivaroxabán. No es necesario monitorizar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento con Rivaroxabán en la práctica clínica. Sin embargo, si está indicado clínicamente, se pueden medir los niveles de Rivaroxabán mediante ensayos cuantitativos calibrados para la actividad anti-factor Xa (ver sección Propiedades Farmacocinéticas).

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

Rivaroxabán se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (C_{max}) de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido.

La absorción oral de Rivaroxabán es casi completa y su biodisponibilidad oral es elevada (80% al 100%) en el caso de la dosis del comprimido de 10 mg, independientemente de las condiciones de ayuno o alimentación. La ingesta de alimentos con Rivaroxabán (a la dosis de 10 mg) no afecta al AUC ni a la C_{max} .

Debido a la disminución de la absorción, se determinó una biodisponibilidad del 66% con el comprimido de 20 mg en condiciones de ayuno. Cuando los comprimidos de Rivaroxabán 20 mg se tomaron junto con alimentos, se observaron aumentos del AUC media del 39% en comparación con la toma de comprimidos en condiciones de ayuno, lo que indica una absorción casi completa y una biodisponibilidad oral elevada. Rivaroxabán 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos (ver sección Posología).

Rivaroxabán presenta una farmacocinética lineal hasta aproximadamente 15 mg administrados una vez al día en ayunas. En condiciones de alimentación reciente, Rivaroxabán en comprimidos de 10 mg, 15 mg y 20 mg demostró proporcionalidad con la dosis. A dosis más altas, Rivaroxabán muestra una disolución limitada, con una reducción de la biodisponibilidad y de la tasa de absorción al aumentar la dosis. Este efecto es más marcado en ayunas que después de la ingesta de alimentos.

La variabilidad de la farmacocinética de Rivaroxabán es moderada; con una variabilidad interindividual (CV%) entre el 30% y el 40% excepto el día de la intervención quirúrgica y el siguiente día, cuando la variabilidad de la exposición es alta (70%).

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

La biodisponibilidad (AUC y C_{max}) fue comparable para Rivaroxabán 20 mg, administrado por vía oral como comprimido triturado y mezclado con puré de manzana o diluido con agua, administrado a través de una sonda gástrica y seguido de una comida líquida, en comparación con el comprimido entero. Dado el perfil farmacocinético predecible, proporcional a la dosis de Rivaroxabán, los resultados de biodisponibilidad de este estudio son probablemente aplicables a dosis más bajas de Rivaroxabán.

Distribución

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

Biotransformación y eliminación

De la dosis administrada de Rivaroxabán se metabolizan aproximadamente 2/3; después, la mitad se elimina por vía renal y la otra mitad por vía fecal. El 1/3 restante de la dosis administrada se excreta directamente por vía renal como principio activo no modificado en la orina, principalmente mediante secreción renal activa.

Rivaroxabán se metaboliza mediante el CYP3A4, el CYP2J2 y mecanismos independientes del CYP. Las principales vías de biotransformación son la degradación oxidativa de la porción de morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida. Según investigaciones *in vitro*, Rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glucoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama). Rivaroxabán en

forma inalterada es el compuesto más abundante en el plasma humano sin presencia de metabolitos mayores o metabolitos activos circulantes. Con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 10 l/h, Rivaroxabán puede clasificarse como una sustancia de bajo aclaramiento.

Después de la administración por vía intravenosa de una dosis de 1 mg, la semivida de eliminación es de aproximadamente 4,5 horas. Después de la administración por vía oral, la eliminación se ve limitada por la tasa de absorción. En personas jóvenes, la eliminación de Rivaroxabán del plasma se produce con una semivida de eliminación de 5 a 9 horas y en personas de edad avanzada, con una semivida de eliminación de 11 a 13 horas.

Poblaciones especiales

Sexo

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

Pacientes de edad avanzada

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

Peso corporal

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

Origen étnico

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

Insuficiencia hepática

Los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A), sólo presentaron cambios menores en la farmacocinética de Rivaroxabán (aumento medio del AUC de 1,2 veces), lo que fue casi comparable al grupo control de voluntarios sanos. En los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el AUC media de Rivaroxabán estuvo aumentada significativamente en 2,3 veces, en comparación con los voluntarios sanos. El AUC parcial aumentó 2,6 veces. Estos pacientes también mostraron una disminución de la eliminación renal de Rivaroxabán, similar a los pacientes con insuficiencia renal moderada. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave. La inhibición de la actividad del factor Xa se incrementó en un factor de 2,6 en los pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con los voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP se incrementó en un factor de 2,1. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada fueron más sensibles a Rivaroxabán, lo que produjo una relación farmacocinética / farmacodinámica más pronunciada entre la concentración y el TP.

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

Insuficiencia renal

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

aumentó en factores de 1,3, 2,2 y 2,4, respectivamente. No hay datos en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

Debido a la elevada fijación a proteínas plasmáticas, no se espera que Rivaroxabán sea dializable. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min. Rivaroxabán debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min (ver sección Advertencias y precauciones).

Datos farmacocinéticos en pacientes

En los pacientes que recibieron Rivaroxabán 20 mg una vez al día para el tratamiento de la TVP aguda, la concentración media geométrica (intervalo de predicción del 90%) a las 2 - 4 h y a las 24 h aproximadamente después de la dosis (lo que representa aproximadamente las concentraciones máxima y mínima durante el intervalo entre dosis) fue de 215 (22 - 535) y de 32 (6 - 239) µg/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 PD (inhibición del factor Xa, tiempo de protrombina (TP), TTPa, Heptest) después de la administración de un amplio rango de dosis (de 5 a 30 mg dos veces al día). La relación entre la concentración de Rivaroxabán y la actividad del factor Xa se describió de manera óptima por un modelo E_{max} . En el caso del TP, por lo general, el modelo de intersección lineal describió mejor los datos. Dependiendo de los diferentes reactivos usados en el TP, la pendiente varió considerablemente. Con Neoplastin PT, el TP basal fue de aproximadamente 13 seg. y la pendiente fue de alrededor de 3 a 4 seg/(100 µg/l). Los resultados de los análisis de la relación PK/PD en las fases II y III fueron consistentes con los datos establecidos en los sujetos sanos. En pacientes, los valores iniciales del factor Xa y del TP se vieron afectados por la intervención quirúrgica y dieron como resultado una diferencia en la pendiente de concentración-TP entre el día después de la intervención y el estado de equilibrio.

Población pediátrica

Para Rivaroxabán 10mg no se ha establecido la seguridad y eficacia para la indicación de la prevención primaria del TEV en niños y adolescentes hasta los 18 años.

Para Rivaroxabán 15mg y Rivaroxabán 20mg no se ha establecido la seguridad y eficacia para la indicación de prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular en niños y adolescentes hasta los 18 años.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad con dosis únicas, fototoxicidad, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad juvenil.

Los efectos observados en los estudios con dosis repetidas se debieron principalmente a la actividad farmacodinámica incrementada de Rivaroxabán. En ratas se observó un aumento de las concentraciones plasmáticas de IgG e IgA a niveles de exposición clínicamente relevantes.

No se observó ningún efecto sobre la fertilidad en las ratas macho o hembra. Los estudios en animales han demostrado una toxicidad reproductiva relacionada con el modo de acción farmacológica de Rivaroxabán (p. ej. complicaciones hemorrágicas). A concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes se observó toxicidad embrifetal (pérdida después de la implantación, retraso o adelanto de la osificación, varias manchas hepáticas de color claro) y un aumento de la incidencia de malformaciones frecuentes, así como cambios placentarios. En el estudio pre y postnatal en ratas, se observó una disminución de la viabilidad de las crías a dosis que fueron tóxicas para las madres.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología RIBEX® 10 mg

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

La dosis recomendada es de 10 mg de Rivaroxabán, tomado una vez al día. La dosis inicial debe tomarse entre 6 y 10 horas después de la intervención quirúrgica, siempre que se haya establecido la hemostasia.

La duración del tratamiento depende del riesgo individual del paciente de presentar tromboembolismo venoso, que es determinado por el tipo de cirugía ortopédica.

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

Si se olvida una dosis, el paciente debe tomar Rivaroxabán inmediatamente y seguir al día siguiente con la toma una vez al día, como antes.

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

Forma de administración

Adultos

RIBEX® 10 se administra por vía oral.

Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos (ver propiedades farmacocinéticas).

Para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, el comprimido de **RIBEX® 10** puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral. El comprimido triturado también se puede administrar a través de sonda gástrica.

Posología RIBEX® 15 y 20 mg

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en adultos

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

El tratamiento con Rivaroxabán debe continuarse a largo plazo siempre que el beneficio de la prevención del ictus y de la embolia sistémica sea superior al riesgo de hemorragia (ver sección Advertencias y precauciones).

Si se olvida una dosis, el paciente debe tomar inmediatamente la dosis y seguir al día siguiente con la dosis de una vez al día recomendada. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos

La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP aguda o de 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, así como para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP.

Se debe considerar una duración corta del tratamiento (por lo menos 3 meses) en los pacientes con TVP o EP provocada por factores mayores de riesgo transitorio (es decir, cirugía mayor o traumatismo recientes). Se debe considerar una duración más prolongada del tratamiento en los pacientes con TVP o EP provocada, no relacionada con factores mayores de riesgo transitorio, TVP o EP no provocada, o antecedentes de TVP o EP recurrente.

Cuando está indicada la prevención extendida de la TVP o EP recurrente (después de finalizar por lo menos 6 meses de tratamiento de la TVP o la EP), la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. Se debe considerar la administración de una dosis de Rivaroxabán 20 mg una vez al día en los pacientes en los que se considera que el riesgo de TVP o EP recurrente es alto, por ejemplo, los que tienen comorbilidades complicadas, o los que han presentado TVP o EP recurrente con la prevención extendida con Rivaroxabán 10 mg una vez al día.

La duración del tratamiento y la selección de la dosis deben individualizarse después de una valoración cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver sección Advertencias y precauciones).

	Periodo	Programa de dosificación	Dosis total diaria
Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrente	Días 1 - 21	15 mg dos veces al día	30 mg
	Día 22 en adelante	20 mg una vez al día	20 mg
Prevención de TVP y EP recurrente	Después de finalizar al menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP	10 mg una vez al día o 20 mg una vez al día	10 mg o 20 mg

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día (días 1 a 21), éste deberá tomar inmediatamente Rivaroxabán para garantizar una toma de 30 mg de Rivaroxabán al día. En este caso, se pueden tomar dos comprimidos de 15 mg a la vez y al día siguiente se deberá seguir con la pauta habitual recomendada de 15 mg dos veces al día.

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de una vez al día, deberá tomar inmediatamente la dosis olvidada de Rivaroxabán, y seguir al día siguiente con la pauta recomendada de una vez al día. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Tratamiento del TEV y prevención de las recurrencias del TEV en niños y adolescentes

El tratamiento con Rivaroxabán 15mg en niños y adolescentes menores de 18 años debe iniciarse tras un mínimo de 5 días de tratamiento inicial con anticoagulación parenteral (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.
- Para pacientes con un peso corporal inferior a 30 kg, consulte la Ficha Técnica de Rivaroxabán 20mg granulado para suspensión oral.

El peso del niño debe ser vigilado y la dosis revisada regularmente. Esto es para asegurar que se mantiene una dosis terapéutica. Los ajustes de dosis se deben realizar únicamente en base a los cambios en el peso corporal.

El tratamiento debe continuar durante al menos 3 meses en niños y adolescentes. El tratamiento se puede prolongar hasta 12 meses cuando sea clínicamente necesario. No hay datos disponibles en niños para respaldar 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, esta debe tomarse lo antes posible después de advertirlo, pero sólo en el mismo día. Si esto no es posible, el paciente debe saltarse la dosis y continuar con la siguiente según lo prescrito. El paciente no debe tomar dos dosis para compensar una dosis olvidada.

Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a Rivaroxabán

En el caso de pacientes tratados para la prevención del ictus y de la embolia sistémica, deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con Rivaroxabán cuando el valor del INR (International Normalised Ratio) sea $\leq 3,0$.

En el caso de pacientes tratados por TVP, EP y en la prevención de sus recurrencias, deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con Rivaroxabán cuando el valor del INR sea $\leq 2,5$.

Al cambiar el tratamiento con AVK a Rivaroxabán, los valores de INR del paciente estarán falsamente elevados después de la toma de Rivaroxabán. El INR no es un parámetro válido para medir la actividad anticoagulante de Rivaroxabán, por lo que no debe utilizarse (ver sección Interacciones).

Cambio de tratamiento de Rivaroxabán a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Existe la posibilidad de una incorrecta anticoagulación durante la transición de Rivaroxabán a AVK. Debe garantizarse una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe señalarse que Rivaroxabán puede contribuir a un aumento del INR.

En los pacientes que cambien de Rivaroxabán a AVK, estos tratamientos deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea $\geq 2,0$. Durante los dos primeros días del periodo de cambio se utilizará la dosis inicial estándar de AVK, que se ajustará posteriormente en función de los resultados del INR. Mientras los pacientes están bajo tratamiento con Rivaroxabán y AVK, el INR puede determinarse a partir de las 24 horas que siguen a la dosis de Rivaroxabán y siempre antes de la siguiente dosis. Una vez interrumpido el tratamiento con Rivaroxabán, el INR puede determinarse con fiabilidad pasadas al menos 24 horas de la última dosis (ver secciones Interacciones y Propiedades farmacocinéticas).

Pacientes pediátricos:

Los niños que cambien de tratamiento de Rivaroxabán a AVK deben continuar con Rivaroxabán durante 48 horas después de la primera dosis de AVK. Después de 2 días de administración conjunta, se debe determinar el INR antes de la siguiente dosis programada de Rivaroxabán. Se aconseja continuar coadministrando Rivaroxabán y AVK hasta que el INR sea $\geq 2,0$. Una vez que se suspenda Rivaroxabán, se pueden realizar pruebas de INR de manera fiable 24 horas después de la última dosis.

Cambio de tratamiento con anticoagulante parenteral a Rivaroxabán

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

Cambio de tratamiento con Rivaroxabán a anticoagulante parenteral

La primera dosis de anticoagulante parenteral debe administrarse en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de Rivaroxabán.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Adultos

Los escasos datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán aumentan significativamente. Por lo tanto, Rivaroxabán se debe usar con precaución en estos pacientes. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min (ver secciones Advertencias y precauciones y Propiedades farmacocinéticas).

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 recomiendan las siguientes pautas posológicas:

- Para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día (ver sección Propiedades farmacocinéticas).
- Para el tratamiento de la TVP y de la EP, y la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP: se debe tratar a los pacientes con 15 mg dos veces al día durante las tres primeras semanas. Después, cuando la dosis recomendada es de 20 mg una vez al día, deberá considerarse una reducción de la dosis de 20 mg una vez al día a 15 mg una vez al día si el riesgo de sangrado valorado en el paciente supera el riesgo de recurrencia de TVP y de EP. La recomendación para el uso de 15 mg se basa en el modelo farmacocinético que no se ha estudiado en este contexto clínico (ver secciones Advertencias y precauciones, Propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas). Cuando la dosis recomendada es 10 mg una vez al día, no es necesario un ajuste de la dosis a partir de la dosis recomendada.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min) (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Población pediátrica:

- Niños y adolescentes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular 50 - 80 ml/min/1,73 m²): no se requiere un ajuste de la dosis, según los datos en adultos y los datos limitados en pacientes pediátricos (ver Propiedades farmacocinéticas).

- 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 Rivaroxabán, ya que no se dispone de datos clínicos (ver Advertencias y precauciones).

Insuficiencia hepática

Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C (ver secciones Contraindicaciones y Propiedades farmacocinéticas).

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Peso corporal

No se requiere ajuste de dosis (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Sexo

No se requiere ajuste de dosis (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxabán 15mg y Rivaroxabán 20mg en niños de 0 a 18 años para la indicación de prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. No se dispone de datos. Por lo tanto, no se recomienda el uso en niños menores de 18 años para indicaciones distintas al tratamiento del TEV y la prevención de las recurrencias del TEV.

Pacientes sometidos a cardioversión

El tratamiento con Rivaroxabán se puede iniciar o continuar en pacientes que requieran cardioversión. Para una cardioversión guiada por ecocardiografía transesofágica (ETE) en pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, el tratamiento con Rivaroxabán debe iniciarse al menos 4 horas antes de la cardioversión para asegurar una anticoagulación adecuada (ver secciones Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas). En todos los pacientes, se deberá confirmar antes de la cardioversión que el paciente

ha tomado Rivaroxabán según lo prescrito. En las decisiones sobre inicio y duración del tratamiento, se tendrán en cuenta las recomendaciones de las guías establecidas para el tratamiento anticoagulante en pacientes sometidos a cardioversión.

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

Se dispone de experiencia limitada con el uso de una dosis reducida de Rivaroxabán 15 mg una vez al día (o Rivaroxabán 10 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min)), además de un inhibidor del P2Y12, durante un máximo de 12 meses en pacientes con fibrilación auricular no valvular que requieran anticoagulación oral y se sometan a ICP con colocación de stent (ver secciones Advertencias y precauciones y Propiedades farmacodinámicas).

Forma de administración

Adultos

Rivaroxabán se administra por vía oral.

Los comprimidos deben administrarse con alimentos (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, el comprimido de Rivaroxabán puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral. Inmediatamente después de la administración del comprimido triturado se debe administrar el alimento.

El comprimido triturado también se puede administrar a través de sonda gástrica una vez se haya confirmado la colocación correcta de la sonda. El comprimido triturado se administrará diluido con una pequeña cantidad de agua a través de la sonda gástrica, procediendo seguidamente a un lavado adicional de la sonda con agua. Inmediatamente después de la administración del comprimido triturado de Rivaroxabán 15 mg o 20 mg, se debe administrar el alimento mediante sonda gástrica (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Niños y adolescentes de 30 kg a 50 kg de peso

Rivaroxabán es para uso por vía oral.

Se debe aconsejar al paciente que trague el comprimido con líquido. También debe tomarse con alimentos (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Los comprimidos deben tomarse con un intervalo aproximado de 24 horas. En caso de que el paciente escupa la dosis inmediatamente o vomite en los 30 minutos siguientes a la toma de la dosis, se debe administrar una nueva dosis. Sin embargo, si el paciente vomita más de 30 minutos después de la dosis, no se debe volver a administrar la dosis y la siguiente debe tomarse según lo previsto. El comprimido no se debe dividir para intentar proporcionar una fracción de la dosis del comprimido.

Trituración de los comprimidos

Cuando se prescriban dosis de 15 mg o 20 mg de Rivaroxabán, estas se podrán suministrar triturando el comprimido de 15 mg o 20 mg y mezclándolo con agua o puré de manzana inmediatamente antes del uso y administrándolo por vía oral.

El comprimido triturado se puede administrar a través de una sonda nasogástrica o sonda de alimentación gástrica (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula. Hemorragia activa clínicamente significativa.

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

aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.

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

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

Embarazo y lactancia (ver sección Advertencias y precauciones).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Durante todo el periodo de tratamiento se recomienda una estrecha monitorización clínica del paciente, en línea con la práctica de anticoagulación.

Riesgo de hemorragia

Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman Rivaroxabán deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en enfermedades que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de Rivaroxabán debe interrumpirse si se produce una hemorragia grave.

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

Varios subgrupos de pacientes, como se explica posteriormente, presentan un mayor riesgo de hemorragia. En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y de anemia después del inicio del tratamiento (ver sección Reacciones adversas).

Cualquier disminución inexplicada de los niveles de hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.

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

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán podrían aumentar de forma significativa (en promedio, 1,6 veces), lo que conllevaría un aumento del riesgo de hemorragia. Rivaroxabán debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min. No se recomienda el uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min (ver secciones Posología y Propiedades farmacocinéticas).

Rivaroxabán debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y que reciben de forma concomitante otros medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán (ver sección Interacciones).

Interacción con otros medicamentos

No se recomienda utilizar Rivaroxabán en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la

proteasa del VIH (p. ej., ritonavir). Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp y por lo tanto pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán hasta un nivel clínicamente relevante (en promedio, 2,6 veces), lo que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia (ver sección Interacciones).

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico e inhibidores de la agregación plaquetaria o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Puede considerarse el uso de un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa (ver sección Interacciones).

Otros factores de riesgo hemorrágico

Al igual que otros agentes antitrombóticos, Rivaroxabán no está recomendado en pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia, tales como:

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

Pacientes con prótesis valvulares

Rivaroxabán no debe utilizarse para tromboprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de la válvula aórtica transcatóter (TAVR). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Rivaroxabán en pacientes con prótesis valvulares cardíacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Rivaroxabán proporciona una anticoagulación adecuada en esta población. No se recomienda el tratamiento con Rivaroxabán en estos pacientes.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como Rivaroxabán en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glucoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Cirugía de fractura de cadera

No se ha estudiado Rivaroxabán en estudios clínicos intervencionales en pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera para evaluar la eficacia y seguridad.

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

Se dispone de datos clínicos de un estudio intervencionista con el objetivo primario de 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 Posología y Propiedades farmacodinámicas). No hay datos disponibles para estos pacientes con antecedentes de ictus/accidente isquémico transitorio (AIT).

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar

Rivaroxabán no está recomendado como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxabán en estas situaciones clínicas.

Anestesia espinal/epidural o punción lumbar

Cuando se aplica anestesia neuraxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o

epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos acontecimientos puede estar aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o espinal traumática o repetida. Se debe controlar con frecuencia la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, será necesario un diagnóstico y tratamiento urgentes. Antes de la intervención neuraxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir medicamentos anticoagulantes para la trombopprofilaxis. No se dispone de experiencia clínica sobre el uso de Rivaroxabán 20 mg en estas situaciones.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de Rivaroxabán y anestesia neuraxial (epidural/espinal) o punción espinal, se debe considerar el perfil farmacocinético de Rivaroxabán. La colocación o extracción de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante de Rivaroxabán es bajo. Sin embargo, se desconoce el momento exacto en el que se alcanza un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente.

En base a las características farmacocinéticas generales, para la extracción de un catéter epidural, debe transcurrir al menos dos veces el tiempo de vida media desde la última administración de Rivaroxabán, es decir, 18 horas como mínimo en pacientes jóvenes y 26 horas en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). Una vez retirado el catéter, deben transcurrir al menos 6 horas para poder administrar la siguiente dosis de Rivaroxabán.

Si se produce una punción traumática, la administración de Rivaroxabán se deberá retrasar 24 horas.

Recomendaciones posológicas antes y después de procedimientos invasivos y de intervenciones quirúrgicas

Si es necesario realizar un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, se interrumpirá la administración de Rivaroxabán 20 mg por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y basándose en el criterio clínico del médico. Si la intervención no puede retrasarse, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención.

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

Pacientes de edad avanzada

La edad avanzada puede aumentar el riesgo de hemorragia (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Reacciones dermatológicas

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

Información acerca de los excipientes

Rivaroxabán contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de Rivaroxabán con ketoconazol (400 mg una vez al día) o ritonavir (600 mg dos veces al día) produjo un aumento de 2,6 veces / 2,5 veces del AUC media de Rivaroxabán, y un

aumento de 1,7 veces / 1,6 veces de la C_{max} media de Rivaroxabán, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos, lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Rivaroxabán en pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol o con inhibidores de la proteasa del VIH. Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (ver sección Advertencias y precauciones).

Las sustancias activas que inhiben intensamente sólo una de las vías de eliminación de Rivaroxabán, el CYP3A4 o la P-gp, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán en menor grado. La claritromicina (500 mg dos veces al día), por ejemplo, considerada un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la P-gp, produjo un aumento de 1,5 veces del AUC media de Rivaroxabán y un aumento de 1,4 veces de la C_{max} . La interacción con claritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Pacientes con insuficiencia renal: ver sección Advertencias y precauciones).

La eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces del AUC y de la C_{max} medias de Rivaroxabán. La interacción con eritromicina es probable que 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) produjo un aumento de 1,8 veces el AUC media de Rivaroxabán y de 1,6 veces en la C_{max} , comparado con sujetos con la función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2,0 veces en el AUC media de Rivaroxabán y 1,6 veces en la C_{max} , comparado con sujetos con la función renal normal. El efecto de la eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal (ver sección Advertencias y precauciones).

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4, produjo un aumento de 1,4 veces del AUC media de Rivaroxabán y un aumento de 1,3 veces de la C_{max} media. La interacción con fluconazol es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Pacientes con insuficiencia renal: ver sección Advertencias y precauciones).

Dada la limitada información clínica disponible con dronedarona, debería evitarse la administración concomitante con Rivaroxabán.

Anticoagulantes

Después de 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 las propiedades farmacocinéticas de Rivaroxabán.

Debido al aumento del riesgo de hemorragia, se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante (ver secciones Contraindicaciones y Advertencias y precauciones).

AINEs e inhibidores de la agregación plaquetaria

No se observó una prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de Rivaroxabán (15 mg) y 500 mg de naproxeno. No obstante, algunas personas pueden tener una respuesta farmacodinámica más pronunciada.

No se observó ninguna interacción farmacocinética ni farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró Rivaroxabán concomitantemente con 500 mg de ácido acetilsalicílico.

El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró ninguna interacción farmacocinética con Rivaroxabán (15 mg); sin embargo, se observó un aumento del tiempo de sangrado en un subgrupo de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, las concentraciones de P-selectina o los receptores GPIIb/IIIa.

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINEs (incluyendo ácido

acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que estos medicamentos aumentan, de por sí, el riesgo de hemorragia (ver sección Advertencias y precauciones).

INSRS e IRSN

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

Warfarina

Los cambios de tratamiento con warfarina (INR de 2,0 a 3,0), un antagonista de la vitamina K, a Rivaroxabán (20 mg) o de Rivaroxabán (20 mg) a warfarina (INR de 2,0 a 3,0) aumentaron el tiempo de protrombina/INR (Neoplastin) de forma importante (pueden observarse valores individuales del INR de hasta 12), mientras que los efectos sobre el TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena (PTE) fueron aditivos.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de Rivaroxabán durante el periodo de cambio de tratamiento, puede utilizarse la actividad anti-factor Xa, PiCT y Heptest, ya que la warfarina no afecta a estas pruebas. Al cuarto día tras la última dosis de warfarina, todas las pruebas (incluyendo TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y PTE) reflejaron únicamente el efecto de Rivaroxabán. Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de warfarina durante el periodo de cambio de tratamiento, se puede usar la determinación del INR en la C_{trough} de Rivaroxabán (24 horas después de su anterior administración), ya que Rivaroxabán afecta mínimamente a esta prueba en este punto.

No se observó ninguna interacción farmacocinética entre warfarina y Rivaroxabán.

Inductores del CYP3A4

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

Otros tratamientos concomitantes

No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró Rivaroxabán concomitantemente con midazolam (sustrato del CYP3A4), digoxina (sustrato de la P-gp), atorvastatina (sustrato del CYP3A4 y de la P-gp) u omeprazol (inhibidor de la bomba de protones). Rivaroxabán no inhibe ni induce ninguna isoforma mayor del CYP, como el CYP3A4.

Parámetros de laboratorio

Los parámetros de la coagulación (p. ej., TP, TTPa, HepTest) se ven afectados de la forma esperada debido al mecanismo de acción de Rivaroxabán (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Rivaroxabán en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). Debido a la posible toxicidad reproductiva, riesgo intrínseco de hemorragia y la evidencia de que Rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria, Rivaroxabán está contraindicado durante el embarazo (ver sección Contraindicaciones).

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

Lactancia

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Rivaroxabán en mujeres en período de lactancia. Los datos en

animales indican que Rivaroxabán se excreta en la leche materna. Por lo tanto, Rivaroxabán está contraindicado durante la lactancia (ver sección Contraindicaciones). Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o bien interrumpir/suspender el tratamiento.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron Rivaroxabán fueron hemorragias. Las hemorragias notificadas con mayor frecuencia fueron epistaxis (4,5%) y la hemorragia del tracto gastrointestinal (3,8%).

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con Rivaroxabán se resumen en la Tabla 1, según la clasificación por órganos y sistemas (convención MedDRA) y según las frecuencias.

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

Tabla 1: Todas las reacciones adversas notificadas en pacientes en ensayos clínicos de fase III o por uso poscomercialización*

ÓRGANO o SISTEMA (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (incl. respectivos parámetros de laboratorio)	Trombocitosis (incl. recuento de plaquetas elevado) ^A ,			
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico		Reacciones anafilácticas que incluyen shock	
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea	Hemorragia cerebral e intracraneal, síncope			
Trastornos oculares	Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)				
Trastornos cardiacos		Taquicardia			
Trastornos vasculares	Hipotensión, hematoma				

Trastornos respiratorios,	Epistaxis, hemoptisis				
Trastornos gastrointestinales	Sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal), dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia,	Sequedad de boca			
Trastornos hepato biliares	Transaminasas elevadas	Insuficiencia hepática, bilirrubina elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada ^A , GGT elevada ^A	Ictericia, bilirrubina conjugada elevada (con o sin elevación concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (que incluye lesión traumática		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado), exantema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea	Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson/ necrólisis epidérmica, síndrome DRESS	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades ^A	Hemartrosis	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundario
Trastornos renales y urinarios	Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y				Insuficiencia renal /insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre ^A , edema periférico, disminución general de la fuerza y la energía (incl.	Sensación de malestar (indisposición) (incl. malestar general)	Edema localizado ^A		
Exploraciones complementarias		LDH elevada ^A , lipasa elevada ^A , amilasa elevada ^A			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Hemorragia después de una intervención (incl. anemia		Pseudoaneurisma vascular ^C		

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

B: observado en el tratamiento de la TVP, EP y prevención de sus recurrencias como muy frecuente en mujeres < 55 años.

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

*Se aplicó una estrategia selectiva preespecificada para la recopilación de acontecimientos adversos. Debido a que la incidencia de reacciones adversas no aumentó y a que no se identificó ninguna reacción adversa nueva, no se han incluido los datos del estudio COMPASS para el cálculo de la frecuencia en esta tabla.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

Se han notificado complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia intensa, como el síndrome compartimental o insuficiencia renal debida a hipoperfusión. Por lo tanto deberá tenerse en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

SOBREDOSIS

Se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 600 mg sin complicaciones hemorrágicas u otras reacciones adversas. Debido a la limitada absorción a dosis supraterapéuticas de 50 mg de Rivaroxabán o superiores se espera un efecto techo sin un aumento posterior de la exposición plasmática media.

No se dispone de un antídoto específico que antagonice el efecto farmacodinámico de Rivaroxabán. Se puede considerar el uso de carbono activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por Rivaroxabán.

Tratamiento de la hemorragia

En caso de producirse una complicación hemorrágica en un paciente que recibe tratamiento con Rivaroxabán, se deberá retrasar la siguiente administración de Rivaroxabán o interrumpir el tratamiento si se considera conveniente. Rivaroxabán tiene una semivida de eliminación de entre 5 y 13 horas (ver sección 5.2). Las medidas terapéuticas deben individualizarse según la gravedad y la localización de la hemorragia. En caso necesario, podría aplicarse el tratamiento sintomático adecuado, como la compresión mecánica (por ejemplo en caso de epistaxis intensa), hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, reemplazo de fluidos y apoyo hemodinámico, hemoderivados (concentrado de hematíes o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o la coagulopatía asociadas) o plaquetas.

Si la hemorragia no se puede controlar con las medidas anteriores, debería plantearse la administración de un agente procoagulante específico para revertir el efecto, como el concentrado de complejo de protrombina (CCP), el concentrado de complejo de protrombina activado (CCPA) o el factor VIIa recombinante (r-FVIIa). Sin embargo, actualmente hay una experiencia clínica muy limitada con el uso de estos medicamentos en pacientes que reciben Rivaroxabán. La recomendación se basa también en datos no clínicos limitados. Deberá plantearse la readministración de factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría de la hemorragia. Dependiendo de la disponibilidad local, en caso de

hemorragia mayor debe considerarse consultar a un experto en coagulación (ver sección 5.1).

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante de Rivaroxabán. La experiencia con ácido tranexámico es limitada y no hay experiencia con ácido aminocaproico y aprotinina en pacientes tratados con Rivaroxabán. No hay una justificación científica sobre la ventaja ni experiencia con el hemostático sistémico desmopresina en pacientes tratados con Rivaroxabán. Debido a su elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que Rivaroxabán sea dializable. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Unidad de Toxicología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez Tel. (011) 4962- 6666/2247 Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas Tel. (011) 4654-6648 /4658-7777 / 0800-333-0160

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C), dentro de su envase original, junto con su prospecto.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 35, 42, 60, 90, 98, 100, 168, y 196 comprimidos recubiertos (siendo los cuatro últimos para Uso Hospitalario Exclusivo).

“ESTE MEDICAMENTO COMO CUALQUIER OTRO DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59.309

Elaborado por **EUROFARMA ARGENTINA S.A**

Avda. Gral. San Martín 4550, La Tablada.

Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel/fax: (54-11) 4003-6400.

Director técnico: Farm. Sergio Berrueta

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT N°

Rev.01/2022