

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

FOLLETO DE INFORMACIÓN DEL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TROMBEX

Rivaroxabán

Comprimidos Recubiertos 10 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de rivaroxabán.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto (comprimido).

Comprimidos recubiertos de color rosa claro a rosado, redondos, biconvexos, de aproximadamente 6,00 mm de diámetro, grabados con “IL1” en una cara y lisos en la otra.

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1 Indicaciones terapéuticas

Rivaroxabán está indicado para la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica ortopédica mayor de las extremidades inferiores.

- ~~• Prevención de la tromboembolia venosa (TEV) en pacientes adultos sometidos a tratamiento electivo de cadera o de rodilla.~~
- ~~• Cirugía de reemplazo.~~
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP); prevención de la recurrencia de TVP y EP en adultos. (Ver Sección 4.4 para pacientes con EP hemodinámicamente inestable).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Prevención de la TEV en pacientes adultos que se someten a una cirugía **ortopédica mayor** selectiva de **extremidades inferiores** ~~reemplazo de cadera o rodilla~~. La dosis recomendada es de 10 mg de Rivaroxabán por vía oral una vez al día. Se debe tomar la dosis inicial 6 a 10 horas después de la cirugía, siempre que se haya establecido la hemostasia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

La duración del tratamiento depende del riesgo individual del paciente de TEV, que está determinada por el tipo de cirugía ortopédica.

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

Si se olvida una dosis, el paciente debe tomar Rivaroxabán 10 mg comprimidos en cuanto se acuerde y luego continuar al día siguiente con la toma una vez al día como de costumbre.

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 primeras tres semanas, seguido de 20 mg una vez al día para el tratamiento continuado y la prevención de la TVP y EP recurrentes. Se debe considerar una duración corta de la terapia (al menos 3 meses) en pacientes con TVP o EP provocadas por factores de riesgo transitorios importantes (es decir, cirugía mayor reciente o trauma). Se debe considerar una duración más prolongada de la terapia en pacientes con TVP o EP no relacionadas con factores de riesgo transitorios importantes, TVP o EP no provocadas, o antecedentes de TVP o EP recurrentes.

Cuando está indicada la prevención prolongada de TVP y EP recurrentes (después de completar al menos 6 meses de terapia para cualquiera de ambas), la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. En pacientes en los que el riesgo de TVP o EP recurrente se considera alto, como aquellos con comorbilidades complicadas o que han desarrollado TVP o EP recurrente en la prevención prolongada con Rivaroxabán 10 mg comprimidos una vez al día, se debe administrar una dosis de 20 mg una vez al día. La duración del tratamiento y la selección de la dosis deben individualizarse después de una evaluación cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver Sección 4.4).

	Duración	Posología	Dosis diaria
Tratamiento y prevención de TVP y EP.	Día 1 a 21	15 mg BID	30 mg
	Día 22 en adelante	20 mg QD	20 mg
Prevención de TVP o EP recurrentes	Después de completar al menos 6 meses de terapia para TVP o EP.	10 mg QD o 20 mg QD	10 mg o 20 mg

BID: Dos veces por día.

QD: Una vez por día.

Para respaldar el cambio de dosis de 15 mg a 20 mg después del día 21, se encuentra disponible una presentación de inicio de tratamiento de las primeras 4 semanas de Rivaroxabán para el tratamiento de TVP/EP.

Si se omite una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día (día 1 a 21), el paciente debe tomar el medicamento inmediatamente para asegurar la ingesta

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

de 30 mg de Rivaroxabán al día. En este caso, se pueden tomar dos comprimidos de 15 mg a la vez. El paciente debe continuar con la ingesta habitual de 15 mg dos veces al día recomendada, al día siguiente.

Si se omite una dosis durante la fase de tratamiento de una vez al día, el paciente debe tomar el medicamento inmediatamente y continuar al día siguiente con la toma de una vez al día según lo recomendado. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar la dosis omitida.

Conversión de antagonistas de la vitamina K (AVK) en Rivaroxabán. Para los pacientes tratados por TVP, EP y prevención de la recurrencia, se debe suspender el tratamiento con antagonistas de vitamina K (AVK) e iniciar el tratamiento con Rivaroxabán una vez que el índice internacional normalizado (INR) sea $\leq 2,5$.

Al convertir pacientes de AVK a Rivaroxabán, los valores del INR se elevarán falsamente después de la ingesta de Rivaroxabán. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de Rivaroxabán y, por tanto, no debe utilizarse (ver Sección 4.5).

Conversión de Rivaroxabán a antagonistas de la vitamina K (AVK). Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de Rivaroxabán a AVK. Se debe asegurar una anticoagulación continua adecuada durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Cabe señalar que Rivaroxabán puede contribuir a generar un INR elevado.

En pacientes que cambian de Rivaroxabán a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente con Rivaroxabán hasta que el INR sea $\geq 2,0$.

Durante los dos primeros días del período de conversión, se debe utilizar la dosificación inicial estándar de AVK seguida de la dosificación regular, según las indicaciones de las pruebas de INR. Mientras los pacientes estén tomando AVK y Rivaroxabán, el INR no debe analizarse antes de las 24 horas posteriores a la dosis anterior, sino antes de la siguiente dosis de Rivaroxabán. Una vez que se suspende el Rivaroxabán, la prueba de INR puede realizarse de manera confiable al menos 24 horas después de la última dosis (ver secciones 4.5 y 5.2).

Conversión de anticoagulantes parenterales a Rivaroxabán. En pacientes que reciben un anticoagulante parenteral, se suspenderá éste y se iniciará Rivaroxabán de 0 a 2 horas antes de la hora en que se deba administrar la siguiente dosis del medicamento parenteral (p. ej., heparinas de bajo peso molecular) o en el momento de la interrupción del anticoagulante parenteral cuando fuera administrado de forma continua (p. ej., heparina no fraccionada por vía intravenosa).

Conversión de Rivaroxabán a anticoagulantes parenterales. Administrar la primera dosis de anticoagulante parenteral en el momento en que se deba tomar la siguiente dosis de Rivaroxabán.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Datos clínicos limitados para pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina 15-29 mL/minuto) indican que las concentraciones de Rivaroxabán en plasma aumentan significativamente. Por tanto, el fármaco debe ser utilizado con precaución en estos pacientes. No se recomienda su uso frente a un clearance de creatinina < 15 mL/minuto (ver secciones 4.4 y 5.2).

Para la prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla, no es necesario ajustar la dosis en presencia de insuficiencia renal leve (clearance de creatinina 50-80 mL/minuto) o insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-49 mL/minuto) (ver Sección 5.2).

Para el tratamiento de la TVP, la EP y para la prevención de TVP y EP recurrentes, no es necesario ajustar la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal leve (ver Sección 5.2). Los pacientes con insuficiencia renal moderada o severa (clearance de creatinina 15-29 mL/minuto) 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 una reducción 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 para el uso de 15 mg se basa en un modelo farmacocinético y no se ha estudiado en este entorno 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 ajustarla.

Insuficiencia hepática

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

Población geriátrica

Sin ajuste de dosis (ver Sección 5.2)

Peso corporal

Sin ajuste de dosis (ver Sección 5.2)

Género

Sin ajuste de dosis (ver Sección 5.2)

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxabán en niños de 0 a 18 años. No hay datos disponibles. Por tanto, no se recomienda el uso de Rivaroxabán en niños menores de 18 años.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Forma de administración

Rivaroxabán se administra por vía oral. Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos (ver secciones 4.5 y 5.2).

Para los pacientes que no pueden tragar comprimidos enteros, el comprimido puede triturarse y mezclarse con agua o puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral.

El comprimido de Rivaroxabán triturado también se puede administrar a través de sondas gástricas después de la confirmación de la correcta colocación de la sonda. El comprimido triturado debe administrarse con una pequeña cantidad de agua a través de una sonda gástrica, después de lo cual esta debe enjuagarse con agua (ver secciones 5.2 y 6.6).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la Sección 6.1.
- Hemorragia activa clínicamente significativa.
- Lesión o afección, si se considera que existe un riesgo significativo de hemorragia severa. 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 graves lesiones o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales.
- Tratamiento concomitante con otros anticoagulantes, p. ej., heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, etexilato de dabigatrán, apixaban, etc.) excepto en circunstancias específicas de cambiar el tratamiento anticoagulante (ver Sección 4.2) o cuando se administra HNF a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter venoso o arterial central (ver Sección 4.5).
- Enfermedad hepática asociada con 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 empleo

Se recomienda la vigilancia clínica de acuerdo con la práctica de anticoagulación durante todo el período de tratamiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Riesgo hemorrágico

Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman Rivaroxabán deben ser cuidadosamente observados para detectar signos de hemorragia. Se recomienda su uso con precaución en condiciones con mayor riesgo de hemorragia.

Se debe interrumpir la administración de Rivaroxabán si se produce una hemorragia severa (ver Sección 4.9).

En los ensayos clínicos se observaron hemorragias de las mucosas (es decir, epistaxis, gingival, gastrointestinal, genitourinaria, 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, tienen un mayor riesgo de hemorragia. Estos pacientes deben ser controlados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y anemia después del inicio del tratamiento (ver Sección 4.8). En pacientes que reciben Rivaroxabán para la prevención de TEV después de una cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla, esto se puede hacer mediante un examen físico regular de los pacientes, una observación cercana del drenaje de la herida quirúrgica y mediciones periódicas de hemoglobina. Cualquier caída inexplicable de la hemoglobina o la presión arterial debe llevar a la búsqueda de un sitio de sangrado.

Aunque el tratamiento con Rivaroxabán no requiere un control rutinario de la exposición, los niveles de droga, medidos con un ensayo cuantitativo del anti-factor Xa calibrado, pueden ser útiles en casos excepcionales, situaciones en las que el conocimiento de la exposición a Rivaroxabán puede ayudar a fundamentar decisiones clínicas, p. ej., sobredosis y cirugía de urgencia (ver secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 mL/ minuto), los niveles plasmáticos de Rivaroxabán pueden aumentar significativamente (1,6 veces en promedio), lo que puede conducir a un aumento del riesgo de hemorragia. Rivaroxabán debe utilizarse con precaución en pacientes con clearance de creatinina de 15-29 mL/minuto. No se recomienda su uso en pacientes con clearance de creatinina < 15 mL/minuto (ver secciones 4.2 y 5.2). En pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-49 mL/ minuto) que reciben concomitantemente otros medicamentos que aumentan las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán, este medicamento debe utilizarse con precaución (ver Sección 4.5).

Interacción con otros medicamentos

No se recomienda el uso de Rivaroxabán 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,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

ritonavir. Estos principios activos son potentes inhibidores de CYP3A4 y de la glucoproteína P (gp-P) y, por tanto, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (2,6 veces de media), lo que puede conducir a un aumento del riesgo de hemorragia (ver Sección 4.5).

Se debe tener cuidado si los pacientes son tratados concomitantemente con medicamentos que afectan a la hemostasia, tales como antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ácido acetilsalicílico (AAS) e inhibidores de la agregación plaquetaria o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina. (IRSN). Para pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa se puede considerar un tratamiento profiláctico apropiado (ver Sección 4.5).

Otros factores de riesgo hemorrágico

Al igual que con otros antitrombóticos, no se recomienda Rivaroxabán en pacientes con un mayor riesgo de hemorragia como:

- trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos;
- hipertensión arterial severa no controlada;
- otra enfermedad gastrointestinal sin ulceración activa que potencialmente puede conducir a complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis y enfermedad por reflujo gastroesofágico);
- retinopatía vascular;
- bronquiectasias o antecedentes de hemorragia pulmonar.

Pacientes con prótesis valvulares

El Rivaroxabán no debe utilizarse para la tromboprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de válvula aórtica trans-catéter. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Rivaroxabán en pacientes con válvulas cardíacas protésicas; por lo tanto, no hay datos que respalden que Rivaroxabán proporcione una anticoagulación adecuada en esta población de pacientes. No se recomienda, por lo tanto, el tratamiento con Rivaroxabán en estos pacientes.

Pacientes con síndrome antifosfolípido

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), incluido Rivaroxabán, no se recomiendan para pacientes con antecedentes de trombosis diagnosticados con síndrome antifosfolípido. En particular para los pacientes que son triple positivo (para anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anti-β2 glicoproteína I), el tratamiento con ACOD podría estar asociado con un aumento de las tasas de episodios trombóticos recurrentes en comparación con la terapia con antagonistas de la vitamina K.

Cirugía de fractura de cadera

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Pacientes con EP hemodinámicamente inestable o pacientes que requieran trombólisis o embolectomía pulmonar

No se recomienda Rivaroxabán como alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que son hemodinámicamente inestables o pueden 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 resultar en parálisis permanente o a largo plazo. El riesgo de estos acontecimientos puede aumentar con el uso posoperatorio de catéteres epidurales permanentes o el uso concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por punción epidural o espinal traumática o repetida. Los pacientes deben ser monitoreados con frecuencia para detectar signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, entumecimiento o debilidad de las piernas, disfunción de los intestinos o la vejiga). Si se observa compromiso neurológico, es necesario un diagnóstico y tratamiento urgentes. Antes de la intervención neuroaxial, el médico debe considerar el beneficio potencial frente al riesgo en pacientes anticoagulados o en pacientes que deben ser anticoagulados para trombopprofilaxis.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de Rivaroxabán y anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o punción espinal, considerar el perfil farmacocinético de Rivaroxabán. La colocación o extracción de un catéter epidural o la punción lumbar se realiza mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante de Rivaroxabán es bajo (ver Sección 5.2).

Después de retirar el catéter, deben transcurrir al menos 6 horas antes de que la siguiente dosis de Rivaroxabán sea administrada.

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 distintas de la cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

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

Si el procedimiento no puede retrasarse, se debe evaluar el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención.

Rivaroxabán debe reiniciarse lo antes posible después del procedimiento invasivo o de la intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

establecido una hemostasia adecuada como lo determinó el médico tratante (ver Sección 5.2).

Población geriátrica

El aumento de la edad puede aumentar el riesgo de hemorragia (ver Sección 5.2).

Reacciones dermatológicas

Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome DRESS (siglas en inglés para *reacción de sensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos*), durante la vigilancia post comercialización en asociación con el uso de Rivaroxabán (ver Sección 4.8). Los pacientes parecen tener un mayor riesgo de sufrir estas reacciones al principio del tratamiento: el inicio de la reacción ocurre en la mayoría de los casos durante las primeras semanas. Se debe suspender el tratamiento con Rivaroxabán ante la primera aparición de una erupción cutánea severa (por ejemplo, diseminada, intensa y/o con ampollas) o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones de las mucosas.

Información sobre excipientes

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

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente "libre de sodio".

Inhibidores de CYP3A4 y gp-P

La coadministración de Rivaroxabán con ketoconazol (400 mg una vez al día) o ritonavir (600 mg dos veces al día) produjo un aumento de 2,6 y de 2,5 veces en el AUC medio de Rivaroxabán y de 1,7/1,6 veces en la C_{max} media de Rivaroxabán, respectivamente, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos que pueden conducir a un aumento del riesgo de hemorragia. Por tanto, no se recomienda el uso de Rivaroxabán en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol o inhibidores de la proteasa del VIH. Estos principios activos son fuertes inhibidores de CYP3A4 y gp-P (ver Sección 4.4).

Se espera que los principios activos que inhiben fuertemente sólo una de las vías de eliminación de Rivaroxabán, ya sea CYP3A4 o gp-P, aumenten las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán en menor grado.

La claritromicina (500 mg dos veces al día), por ejemplo, considerada como un inhibidor potente del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la gp-P, produjo un aumento de 1,5 veces en el AUC medio de Rivaroxabán y de 1,4 veces en la C_{max} . 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, ver Sección 4.4).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

La eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la gp-P, produjo un aumento de 1,3 veces en el AUC y C_{max} medios de Rivaroxabán. Es probable que la interacción con 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) produjo un aumento de 1,8 veces en el AUC medio de Rivaroxabán y de 1,6 veces en la C_{max} , en comparación con sujetos con función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2,0 veces en el AUC medio de Rivaroxabán y de 1,6 veces en la C_{max} , en comparación con 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, produjo un aumento de 1,4 veces en el AUC medio de Rivaroxabán y un aumento de 1,3 veces en la C_{max} media. Es probable que la interacción con 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: ver Sección 4.4).

Dada la información clínica limitada disponible sobre con dronedarona, debe evitarse la coadministración de Rivaroxabán y este fármaco.

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 sobre las pruebas de coagulación (tiempo de protrombina [TP] y tiempo de tromboplastina parcial activado [TTPa]). La enoxaparina no afectó la farmacocinética de Rivaroxabán.

Debido al aumento del riesgo de hemorragia, se debe tener cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con otros anticoagulantes (ver secciones 4.3 y 4.4).

La conversión del tratamiento con el antagonista de la vitamina K warfarina (INR 2,0 a 3,0) a Rivaroxabán (20 mg), o de Rivaroxabán a warfarina, aumentó el TP/INR (Neoplastine®) más que de forma aditiva (se pueden observar valores individuales de INR hasta 12), mientras que los efectos sobre el TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena fueron aditivos.

Si se desea probar los efectos farmacodinámicos de Rivaroxabán durante el período de conversión, se puede utilizar la actividad anti-factor Xa, el tiempo de coagulación inducido por protrombinasa (TCiP) y Heptest, ya que estas pruebas no se vieron afectadas por la warfarina. El cuarto día después de la última dosis de warfarina, todas las pruebas (incluidas TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y potencial endógeno de trombina [PET]) reflejaron solo el efecto de Rivaroxabán.

Si se desea probar los efectos farmacodinámicos de la warfarina durante el período de conversión, la medición del INR se puede utilizar en el control de Rivaroxabán (24

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

horas después de la ingesta previa de Rivaroxabán) ya que esta prueba se ve mínimamente afectada por Rivaroxabán en este momento.

No se observó interacción farmacocinética entre warfarina y Rivaroxabán.

Inductores de CYP3A4

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

Otras terapias concomitantes

No se observaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas clínicamente significativas cuando Rivaroxabán se administró concomitantemente con midazolam (sustrato de CYP3A4), digoxina (sustrato de gp-P), atorvastatina (sustrato de CYP3A4 y gp-P) u omeprazol (inhibidor de la bomba de protones). Rivaroxabán no inhibe ni induce ninguna isoforma importante de CYP como CYP3A4. No se observó ninguna interacción clínicamente relevante con los alimentos (ver Sección 4.2).

No se han realizado estudios específicos con Rivaroxabán en humanos para evaluar los efectos sobre la fertilidad. En un estudio sobre la fertilidad en ratas macho y hembra no se observaron efectos (ver Sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Rivaroxabán sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria es pequeña. Se han notificado reacciones adversas como síncope (frecuencia: poco frecuente) y mareos (frecuencia: frecuente) (ver Sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Rivaroxabán se ha evaluado en trece estudios de Fase III que incluyeron 53.103 pacientes expuestos a Rivaroxabán (ver Tabla 1).

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

Indicación	Número de pacientes *	Dosis diaria total	Duración máxima
Prevención de la tromboembolia venosa (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.	6.097	10 mg	39 días

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Prevención de TEV en pacientes enfermos	3.997	10 mg	39 días
Tratamiento de TVP, EP y prevención de recurrencia	6.790	Día 1 a 21: 30 mg Día 22 en adelante: 20 mg Después de 6 meses como mínimo: 10 o 20 mg	21 meses
Prevención de ACV y de embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7.750	20 mg	41 meses
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes después de un síndrome coronario agudo (SCA)	10.225	Coadministrado con AAS o AAS + clopidogrel o ticlopidina, respectivamente: 5 mg o 10 mg	31 meses
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	18.244	Coadministrado con AAS: 5 mg Solo: 10 mg	47 meses

* Pacientes expuestos, al menos, a una dosis de Rivaroxabán.

EAC: Enfermedad arterial coronaria.

EAP : Enfermedad arterial periférica.

AAS: Ácido acetilsalicílico.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes que recibieron Rivaroxabán fueron hemorragias (ver Sección 4.4 y "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" a continuación de la Tabla 3). Las hemorragias más comúnmente notificadas fueron epistaxis (4,5%) y hemorragia del tracto gastrointestinal (3,8%).

Tabla 2. Tasas de episodios de hemorragia * y anemia en pacientes expuestos a Rivaroxabán en los estudios de Fase III completados

Indicación	Cualquier sangramiento	Anemia
Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.	6,8% de pacientes	5,9% de pacientes
Prevención de TEV en pacientes enfermos	12,6% de pacientes	2,1% de pacientes
Tratamiento de la TVP, EP y prevención de recurrencia	23% de pacientes	1,6% de pacientes
Prevención de ACV y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	28% de pacientes-año	2,5% de pacientes-año
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes después de un síndrome coronario agudo (SCA)	22% de pacientes-año	1,4% de pacientes-año
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	6,7% de pacientes-año	0,15% de pacientes-año **

* Para todos los estudios de Rivaroxabán, se recopilan, informan y adjudican todos los eventos hemorrágicos.

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

Lista tabulada de reacciones adversas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con Rivaroxabán se resumen en la Tabla 3 a continuación por sistema de clasificación de órganos (en MedDRA) y por frecuencia.

Las frecuencias se definen como:

muy frecuentes ($\geq 1/10$);

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

poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ 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 3: Todas las reacciones adversas notificadas en pacientes en los ensayos clínicos de Fase III o durante el uso post comercialización *

Frecuentes	Poco frecuentes	Muy frecuentes	Raras	No conocidas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia (incl. parámetros de laboratorio respectivos)	Trombocitosis (incluido $\uparrow$ del recuento de plaquetas) ^A ; trombocitopenia			
Trastornos del sistema inmune				
	Reacción alérgica; dermatitis alérgica; angioedema y edema alérgico		Reacciones anafilácticas, incluido shock anafiláctico	
Trastornos del sistema nervioso				
Hemorragia ocular (incluida hemorragia conjuntival)				
Trastornos cardíacos				
	Taquicardia			
Trastornos vasculares				
Hipotensión; hematomas				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis; hemoptisis				
Trastornos gastrointestinales				
Sangrado gingi-val; hemorragia del tracto gastro-intestinal (incl. hemorragia rectal); gastro-intestinal y dolores abdominales; dispepsia, náuseas, estreñimiento ^A ; diarrea, vómitos ^A	Boca seca			

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Continuación

Frecuentes	Poco frecuentes	Muy frecuentes	Raras	No conocidas
Trastornos hepatobiliares				
Aumento de transaminasas	Insuficiencia hepática; ↑ de bilirrubina; ↑ de fosfatasa alcalina ^A ; ↑ de GGT	Ictericia, ↑ de bilirrubina conjugada (con o sin ↑ de ALT); colestasis; hepa-titis (incluido daño hepato-celular)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito (incl. casos poco frecuentes de prurito generalizado); erupción cutánea; equimosis; hemo-rragia cutánea y subcutánea			Necrólisis epidérmica; síndrome DRESS	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor en las extremidades ^A	Hemartrosis	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundario a hemorragia
Trastornos renales y del tracto urinario				
Hemorragia del tracto urogenital (incluyendo hematuria y menorragia ^B), insuficiencia renal (incluyen-do aumento de creatinina y de urea en sangre)				Insuficiencia renal/insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente para causar hipoperfusión
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración				
Fiebre ^A ; edema periférico; disminución de la fuerza y la energía generales (incluidas fatiga y astenia)	Sensación de malestar (incluido malestar general)	Edema localizado ^A		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Continuación

Frecuentes	Poco frecuentes	Muy frecuentes	Raras	No conocidas
Investigaciones				
	↑ de LDH ^A ; ↑ de lipasa ^A ; ↑ de amilasa ^A			
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos				
Hemorragia pos procedimiento (incluida anemia posoperatoria y hemorragia de la herida); contusión, secreción de la herida ^A		Pseudoaneurisma vascular ^C		

^A Observado en la prevención de 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 como muy frecuente en mujeres < 55 años.

^C Observado como poco frecuente en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes después de un SCA (post intervención coronaria percutánea).

* Se aplicó un enfoque selectivo preespecificado para la recopilación de eventos adversos. Como la incidencia de reacciones adversas no aumentó y no se identificaron nuevas reacciones adversas, los datos del estudio COMPASS no se incluyeron para el cálculo de la frecuencia en esta tabla.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Debido al modo de acción farmacológica, el uso de Rivaroxabán puede estar asociado con un mayor riesgo de hemorragia oculta o manifiesta de cualquier tejido u órgano que puede resultar en anemia post hemorrágica. Los signos, síntomas y la gravedad (incluido el desenlace fatal) variarán según la ubicación y el grado o extensión del sangrado y/o anemia (ver Sección 4.9 “Manejo del sangrado”). En los estudios clínicos, las hemorragias de las mucosas (es decir, epistaxis, sangrado gingival, gastrointestinal, genitourinario, incluyendo sangrado vaginal anormal o aumento del sangrado menstrual) y la anemia se observaron con más frecuencia durante el tratamiento a largo plazo con Rivaroxabán, en comparación con el uso de 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 ciertos grupos de pacientes, p. ej., aquellos que padecen hipertensión arterial grave no controlada y/o que cursan un tratamiento concomitante que afecta 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 inexplicables, disnea y shock inexplicables. En algunos casos, como consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de isquemia cardíaca como dolor de pecho o angina de pecho.

Se han notificado con Rivaroxabán complicaciones secundarias a hemorragias graves conocidas, como síndrome compartimental e insuficiencia renal debido a

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

hipoperfusión. Por lo tanto, se debe considerar la posibilidad de hemorragia al evaluar la condición en cualquier paciente anticoagulado.

4.9 Sobredosificación

Se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 600 mg sin complicaciones hemorrágicas u otras reacciones adversas. Debido a la absorción limitada, se espera un efecto techo sin aumento promedio adicional en el plasma frente a una exposición a dosis supratrapéuticas de 50 mg de Rivaroxabán o superiores.

Hay disponible un agente de reversión específico (andexanet alfa) que antagoniza el efecto farmacodinámico de Rivaroxabán (consultar 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.

Manejo del sangrado

Si surgiera una complicación hemorrágica en un paciente que recibe Rivaroxabán, se debe retrasar la siguiente administración del medicamento o se debe interrumpir el tratamiento, según corresponda. Rivaroxabán tiene una vida media de ~ 5 a 13 horas (ver Sección 5.2). El tratamiento debe individualizarse de acuerdo con la gravedad y la ubicación de la hemorragia. Se puede utilizar un tratamiento sintomático adecuado según sea necesario, como compresión mecánica (p. ej., para epistaxis severa), hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de hemorragias, reposición de líquidos y soporte hemodinámico, hemoderivados (concentrado de hematíes o plasma fresco congelado, según la anemia o coagulopatía asociada) o plaquetas.

Si el sangrado no se puede controlar con las medidas anteriores, la administración de un agente de reversión del inhibidor del factor Xa específico (andexanet alfa), que antagoniza el efecto farmacodinámico de Rivaroxabán, o un agente de reversión procoagulante específico, como concentrado de complejo de protrombina (CCP), concentrado de complejo de protrombina activado (CCPa) o Factor VIIa recombinante (FVIIa-r), debería ser considerado. Sin embargo, actualmente existe una experiencia clínica muy limitada con el uso de estos medicamentos en personas que reciben Rivaroxabán. La recomendación también se basa en datos no clínicos. Se considerará la posibilidad de volver a administrar la dosis de Factor VIIa recombinante y se valorará en función de la mejora del sangrado.

Dependiendo de la disponibilidad local, se debe considerar una consulta con un experto en coagulación en caso de hemorragias importantes (ver Sección 5.1).

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten la actividad anticoagulante de Rivaroxabán.

Existe experiencia limitada con ácido tranexámico y ninguna experiencia con ácido aminocaproico y aprotinina en individuos que reciben Rivaroxabán. No hay justificación científica para el beneficio ni experiencia con el uso de la desmopresina hemostática sistémica en individuos que reciben Rivaroxabán.

Debido a la alta unión a proteínas plasmáticas, no se espera que Rivaroxabán sea eliminado por diálisis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos; inhibidores directos de Factor Xa. *Código ATC:* B01AF01.

Mecanismo de acción

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. Rivaroxabán no inhibe la trombina (Factor II activado) y no se han demostrado efectos sobre las plaquetas.

Efectos farmacodinámicos

Se observó en humanos una inhibición dependiente de la dosis de la actividad del Factor Xa. El tiempo de protrombina (TP) está influenciado por Rivaroxabán de una manera dependiente de la dosis con una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas (el valor r es igual a 0,98) si se utiliza Neoplastine® para el ensayo. Otros reactivos proporcionarían resultados diferentes.

La lectura de TP se debe realizar en segundos, porque el INR solo está calibrado y validado para cumarinas y no puede usarse para ningún otro anticoagulante. En pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, los percentiles 5/95 para el TP (Neoplastine®) 2-4 horas después de la ingesta de comprimidos (es decir, en el momento del efecto máximo) oscilaron entre 13 y 25 segundos (valores de referencia antes de la cirugía: 12 a 15 segundos).

En un estudio de farmacología clínica sobre la reversión de la farmacodinamia de Rivaroxabán en sujetos adultos sanos ($n = 22$), los efectos de dosis únicas (50 UI/kg) de dos tipos diferentes de complejo concentrado de protrombina (CCP) –uno de 3 factores (II, IX y X) y uno de 4 factores (II, VII, IX y X)– fueron evaluados. El CCP de 3 factores redujo los valores medios de TP Neoplastine® en ~ 1,0 segundo en 30 minutos, en comparación con las reducciones de ~ 3,5 segundos observadas con el CCP de 4 factores. Por el contrario, el CCP de 3 factores tuvo un efecto general mayor y más rápido sobre la reversión de los cambios en la generación de trombina endógena que el CCP de 4 factores (ver Sección 4.9).

El tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y Heptest también se prolongan en función de la dosis; sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico de Rivaroxabán. No es necesario monitorizar los parámetros de coagulación durante el tratamiento con Rivaroxabán en la rutina clínica. No obstante, si está clínicamente indicado, los niveles de Rivaroxabán pueden medirse mediante pruebas cuantitativas calibradas de anti-factor Xa (ver Sección 5.2).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Eficacia clínica y seguridad

~~Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. El programa clínico de Rivaroxabán fue diseñado para demostrar la eficacia del fármaco para la prevención de TEV, es decir, trombosis venosa profunda (TVP) proximal y distal y embolia pulmonar (EP) en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de miembros inferiores. Se estudiaron más de 9.500 pacientes (7.050 en cirugía de reemplazo total de cadera y 2.531 en cirugía de reemplazo total de rodilla) en estudios clínicos controlados, aleatorizados, doble ciego de Fase III, el programa RECORD.~~

~~Rivaroxabán comprimidos 10 mg una vez al día iniciado no antes de las 6 horas post operatorias se comparó con enoxaparina 40 mg una vez al día iniciado 12 horas antes de la operación.~~

~~En los tres estudios de Fase III (ver Tabla 4), Rivaroxabán redujo significativamente la tasa de TEV total (cualquier TVP sintomática o detectada venográficamente, EP no fatal y muerte) y TEV mayor (TVP proximal, EP no fatal y muerte relacionada con TEV), los criterios principales de valoración de eficacia primarios y secundarios preespecificados. Además, en los tres estudios, la tasa de TEV sintomática (TVP sintomática, EP no fatal, muerte relacionada con TEV) fue menor en los pacientes tratados con Rivaroxabán en comparación con los pacientes tratados con enoxaparina. El principal criterio de valoración de seguridad, hemorragia mayor, mostró tasas comparables para los pacientes tratados con Rivaroxabán comprimidos 10 mg en comparación con enoxaparina 40 mg.~~

~~Tabla 4. Resultados de eficacia y seguridad a partir de estudios clínicos Fase III~~

	RECORD-1	RECORD-2	RECORD-3
Población en estudio	4.541 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera	2.500 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera	2.531 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de rodilla
Dosis del tratamiento y duración después de la cirugía	Rivaroxabán 10 mg QD — Enoxaparina 40 mg QD 35 ± 4 días — 35 ± 4 días p < 0,01	Rivaroxabán 10 mg QD — Enoxaparina 40 mg QD 35 ± 4 días — 12 ± 2 días p < 0,001	Rivaroxabán 10 mg QD — Enoxaparina 40 mg QD 12 ± 2 días — 12 ± 2 días p < 0,001
TEV total	19 (1,1%) — 59 (3,7%) p < 0,001	17 (2,0%) — 81 (9,3%) p < 0,001	70 (9,6%) — 166 (18,9%) p < 0,001
TEV mayor	4 (0,2%) — 33 (2,0%) p < 0,001	6 (0,6%) — 49 (5,1%) p < 0,001	9 (1,0%) — 24 (2,6%) p < 0,01
TEV sintomático	6 (0,4%) — 11 (0,7%)	3 (0,4%) — 15 (1,7%)	8 (1,0%) — 24 (2,7%)
Sangrados mayores	6 (0,3%) — 2 (0,1%)	1 (0,1%) — 1 (0,1%)	7 (0,6%) — 6 (0,5%)

~~El análisis de los resultados agrupados de los estudios de Fase III corroboró los datos obtenidos en los estudios individuales con respecto a la reducción del TEV total, TEV mayor y TEV sintomático con Rivaroxabán 10 mg una vez al día en comparación con enoxaparina 40 mg una vez al día.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

~~Además del programa RECORD de Fase III, se ha realizado un estudio abierto, no intervencionista y post autorización (XAMOS) en 17.413 pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de cadera o rodilla, para comparar Rivaroxabán con otra trombopprofilaxis farmacológica (atención estándar) en un entorno de la vida real. La TEV sintomática ocurrió en 57 (0,6%) pacientes en el grupo de Rivaroxabán (n = 8.778) y en 88 (1,0%) pacientes del grupo de atención estándar (n = 8.635; IR 0,63; IC 95%: 0,43-0,91); población de seguridad. Se produjo una hemorragia mayor en 35 (0,4%) y 29 (0,3%) de los pacientes en los grupos de Rivaroxabán y tratamiento estándar (IR 1,10; IC 95%: 0,67-1,80), respectivamente. En consecuencia, estos resultados fueron consistentes con los resultados de los estudios aleatorizados fundamentales.~~

~~*Tratamiento de TVP, EP y prevención de TVP y EP recurrentes*~~

~~El programa clínico de Rivaroxabán se diseñó para demostrar la eficacia del fármaco en el tratamiento inicial y continuo de la TVP aguda, la EP y la prevención de la recurrencia.~~

~~Se estudiaron más de 12.800 pacientes en cuatro estudios clínicos Fase III controlados y aleatorizados (*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 general del tratamiento combinado en todos los estudios fue de hasta 21 meses.~~

~~En *Einstein DVT* se estudiaron 3.449 pacientes con TVP aguda para su tratamiento y para la prevención de TVP y EP recurrentes (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.~~

~~Durante el tratamiento inicial de 3 semanas de TVP aguda, se administraron 15 mg de Rivaroxabán dos veces al día. A esto le siguió 20 mg una vez al día.~~

~~En *Einstein PE*, se estudiaron 4.832 pacientes con EP aguda para su tratamiento y para 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 esto le siguió 20 mg una vez al día.~~

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

~~En *Einstein Extension* se estudiaron 1.197 pacientes con TVP o EP, en la prevención de TVP y EP recurrentes. La duración del tratamiento fue de 6 o 12 meses adicionales en pacientes que habían completado de 6 a 12 meses de tratamiento por TEV, según el criterio clínico del investigador. Se comparó Rivaroxabán 20 mg una vez al día con placebo.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

~~Einstein DVT, PE y Extension utilizaron los mismos resultados de eficacia primarios y secundarios predefinidos.~~

~~El resultado primario de eficacia fue la TEV recurrente sintomática definida como la combinación de TVP recurrente o EP fatal o no fatal. El resultado secundario de eficacia se definió como la combinación de TVP recurrente, EP no mortal y mortalidad por todas las causas.~~

~~En Einstein Choice se estudiaron 3.396 pacientes con TVP sintomática confirmada y/o EP, que completaron de 6 a 12 meses de tratamiento anticoagulante para la prevención de EP fatal o TVP o EP recurrente sintomática no fatal. Los pacientes con indicación de anticoagulación continua con dosis terapéuticas fueron excluidos del estudio. La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses, según la fecha de asignación individual al azar (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 TVP recurrente o la EP fatal o no fatal.~~

~~En el estudio de Einstein DVT (ver Tabla 5) se demostró que Rivaroxabán no es inferior a enoxaparina/AVK para el resultado primario de eficacia [$p < 0,0001$ (prueba de no inferioridad); índice de riesgo (IR): 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (prueba de superioridad)]. El beneficio clínico neto preespecificado (resultado de eficacia primario más eventos hemorrágicos importantes) se informó con un IR de 0,67 [(IC 95%: 0,47-0,95), $p = 0,027$] a favor de Rivaroxabán. Los valores de INR estuvieron dentro del rango terapéutico durante una media de 60,3% del tiempo, para la duración media del tratamiento de 189 días, y de 55,4%, 60,1% y 62,8% del tiempo en los 3, 6 y 12 meses de duración previstos para los grupos de tratamiento, respectivamente. En el grupo de enoxaparina/AVK no hubo una relación clara entre el nivel de TTR central medio (tiempo en el rango de INR objetivo de 2,0-3,0) 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, el IR con Rivaroxabán frente a warfarina fue 0,69 (IC 95%: 0,35-1,35). Las tasas de incidencia para el resultado primario de seguridad (eventos hemorrágicos mayores o no mayores clínicamente relevantes), así como el resultado secundario de seguridad (eventos hemorrágicos mayores) fueron similares para ambos grupos de tratamiento.~~

Tabla 5: Resultados de eficacia y seguridad de la Fase III de Einstein DVT

Población en estudio	3.449 pacientes con TVP aguda asintomática	
Dosis de tratamiento y duración	Rivaroxabán ^{a)}	Enoxaparina/AVK ^{b)}
	3, 6 o 12 meses n=1.731	3, 6 o 12 meses n=1.718
TEV sintomático recurrente ^{c)}	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP sintomática recurrente	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP sintomática recurrente	14 (0,8)	28 (1,6%)
TEV sintomático recurrente	1 (0,1%)	0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

EP fatal/muerte donde no se puede descartar EP	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Eventos hemorrágicos importantes	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, superpuesta y seguida de AVK.~~

[≠] ~~p < 0,0001 (no inferioridad a un IR preespecificado de 2,0); IR: 0,680 (0,443-1,042), p = 0,076 (superioridad).~~

~~En el estudio *Einstein PE* (ver Tabla 6) se demostró que Rivaroxabán no es inferior a enoxaparina/AVK para el resultado primario de eficacia [p = 0,0026 (prueba de no inferioridad); IR: 1,123 (0,749-1,684)]. El beneficio clínico neto preespecificado (resultado de eficacia primario más eventos hemorrágicos importantes) se informó con un IR de 0,849 [(IC 95%: 0,633-1,139), p = 0,275]. Los valores de INR estuvieron dentro del rango terapéutico durante una media de 63% del tiempo para la duración media del tratamiento de 215 días, y una media de 57%, 62% y 65% del tiempo en los 3, 6 y 12 meses de duración previstos para los grupos de tratamiento, respectivamente. En el grupo de enoxaparina/AVK no hubo una relación clara entre el número de plaquetas y TTR (tiempo en rango de INR objetivo de 2,0-3,0) 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, el IR con Rivaroxabán frente a warfarina fue 0,642 (IC 95%: 0,277-1,484).~~

~~Las tasas de incidencia para el resultado primario de seguridad (eventos hemorrágicos graves o no graves clínicamente relevantes) fueron ligeramente inferiores en el grupo de tratamiento con Rivaroxabán [10,3% (249/2.412)] que en el grupo de tratamiento con enoxaparina/AVK [11,4% (274/2.405)]. La incidencia del resultado secundario de seguridad (episodios hemorrágicos graves) fue menor en el grupo de Rivaroxabán [1,1% (26/2.412)] que en el grupo de enoxaparina/AVK [2,2% (52/2.405)] con un IR 0,493 (IC 95%: 0,308-0,789).~~

Tabla 6: Resultados de eficacia y seguridad de la Fase III de *Einstein PE*

Población en estudio	4.832 pacientes con EP aguda sintomática	
Dosis de tratamiento y duración	Rivaroxabán ^{a)} 3, 6 o 12 meses n=2.419	Enoxaparina/AVK ^{b)} 3, 6 o 12 meses n=2.413
TEV sintomático recurrente[≠]	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP sintomática recurrente	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP sintomática recurrente	18 (0,7)	17 (0,7%)
EP y TVP sintomáticas	0	2 (< 0,1%)
EP fatal/muerte donde no se puede descartar EP	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante	249 (10,3%)	274 (11,4%)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Eventos hemorrágicos importantes	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, superpuesta y seguida de AVK.~~

~~^{*} $p < 0,0026$ (no inferioridad a un IR preespecificado de 2,0); IR: 1,123 (0,749 – 1,684).~~

~~Se realizó un análisis agrupado preespecificado del resultado de los estudios de *Einstein DVT* y *PE* (ver Tabla 7).~~

~~Tabla 7: Resultados de eficacia y seguridad del análisis combinado de la Fase III de *Einstein DVT* y *Einstein PE*~~

Población en estudio	3.449 pacientes con TVP aguda asintomática	
Dosis de tratamiento y duración	Rivaroxabán ^{a)}	Enoxaparina/AVK ^{b)}
	3, 6 o 12 meses n=4.150	3, 6 o 12 meses n=4.131
TEV sintomático recurrente [*]	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP sintomática recurrente	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP sintomática recurrente	32 (0,8)	45 (1,1%)
EP y TVP sintomáticas	1 (< 0,1%)	2 (< 0,1)
EP fatal/muerte donde no se puede descartar EP	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Eventos hemorrágicos importantes	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, superpuesta y seguida de AVK.~~

~~^{*} $p < 0,0001$ (no inferioridad a un IR preespecificado de 1,75); IR: 0,886 (0,661 – 1,186).~~

~~El beneficio clínico neto preespecificado (resultado de eficacia primario más eventos hemorrágicos importantes) del análisis agrupado se informó con un IR de 0,771 [(IC 95%: 0,614-0,967), $p = 0,0244$].~~

~~En el estudio *Einstein Extension* (ver Tabla 8), Rivaroxabán fue superior al placebo para los resultados de eficacia primarios y secundarios. Para el resultado primario de seguridad (eventos hemorrágicos mayores) hubo una tasa de incidencia numérica más alta no significativa para los pacientes tratados con Rivaroxabán 20 mg una vez al día en comparación con placebo. El resultado secundario de seguridad (eventos hemorrágicos mayores o no mayores clínicamente relevantes) mostró tasas más altas para los pacientes tratados con Rivaroxabán 20 mg una vez al día en comparación con placebo.~~

~~Tabla 8: Resultados de eficacia y seguridad de *Einstein Extension* Fase III~~

Población en estudio	3.449 pacientes con TVP aguda asintomática	
Dosis de tratamiento y duración	Rivaroxabán ^{a)}	Placebo
	6 o 12 meses	6 o 12 meses

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

	n=602	n=594
TEV sintomático recurrente*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP sintomática recurrente	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP sintomática recurrente	5 (0,8)	31 (5,2%)
EP fatal/muerte donde no se puede descartar EP	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante	32 (5,4%)	7 (1,2%)
Eventos hemorrágicos importantes	4 (0,7%)	0

a) ~~Rivaroxabán 20 mg una vez al día.~~

* ~~p < 0,0001 (superioridad), IR: 0,185 (0,087-0,393).~~

~~En el estudio *Einstein Choice* (ver Tabla 9), 20 mg y 10 mg de Rivaroxabán fueron superiores a 100 mg de ácido acetilsalicílico para el resultado primario de eficacia. El principal resultado de seguridad (episodios hemorrágicos severos) fue similar para los pacientes tratados con Rivaroxabán 20 mg y 10 mg una vez al día en comparación con 100 mg de ácido acetilsalicílico.~~

~~Tabla 9: Resultados de eficacia y seguridad de la Fase III de *Einstein Choice*~~

Población en estudio	3.396 pacientes continuaron con la prevención del tromboembolismo venoso recurrente		
Dosis de tratamiento	Rivaroxabán 20 mg QD n=1.107	Rivaroxabán 10 mg QD n=1.127	ASA 100 mg QD n=1.131
Mediana de duración del tratamiento [rango intercuartílico]	349 días (189-362)	353 días (190-362)	350 días (186-362)
TEV sintomático recurrente	17 (1,5%)*	13 (1,2%)*	50 (4,4%)
EP sintomática recurrente	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP sintomática recurrente	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP fatal/muerte donde no se puede descartar EP	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
TEV, IM, ACV o embolia sistémica no SNC, sintomáticos recurrentes	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Eventos hemorrágicos importantes	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
TEV sintomático recurrente o hemorragia mayor (beneficio clínico neto)	23 (2,1%)*	17 (1,5%)*	53 (4,7%)

* ~~p < 0,001 (superioridad) Rivaroxabán 20 mg una vez al día vs ASA 100 mg una vez al día;
IR = 0,34 (0,20-0,59).~~

* ~~p < 0,001 (superioridad) Rivaroxabán 10 mg una vez al día vs ASA 100 mg una vez al día;
IR = 0,26 (0,14-0,47).~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

~~[†] Rivaroxabán 20 mg una vez al día vs AAS 100 mg una vez al día; IR = 0,44 (0,27-0,71),
p = 0,0009 (nominal).~~

~~^{††} Rivaroxabán 10 mg una vez al día vs AAS 100 mg una vez al día; IR = 0,32 (0,18-0,55),
p < 0,0001 (nominal).~~

~~Además del programa EINSTEIN de Fase III, se ha realizado un estudio de cohorte prospectivo, no intervencionista abierto (XALIA) con adjudicación central de resultados que incluye TEV recurrente, hemorragia mayor y muerte. Se inscribieron 5.142 pacientes con TVP aguda para investigar la seguridad a largo plazo de Rivaroxabán en comparación con la terapia anticoagulante estándar en la práctica clínica. Las tasas de hemorragia mayor, TEV recurrente y mortalidad por todas las causas con Rivaroxabán fueron 0,7%, 1,4% y 0,5%, respectivamente. Hubo diferencias en las características basales de los pacientes, incluidos la edad, el cáncer y la insuficiencia renal. Se utilizó un análisis estratificado por puntaje de propensión preespecificado para ajustar las diferencias basales medidas, pero la confusión residual puede, a pesar de esto, influir en los resultados.~~

~~Los IR ajustados que comparan Rivaroxabán y el tratamiento estándar para hemorragia mayor, TEV recurrente y mortalidad por todas las causas fueron 0,77 (IC 95%: 0,40-1,50), 0,91 (IC 95%: 0,54-1,54) y 0,51 (IC 95%: 0,24-1,07), respectivamente. Estos resultados en la práctica clínica concuerdan con el perfil de seguridad establecido en esta indicación.~~

~~Pacientes con síndrome antifosfolípido triple positivo de alto riesgo~~

~~En un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, patrocinado por un investigador, con adjudicación ciega del criterio de valoración, se comparó Rivaroxabán con warfarina en pacientes con antecedentes de trombosis, diagnosticados con síndrome antifosfolípido y con alto riesgo de eventos tromboembólicos (positivo para las 3 pruebas antifosfolipídicas: anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti β 2-glicoproteína I). El ensayo se terminó prematuramente después de 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.~~

~~Cincuenta y nueve pacientes fueron aleatorizados a Rivaroxabán 20 mg [15 mg para pacientes con clearance de creatinina < 50 mL/minuto], 12% de los cuales presentó eventos adversos (4 accidentes cerebrovasculares isquémicos y 3 infartos de miocardio). No se informaron eventos en pacientes aleatorizados a warfarina. Se produjo una hemorragia mayor 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 aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con el medicamento de referencia que contiene Rivaroxabán en uno o más subconjuntos de la población pediátrica en el tratamiento de eventos tromboembólicos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con el medicamento de referencia que contiene Rivaroxabán en todos los subconjuntos de la población pediátrica para la prevención de eventos tromboembólicos (ver Sección 4.2 para información sobre uso pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Bioequivalencia

Este medicamento ha demostrado equivalencia terapéutica.

Absorción

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

La absorción oral de Rivaroxabán es casi completa y la biodisponibilidad oral es alta (80-100%) para los comprimidos de 2,5 mg y 10 mg, independientemente de las condiciones de ayuno/alimentación. La ingesta con alimentos no afecta el AUC ni la C_{max} de Rivaroxabán a las dosis de 2,5 mg y 10 mg. Los comprimidos de 2,5 mg y 10 mg se pueden tomar con o sin alimentos. La farmacocinética de Rivaroxabán es aproximadamente lineal hasta ~ 15 mg una vez al día. A dosis más altas, Rivaroxabán muestra una absorción limitada por disolución con una biodisponibilidad disminuida y una tasa de absorción disminuida con una dosis aumentada. Esto es más marcado en estado de ayuno que en estado de alimentación. La variabilidad en la farmacocinética de Rivaroxabán es moderada con variabilidad interindividual (CV%) que oscila entre el 30% y el 40%, excepto el día de la cirugía y el día siguiente cuando la variabilidad en la exposición es alta (70%).

La absorción de Rivaroxabán depende del lugar de su liberación en el tracto gastrointestinal. Se notificó una disminución de 29% y 56% en el AUC y la C_{max} , respectivamente, en comparación con el comprimido cuando se administra granulado de Rivaroxabán liberado en el intestino delgado proximal. La exposición se reduce aún más cuando se libera la droga 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 resultar en una absorción y una exposición reducidas.

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

Distribución

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

La unión a proteínas plasmáticas en humanos es alta, aproximadamente 92% a 95%, siendo la albúmina sérica el principal componente de unión. El volumen de distribución es moderado, siendo en estado estacionario (Vss) ~ 50 litros.

Biotransformación y eliminación

De la dosis de Rivaroxabán administrada, aproximadamente 2/3 sufre degradación metabólica, eliminándose la mitad por vía renal y la otra mitad por vía fecal. La tercera parte final de la dosis administrada se excreta directamente por vía renal como principio activo inalterado, principalmente a través de la secreción renal activa.

El Rivaroxabán se metaboliza a través de mecanismos independientes de CYP3A4, CYP2J2 y CYP. La degradación oxidativa de la porción morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida son los principales sitios de biotransformación. Según investigaciones *in vitro*, Rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras gp-P (glicoproteína P) y prCM (proteína de resistencia al cáncer de mama).

El Rivaroxabán inalterado es el compuesto más importante en el plasma humano, sin metabolitos circulantes principales o activos. Con un clearance sistémico de aproximadamente 10 L/hora, Rivaroxabán puede clasificarse como una sustancia de bajo aclaramiento. Después de la administración intravenosa de una dosis de 1 mg, la semivida de eliminación es de aproximadamente 4,5 horas. Después de la administración oral, la eliminación se convierte en una limitada tasa de absorción. La eliminación de Rivaroxabán del plasma se produce con semividas terminales de 5 a 9 horas en individuos jóvenes y de 11 a 13 horas en ancianos.

Poblaciones especiales

Género

No hubo diferencias clínicamente relevantes en farmacocinética y farmacodinamia entre pacientes masculinos y femeninos.

Población geriátrica

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

Diferentes categorías de peso

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

No se observaron diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre pacientes caucásicos, afroamericanos, hispanos, japoneses o chinos con respecto a la farmacocinética y farmacodinamia de Rivaroxabán.

Deterioro hepático

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

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

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

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

Hubo un aumento en la exposición a Rivaroxabán correlacionado con la disminución de la función renal, según se evaluó mediante las mediciones del clearance de creatinina. En individuos con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina 50-80 mL/minuto), moderada (clearance de creatinina 30-49 mL/minuto) y severa (clearance de creatinina 15-29 mL/minuto), 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 individuos con insuficiencia renal leve, moderada y severa, 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 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 clearance de creatinina < 15 mL/minuto.

Debido a la alta unión a proteínas plasmáticas, no se espera que Rivaroxabán sea eliminado a través de diálisis.

No se recomienda su uso en pacientes con clearance de creatinina inferior a 15 mL/minuto. Rivaroxabán se debe utilizar con precaución en pacientes con clearance de creatinina de 15 a 29 mL/minuto (ver Sección 4.4).

Datos farmacocinéticos en pacientes

En pacientes que recibieron Rivaroxabán para la prevención de TEV, 10 mg una vez al día, la concentración media geométrica (intervalo de predicción del 90%) 2-4 horas y aproximadamente 24 horas después de la dosis (que representan aproximadamente las concentraciones máxima y mínima durante el intervalo de dosis) fue 101 (7-273) y 14 (4-51) µg/L, respectivamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD)

La relación PK/PD entre la concentración plasmática de Rivaroxabán y varios criterios de valoración de la EP (inhibición del factor Xa, TP, TTPa, Heptest) se ha evaluado después de la administración de un amplio rango 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 $E_{\max}$. Para el TP, el modelo de intersección lineal generalmente describió mejor los datos. Dependiendo de los diferentes reactivos utilizados para el TP, la pendiente difería considerablemente. Cuando se utilizó TP Neoplastin®, el tiempo basal fue de aproximadamente 13 segundos y la pendiente fue de alrededor de 3 a 4 segundos/(100 µg/L). Los resultados de los análisis PK/PD en la Fase II y Fase III fueron consistentes con los datos establecidos en sujetos sanos. En los pacientes, el factor Xa y el TP basales se vieron influenciados por la cirugía, lo que resultó en una diferencia en la pendiente concentración-TP entre el día posquirúrgico y el estado estacionario.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxabán para niños y adolescentes de hasta 18 años.

6. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato

Croscarmelosa sódica ~~de sodio~~ (E468)

Lauril sulfato de sodio ~~(E487)~~

Hipromelosa ~~2910 (viscosidad nominal 5,1 mPa. S) (E464)~~

Celulosa microcristalina ~~(E460)~~

Dióxido de silicio coloidal ~~anhidro~~ (E551)

Estearato de magnesio ~~(E572)~~

Recubrimiento de película

Macrogol ~~4000 (E1521)~~

Hipromelosa ~~2910 (viscosidad nominal 5,1 mPa. S) (E464)~~

Dióxido de titanio ~~(E171)~~

Óxido de hierro rojo ~~(E172)~~

6.2 Incompatibilidades

No aplica.

6.3 Periodo de ~~validez~~ eficacia del medicamento

2 años.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Los comprimidos recubiertos con película de Rivaroxabán 10 mg se envasan en blísteres de PVC transparente/aluminio.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y manipulación

Después de confirmar la colocación gástrica de la sonda, los comprimidos de Rivaroxabán pueden triturarse y suspenderse en 50 mL de agua y administrarse por sonda nasogástrica o sonda de alimentación gástrica. Dado que la absorción de Rivaroxabán depende del sitio de liberación del fármaco, se recomienda evitar la administración distal al estómago, que puede resultar en una absorción reducida y por lo tanto, una exposición al fármaco también reducida. Después de la administración de un comprimido de Rivaroxabán triturado, de 15 mg o 20 mg, la dosificación debe ser seguida inmediatamente por alimentación enteral. No se requiere alimentación enteral después de la administración de comprimidos de 2,5 mg o 10 mg.

Los comprimidos de Rivaroxabán triturados son estables en agua y en puré de manzana hasta por 4 horas.

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