

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RIVAXORED COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**~~Rivaxored Comprimidos Recubiertos 10, 15 y 20 mg~~~~Rivaroxabán~~~~Folleto de Información al Profesional~~**COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA****Rivaxored Comprimidos Recubiertos 10 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

Rivaroxabán: 10 mg

Excipientes c.s.: Lactosa monohidrato, Croscarmelosa sódica, Hipromelosa, Lauril sulfato de sodio, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Dióxido de titanio, Macrogol, Óxido de hierro rojo. ~~(SEGÚN LO APROBADO EN FORMULA VIGENTE); (SEGÚN LO APROBADO EN FORMULA VIGENTE)~~**Rivaxored Comprimidos Recubiertos 15 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

Rivaroxabán: ~~125~~ 15 mgExcipientes c.s.: Lactosa monohidrato, Croscarmelosa sódica, Hipromelosa, Lauril sulfato de sodio, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Dióxido de titanio, Macrogol, Óxido de hierro rojo.~~± (SEGÚN LO APROBADO EN FORMULA VIGENTE)~~**Rivaxored Comprimidos Recubiertos 20 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

Rivaroxabán: ~~20~~ 20 mgExcipientes c.s.: Lactosa monohidrato, Croscarmelosa sódica, Hipromelosa, Lauril sulfato de sodio, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Dióxido de titanio, Macrogol, Óxido de hierro rojo.~~± (SEGÚN LO APROBADO EN FORMULA VIGENTE)~~**FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimidos recubiertos.

PARTICULARIDADES CLÍNICAS**Indicaciones terapéuticas****Rivaxored está** indicado para la prevención de **accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo, tales como falla cardíaca congestiva, hipertensión,** edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular previo o un ataque isquémico transitorio.~~1 tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos que fueron sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.~~~~Indicado para la prevención de accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes adultos~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL RIVAXORED COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

~~con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo, con insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión,~~

Indicado en tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo ~~a~~ pulmonar (EP) y para la prevención de la TVP y el embolismo pulmonar (EP) recurrentes. ~~recurrente y la EP en adultos.~~

Posología y método de administración

Prevención de ACV en FA – Posología y método de administración

Prevención de ACV en FA: Forma de administración: Vía oral.

Prevención de ACV en FA: Dosis habitual recomendada

- La dosis recomendada es de 20 mg una vez al día.
- En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina (CrCL)): <50- 30 ml/min, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

Prevención de ACV en FA: Duración del tratamiento

- La terapia debe continuarse mientras que persistan los factores de riesgo para accidente cerebrovascular y embolismo sistémico.

Prevención de ACV en FA: Forma y frecuencia de administración

- Un comprimido de 20 mg de Rivaxored se debe tomar una vez al día.
- En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCL: < 50-30 ml/min) un comprimido de 15 mg de Rivaxored se debe tomar una vez al día.
- Los comprimidos de Rivaxored de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos.
- En pacientes que no pueden tragar comprimidos enteros, se pueden triturar los comprimidos y mezclarlos con agua o alimentos blandos, como el puré de manzana, inmediatamente antes de su uso y administración por vía oral. La administración de los comprimidos triturados de Rivaxored de 15 a 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentos.
- El comprimido triturado se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda nasogástrica en el estómago se debe confirmar antes de administrar Rivaxored. El comprimido triturado se debe administrar en un volumen pequeño de agua por la sonda nasogástrica, irrigándola posteriormente con agua para su vaciado en el estómago. La administración de los comprimidos triturados de Rivaxored de 15 mg o 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentación entérica.

Prevención de ACV en FA: Dosis olvidadas

- Si se ha olvidado una dosis, el paciente debe tomar Rivaxored inmediatamente y continuar con la toma una vez al día, como se recomienda para el día siguiente.
- No se debe tomar una dosis doble el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Prevención de ACV en FA: Dosis diaria máxima

- La dosis diaria máxima diaria recomendada es de 20 mg.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL RIVAXORED COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Prevención de ACV en FA: Pacientes con insuficiencia hepática

- Rivaxored está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía llevando a un riesgo de hemorragia clínicamente relevante.
- No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con otras enfermedades hepáticas.
- Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B).
- No se dispone de datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal hepática severa (Child Pugh C).

Prevención de ACV en FA: Pacientes con insuficiencia renal

- No se requiere ningún ajuste de la dosis si Rivaxored se administra en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina (CrCL): ≤ 80 -50 ml/min)
- En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCL: < 50 -30 ml/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.
- Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia renal severa (CrCL: < 30 -15 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán están aumentadas significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto, Rivaxored 15 mg debe emplearse con precaución en estos pacientes.
- El uso de Rivaxored no se recomienda en pacientes con CrCL < 15 ml/min.

Prevención de ACV en FA: Cambio de antagonista de la vitamina K (AVK) a Rivaxored

- El tratamiento con AVK debe interrumpirse y la terapia con Rivaxored debe iniciarse una vez que el INR es ≤ 3.0 .
- Cuando los pacientes cambien de AVK a Rivaxored, los valores del INR estarán falsamente elevados después de tomar Rivaxored. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de Rivaxored y, por tanto, no debe emplearse.

Prevención de ACV en FA: Cambio Rivaxored a antagonista de la vitamina K (AVK)

- Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de Rivaxored a AVK. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que Rivaxored puede contribuir a un INR elevado.
- En los pacientes que cambian de Rivaxored a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea ≥ 2.0 . Durante los dos primeros días del periodo de cambio, debe emplearse dosis estándar de AVK, seguidas por dosis de AVK orientadas por la determinación del INR. Mientras que los pacientes están con Rivaxored y AVK, el INR no se debe determinar antes de 24 horas (después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de Rivaxored. Después de discontinuar Rivaxored, la determinación del INR puede hacerse de manera fiable 24 horas después de la última dosis.

Prevención de ACV en FA: Cambio de anticoagulantes parenterales a Rivaxored

- Para los pacientes que reciben actualmente un anticoagulante por vía parenteral, empezar Rivaxored 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (por ejemplo, HPBM) o en el momento de la interrupción de un

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL RIVAXORED COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

fármaco administrado continuamente por vía parenteral (por ejemplo, heparina no fraccionada por vía intravenosa).

Prevención de ACV en FA: Cambio de Rivaxored a anticoagulantes parenterales

- Suspender Rivaxored y administrar la primera dosis de anticoagulante por vía parenteral cuando hubiera correspondido la dosis siguiente de Rivaxored.

Prevención de ACV en FA: Niños y adolescentes (desde el nacimiento hasta 16 o 18 años, en función de la ley local)

- No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

Prevención de ACV en FA: Pacientes geriátricos.

- No se requiere ajustar la dosis en función de la edad.

Prevención de ACV en F.A: Sexo

- No se requiere ajustar la dosis en función del sexo.

Prevención de ACV en F.A: Peso corporal

- No se requiere ajustar la dosis en función del peso corporal.

Prevención de ACV en F.A: Diferencias étnicas

- No se requiere ajustar la dosis en función de las diferencias étnicas.

Tratamiento de la TVP y el EP – Posología y forma de administración

Tratamiento de la TVP y el EP: Vía de administración: Vía oral.

Tratamiento de la TVP y el EP: Dosis habitual recomendada

- La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP y el EO agudos es de 15 mg de Rivaxored dos veces al día durante las primeras tres semanas, seguidos de 20 mg de Rivaxored una vez al día para el tratamiento continuado y la prevención de TVP recurrente y EP.

Tratamiento de la TVP y el EP: duración del tratamiento

- La terapia debe continuarse mientras persista el riesgo de TEV.

Tratamiento de la TVP y el EP: Forma y frecuencia de administración

- Durante las 3 semanas iniciales de tratamiento agudo deben tomarse 15 mg de Rivaxored dos veces al día.
- Después de las 3 semanas iniciales, el tratamiento con Rivaxored debe continuarse con 20 mg una vez al día.
- Los comprimidos de Rivaxored d 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos
- En pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, es posible triturar los comprimidos de Rivaxored y mezclarlos con agua o alimentos blandos, como el puré de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL RIVAXORED COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

manzana, inmediatamente antes de su uso y administración oral. La administración de los comprimidos triturados de Rivaxored de 15 mg o 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentos.

- El comprimido triturado de Rivaxored se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda en el estómago se debe confirmar antes de administrar Rivaxored. Se debe administrar el comprimido triturado en un pequeño volumen de agua por la sonda nasogástrica, irrigándola posteriormente con agua para su vaciado en el estómago. La administración de los comprimidos triturados de Rivaxored de 15 mg o 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentación entérica.

Tratamiento de la TVP y el EP: Dosis olvidadas

- Es esencial cumplir la pauta posológica indicada.
- Si se olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día, el paciente debe tomar Rivaxored inmediatamente, para asegurarse que toma 30 mg al día. En este caso pueden tomarse dos comprimidos de 15 mg a la vez. El paciente debe continuar con la toma regular de 15 mg dos veces al día, como se recomienda, al día siguiente.
- Si se olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 20 mg una vez al día, el paciente debe tomar Rivaxored inmediatamente, para asegurarse que toma 20 mg al día. El paciente debe continuar con la toma regular de 20 mg una vez al día, como se recomienda, al día siguiente.

Tratamiento de la TVP y el EP: Dosis diaria máxima

- La dosis diaria máxima recomendada es de 30 mg durante las primeras 3 semanas de tratamiento.
- En la fase siguiente de tratamiento, la dosis diaria máxima recomendada es de 20 mg.

Tratamiento de la TVP y el EP: Pacientes con insuficiencia hepática

- Rivaxored está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía llevando a un riesgo de hemorragia clínicamente relevante.
- No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con otras enfermedades hepáticas.
- Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica
- No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child pugh C).

Tratamiento de la TVP y el EP: Pacientes con insuficiencia renal

- No se requiere ningún ajuste de la dosis si Rivaxored se administra en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina (CrCl): ≤ 80 -50 ml/min) o moderada (CrCl: < 50 a 30 ml/min)
- Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia renal severa (CrCL: < 30 -15 ml) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán están aumentadas significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto, Rivaxored debe emplearse con precaución en estos pacientes.
- El uso de Rivaxored no se recomienda en pacientes con CrCl < 15 ml/min.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL RIVAXORED COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Tratamiento de la TVP y el EP: Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a Rivaxored.

- El tratamiento con AVK debe interrumpirse y la terapia con Rivaxored debe iniciarse una vez que el INR es $\leq 2,5$.
- Cuando los pacientes cambien de AVK a Rivaxored, los valores del INR estarán falsamente elevados después de tomar Rivaxored. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de Rivaxored y, por tanto, no debe emplearse.

Tratamiento de la TVP y el EP: Cambio de Rivaxored a antagonista de la vitamina K (AVK)

- Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de Rivaxored a AVK. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que Rivaxored puede contribuir a un INR elevado
- En los pacientes que cambian de Rivaxored a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea $\geq 2,0$. Durante los dos primeros días del período de cambio, deben emplearse dosis estándar de AVK, seguidas por dosis de AVK, orientadas por la determinación del INR. Mientras que los pacientes están con Rivaxored y AVK, el INR no se debe determinar antes de 24 horas (después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de Rivaxored. Después de discontinuar Rivaxored, la determinación del INR puede hacerse de manera fiable 24 horas después de la última dosis.

Tratamiento de la TVP y el EP: Cambio de anticoagulantes parenterales a Rivaxored

- Para los pacientes que reciben actualmente un anticoagulante por vía parenteral, empezar Rivaxored 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (por ejemplo, HBPM) o en el momento de la interrupción de un fármaco administrado continuamente por vía parenteral (por ejemplo, heparina no fraccionada por vía intravenosa).

Tratamiento de la TVP y el EP: Cambio de Rivaxored a anticoagulantes parenterales

- Suspender Rivaxored y administrar la primera dosis de anticoagulante por vía parenteral cuando hubiera correspondido la dosis siguiente de Rivaxored.

Tratamiento de la TVP y el EP: Niños y adolescentes (desde el nacimiento hasta 16 o 18 años, en función de la ley local).

- No se han establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

Tratamiento de la TVP y el EP: Pacientes geriátricos

- No se requiere ajustar la dosis en función de la edad.

Tratamiento de la TVP y el EP: Sexo

- No se requiere ajustar la dosis en función del sexo.

Tratamiento de la TVP y el EP: Peso corporal

- No se requiere ajustar la dosis en función del peso corporal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL RIVAXORED COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Tratamiento de la TVP y el EP: diferencias étnicas

- No se requiere ajustar la dosis en función de las diferencias étnicas.
-

~~La dosis recomendada es de 10 mg de rivaroxabán por vía oral una vez al día. La dosis inicial debe tomarse entre 6 a 10 horas después de la cirugía, siempre que se haya establecido la hemostasia. La duración del tratamiento depende del riesgo individual del paciente para un tromboembolismo venoso que está determinado por el tipo de cirugía ortopédica.~~

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

~~Si se olvida tomar una dosis, el paciente debe tomar Rivaroxabán inmediatamente y luego continuar al día siguiente con la ingesta diaria como antes~~

Prevención de Ictus y Embolia Sistémica

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

~~El tratamiento con Rivaroxabán debe continuarse a largo plazo siempre que el beneficio de la prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica supere el riesgo de hemorragia.~~

~~Si se olvida una dosis, el paciente debe tomar Rivaroxabán de inmediato y continuar al día siguiente con la ingesta diaria 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 la TVP recurrente y la EP.~~

~~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, seguida de 20 mg una vez al día para el tratamiento continuo y la prevención de la TVP y la EP recurrentes~~

~~La corta duración del tratamiento (al menos 3 meses) debe considerarse en pacientes con TVP o EP provocados 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 provocadas que no estén relacionadas con factores de riesgo transitorios importantes, TVP o EP no provocados o antecedentes de TVP o EP recurrentes.~~

~~Cuando se indica la prevención extendida de TVP y EP (después de completar al menos 6 meses de terapia para TVP o EP), la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. En pacientes en los que el riesgo de TVP o EP recurrentes se considere alto, como aquellos con comorbilidades complicadas, o que hayan desarrollado TVP o EP recurrentes en la prevención con una dosis extendida de 10 mg de Rivaroxabán una vez al día, se debiera considerar administrar una dosis de 20 mg de Rivaroxabán una vez al día.~~

~~La duración de la terapia y la selección e la dosis se deben individualizar después de una evaluación cuidadosa del beneficio del tratamiento con el riesgo del sangrado.~~

	Periodo de tiempo	Horario de dosificación	Dosis total diaria
Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrente.	Día 1-21	15 mg dos veces al día	30 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL RIVAXORED COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

	Día 22 en adelante	20 mg una vez al día	20 mg
Prevención de TVP y EP recurrente	Después de completar al menos 6 meses de terapia para TVP o EP	10 mg una vez al día o 20 mg una vez al día	10 mg o 20 mg

~~Para apoyar el cambio de dosis de 15 mg a 20 mg después del día 21, hay disponible un paquete de inicio de tratamiento de Rivaroxabán para el tratamiento de la TVP/EP durante las primeras 4 semanas.~~

~~Si se omite una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día (días 1 a 21), el paciente debe tomar Rivaroxabán de inmediato para garantizar un consumo de 30 mg de Rivaroxabán por día. En este caso, se pueden tomar dos comprimidos de 15 mg a la vez. El paciente debe continuar con la ingesta regular de 15 mg dos veces al día según lo recomendado al día siguiente.~~

~~Si se omite una dosis durante la fase de tratamiento una vez al día, el paciente debe tomar Rivaroxabán de inmediato y continuar al día siguiente con la ingesta diaria recomendada. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada.~~

~~Conversión de antagonistas de vitamina K (AVK) a Rivaroxabán~~

~~Para los pacientes tratados para la prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica, el tratamiento con AVK debe interrumpirse y la terapia con Rivaroxan debe iniciarse cuando el índice internacional normalizado (INR) es ≤ 3 .~~

~~Para los pacientes tratados por TVP, EP y prevención de recurrencia, el tratamiento con AVK debe interrumpirse y la terapia con Rivaroxabán debe iniciarse una vez que el INR es $\leq 2,5$. Al convertir pacientes de AVK a terapia con Rivaroxabán, los valores del índice Normalizado Internacional (INR) se elevarán falsamente después de la ingesta de Rivaroxabán. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de Rivaroxabán, y por lo tanto, no debe utilizarse.~~

~~Conversión de Rivaroxabán a antagonistas de la vitamina K (AVK)~~

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

~~En los pacientes que pasan de Rivaroxabán a VKA, el VKA debe administrarse simultáneamente hasta que el INR sea ≥ 2 . Durante los dos primeros días del periodo de conversión, se debe usar la dosificación inicial estándar de VKA seguida de la dosificación de VKA, según lo guiado por la prueba de INR. Mientras los pacientes que se encuentran con Rivaroxabán y VKA, el INR no debe analizarse antes de las 24 horas posteriores a la dosis previas sino antes de la siguiente dosis de Rivaroxabán. Una vez que se interrumpe el tratamiento con Rivaroxabán, la prueba INR puede realizarse de manera confiable al menos 24 horas después de la última dosis.~~

~~Conversión de anticoagulantes parenterales a Rivaroxabán~~

~~Para los pacientes que actualmente reciben un anticoagulante parenteral, suspenda el anticoagulante parenteral y comience a administrar Rivaroxabán entre 0 y 2 horas antes de la fecha de la próxima administración programada del medicamento parenteral (p. Ej., Heparinas de bajo peso molecular) o en el momento de la interrupción de un medicamento parenteral administrado de forma continua (p. ej., heparina no fraccionada intravenosa). Conversión de rivaroxabán a anticoagulantes~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL RIVAXORED COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

~~parenterales. Administre la primera dosis de anticoagulante parenteral al momento de tomar la siguiente dosis de Rivaroxabán.~~

Poblaciones Especiales

~~Insuficiencia Renal~~

~~Los datos clínicos limitados para pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 15–29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán aumentan significativamente. Por lo tanto, Rivaroxabán debe usarse con precaución en estos pacientes. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina <15 ml/min. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30–49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina 15–29 ml/min) se aplican las siguientes recomendaciones de dosis:~~

- ~~Para la prevención de la VTE en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50–80 ml/min) o insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30–49 ml/min)~~
- ~~Para la prevención del Ictus y el Embolismo Sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.~~
- ~~Para el tratamiento de TVD, tratamiento de EP y la prevención de un TVP o EP recurrente:~~

~~los pacientes deben ser tratados con 15 mg dos veces al día durante las primeras 3 semanas. Luego, cuando la dosis recomendada sea de 20 mg una vez al día, se debe considerar una reducción de la dosis de 20 mg una vez al día a 15 mg una vez al día si el riesgo de sangrado evaluado del paciente supera el riesgo de un TVP y EP recurrentes. La recomendación para el uso de 15 mg se basa en el modelo de PK y no se ha estudiado en este contexto clínico. Cuando la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día, no es necesario ajustar la dosis de la dosis recomendada. Insuficiencia hepática Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con coagulopatía y riesgo de hemorragia clínicamente relevante, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.~~

~~Uso en ancianos~~

~~No hay ajuste de dosis.~~

~~Peso corporal~~

~~No hay ajuste de dosis.~~

~~Género~~

~~No hay ajuste de dosis.~~

~~Población pediátrica~~

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

~~Pacientes sometidos a cardioversión.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL RIVAXORED COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

~~Rivaroxabán puede iniciarse o continuarse en pacientes que pueden requerir cardioversión. Para la cardioversión guiada por ecocardiograma transesofágico (TEE, por sus siglas en inglés) en pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, el tratamiento con rivaroxabán debe iniciarse al menos 4 horas antes de la cardioversión para garantizar una adecuada anticoagulación. Para todos los pacientes, se debe buscar confirmación antes de la cardioversión de que el paciente haya tomado Rivaroxabán según lo prescrito. Las decisiones sobre el inicio y la duración del tratamiento deben tener en cuenta las recomendaciones de guía establecidas para el tratamiento con anticoagulantes en pacientes sometidos a cardioversión.~~

~~Pacientes con fibrilación auricular no valvular que se someten a ICP (intervención coronaria percutánea) con colocación de stent~~

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

Métodos de Administración

~~Para uso oral:~~

~~Rivaroxabán debe tomarse con alimentos, a excepción de una tableta de 10 mg que puede tomarse con o sin alimentos.~~

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

~~Después de la administración de comprimidos recubiertos con película de Rivaroxabán triturado de 15 mg o 20 mg, la dosis debe ser seguida inmediatamente por la comida.~~

~~El comprimido de Rivaroxabán triturado también se puede administrar a través de tubos gástricos después de confirmar la correcta colocación gástrica del tubo. El comprimido triturado debe administrarse en una pequeña cantidad de agua a través de un tubo gástrico, después de lo cual debe enjuagarse con agua. Después de la administración de Rivaroxabán triturado de 15 mg o 20 mg de comprimidos recubiertos con película, la dosis debe ser seguida inmediatamente por alimentación enteral.~~
~~Contraindicaciones~~ Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.
~~Hemorragia clínicamente significativa activa.~~ Lesión o afección, si se considera un riesgo significativo de hemorragia grave. Esto puede incluir ulceración gastrointestinal actual o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, lesión cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, várices esofágicas conocidas o supuestas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o mayor Anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales.
~~Tratamiento concomitante con cualquier otro~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL RIVAXORED COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

~~anticoagulante, por ej: heparina no fraccionada (UFH), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatrán etaxilato, apixabán, etc.), excepto en circunstancias específicas de cambio de la terapia anticoagulante o cuando se administra UFH en las dosis necesarias para mantener abierto un catéter venoso central o un catéter arterial. Enfermedad hepática asociada con coagulopatía y riesgo de hemorragia clínicamente relevante, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C. Embarazo y lactancia~~

Contraindicaciones

Rivaxored está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido.

Rivaxored está contraindicado en los pacientes con sangrado activo, clínicamente significativo (por ejemplo, sangrado intracraneal, sangrado gastrointestinal).

Rivaxored está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía llevando a un riesgo de sangrado clínicamente relevante.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en Rivaxored en mujer embarazadas. Los datos en animales demuestran que rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, el uso de Rivaxored está contraindicado durante el embarazo.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rivaxored en madres lactantes. Los datos en animales indican que el rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, Rivaxored solo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna.

Advertencias y precauciones especiales de uso.

Se recomienda la vigilancia clínica en línea con la práctica de anticoagulación durante todo el período de tratamiento. Riesgo hemorrágico Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman Rivaroxabán deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de sangrado. Se recomienda su uso con precaución en condiciones con mayor riesgo de hemorragia. La administración de rivaroxabán debe interrumpirse si se produce una hemorragia grave.

En los estudios clínicos, se observaron con más frecuencia hemorragias de la mucosa (es decir, epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito urinario, incluyendo sangrado vaginal anormal o mayor sangramiento menstrual) y anemia durante el tratamiento a largo plazo con rivaroxabán en comparación con el tratamiento con AVK. Por lo tanto, además de la vigilancia clínica adecuada, las pruebas de laboratorio de hemoglobina / hematocrito podrían ser valiosas para detectar sangrado oculto y cuantificar la relevancia clínica del sangrado manifiesto, según se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se detalla a continuación, tienen un mayor riesgo de sangrado. Estos pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y anemia después del inicio del tratamiento. En pacientes que reciben Rivaroxabán para la prevención de TEV después de una cirugía electiva de reemplazo de cadera o

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL RIVAXORED COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

rodilla, esto se puede realizar mediante un examen físico regular de los pacientes, una observación detallada del drenaje de la herida quirúrgica y mediciones periódicas de hemoglobina.

Cualquier caída inexplicable en la hemoglobina o la presión arterial debe conducir a la búsqueda de un sitio de sangrado.

Aunque el tratamiento con rivaroxabán no requiere un monitoreo rutinario de la exposición, los niveles de rivaroxabán medidos con un análisis cuantitativo calibrado de anti-factor Xa pueden ser útiles en situaciones excepcionales donde el conocimiento de la exposición al rivaroxabán puede ayudar a tomar decisiones clínicas, por ejemplo, sobredosis y cirugía de emergencia.

Insuficiencia Renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml / min), los niveles plasmáticos de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (1,6 veces en promedio), lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia. Rivaroxabán se debe utilizar con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml / min. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina <15 ml / min.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 - 49 ml / min) que reciben de forma concomitante otros medicamentos que aumentan las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán, rivaroxabán se debe utilizar con precaución.

Interacción con otros medicamentos.

No se recomienda el uso de Rivaroxabán en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con azol-antimicóticos (como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos principios activos son fuertes inhibidores de CYP3A4 y P-gp y, por lo tanto, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán en un grado clínicamente relevante (2,6 veces en promedio), lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia.

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

Otros factores de riesgo hemorrágico

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

trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos

hipertensión arterial severa no controlada

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RIVAXORED COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

otra enfermedad gastrointestinal sin ulceración activa que puede conducir potencialmente a complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis y enfermedad por reflujo gastroesofágico)

retinopatía vascular

Bronquiectasias o antecedentes de sangrado ~~hemorragia~~ pulmonar.

Cualquier descenso inexplicado de la hemoglobina o de la presión arterial deberá llevar a una búsqueda de un sitio de sangrado.

Se investigó la eficacia y la seguridad de Rivaxored en combinación con los agentes antiplaquetarios aspirina y clopidogrel/ticlopidina. No se estudió el tratamiento en combinación con otros agentes antiplaquetarios, por ejemplo, prasugrel o ticagrelor y, por lo tanto, no se recomienda.

Pacientes con válvulas protésicas.

La seguridad y eficacia de Rivaroxabán no se han estudiado en pacientes con válvulas cardíacas protésicas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Rivaroxabán proporcione una anticoagulación adecuada en esta población de pacientes. No se recomienda el tratamiento con Rivaroxabán para estos pacientes.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular que se someten a ICP con colocación de stent

Los datos clínicos están disponibles en un estudio de intervención con el objetivo principal de evaluar la seguridad en pacientes con fibrilación auricular no valvular que se someten a ICP con colocación de stent. Los datos sobre la eficacia en esta población son limitados. No hay datos disponibles para pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular / ataque isquémico transitorio (AIT).

Pacientes con PE hemodinámicamente inestables o pacientes que requieren trombólisis o embolectomía pulmonar

Rivaroxabán no se recomienda como una 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 o punción espinal / epidural

Cuando se emplea anestesia neuroaxial (anestesia espinal / epidural) o punción espinal / epidural, los pacientes tratados con agentes antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL RIVAXORED COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

están en riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal que puede causar una parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos eventos puede aumentar por el uso postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia. El riesgo también puede incrementarse 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 intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, es necesario un diagnóstico y tratamiento urgente. 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 la trombopprofilaxis. No hay experiencia clínica con el uso de rivaroxabán de 15 mg y 20 mg en estas situaciones.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concurrente de rivaroxabán y anestesia neuroaxial (epidural / espinal) o punción espinal, considere 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 para alcanzar un efecto anticoagulante suficientemente bajo en cada paciente. Para la extracción de un catéter epidural y en base a las características generales de la PK, al menos 2 veces la vida media, es decir, al menos 18 horas en pacientes jóvenes y 26 horas en pacientes ancianos debe transcurrir después de la última administración de Rivaroxabán. Después de retirar el catéter, deben transcurrir al menos 6 horas antes de administrar la siguiente dosis de rivaroxabán. Si se produce una punción traumática, la administración de rivaroxabán debe demorarse durante 24 horas. Recomendaciones de dosificación antes y después de procedimientos invasivos e intervención quirúrgica que no sea cirugía de reemplazo de cadera o rodilla electiva Si se requiere un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, Rivaroxabán 10 mg, 15 mg y 20 mg se debe suspender al menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y en función del criterio clínico del médico.

Uso en ancianos

El aumento de la edad puede aumentar el riesgo hemorrágico.

Reacciones dermatológicas

Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica, durante la vigilancia posterior a la comercialización en asociación con el uso de rivaroxabán. Los pacientes parecen estar en mayor riesgo de estas reacciones al inicio del tratamiento: el inicio de la reacción ocurre en la mayoría de los casos en las primeras semanas de tratamiento. Rivaroxabán debe interrumpirse en la primera aparición de una erupción cutánea grave (por ejemplo, diseminación, intensa y / o con ampollas), o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones de la mucosa.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RIVAXORED COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**Información sobre excipientes.

Rivaroxabán contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.Inhibidores de CYP3A4 y P-gp

La administración conjunta 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 en el AUC promedio de rivaroxabán y un aumento de 1.7 veces / 1.6 veces en la Cmax media de rivaroxabán, con Incrementos significativos en los efectos farmacodinámicos que pueden llevar a un mayor riesgo de sangrado. Por lo 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 P-gp.

Se espera que las sustancias activas que inhiben fuertemente solo una de las vías de eliminación de Rivaroxabán, ya sea CYP3A4 o P-gp, aumenten las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán en menor medida. La claritromicina (500 mg dos veces al día), por ejemplo, considerada como un fuerte inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la gpP, produjo un aumento de 1.5 veces en el AUC promedio de rivaroxabán y un aumento de 1.4 veces en la Cmax. Este aumento no se considera clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativo en pacientes de alto riesgo. (Para pacientes con insuficiencia renal)

La eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1.3 veces en el AUC y la Cmax promedio de rivaroxabán. Este aumento no se considera clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativo 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 promedio de rivaroxabán y un aumento de 1,6 veces en la Cmax en comparación con los sujetos con función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2.0 veces en el AUC promedio de rivaroxabán y un aumento de 1.6 veces en la Cmax en comparación con los sujetos con función renal normal. El efecto de la eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal.

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado como un inhibidor moderado del CYP3A4, produjo un aumento de 1,4 veces en el AUC promedio de rivaroxabán y un aumento de 1,3 veces en la Cmax

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RIVAXORED COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

media. La interacción con fluconazol probablemente no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.

Dada la limitada información clínica disponible con dronedarona, debe 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 del antifactor Xa sin ningún efecto adicional en las pruebas de coagulación (PT, aPTT). La enoxaparina no afectó la farmacocinética de rivaroxabán.

Debido al aumento del riesgo de hemorragia, se debe tener cuidado si los pacientes son tratados concomitantemente con otros anticoagulantes.

AINEs / 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. Sin embargo, puede haber individuos con una respuesta farmacodinámica más pronunciada.

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

Clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró una interacción farmacocinética con rivaroxabán (15 mg), pero se observó un aumento relevante en el tiempo de sangrado en un subconjunto de pacientes que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, p-selectina o niveles de receptor GPIIb / IIIa.

Se debe tener cuidado si los pacientes se tratan concomitantemente con AINEs (incluido el ácido acetilsalicílico) y los inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que estos medicamentos generalmente aumentan el riesgo de sangrado.

ISRS /ISRN

Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la posibilidad de que los pacientes corran un mayor riesgo de sangrado en caso de uso concomitante con los ISRS o ISRN debido a su efecto informado sobre las plaquetas. Cuando se utilizaron concomitantemente en el programa clínico de rivaroxabán, se observaron tasas numéricamente más altas de hemorragia clínicamente importante mayor o no importante en todos los grupos de tratamiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL RIVAXORED COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Warfarina

La conversión de pacientes de warfarina antagonista de la vitamina K (INR 2.0 a 3.0) a rivaroxabán (20 mg) o de rivaroxabán (20 mg) a warfarina (INR 2.0 a 3.0) aumentó el tiempo de protrombina / INR (neoplastina) más que de forma aditiva (valores individuales de INR pueden observarse hasta 12), mientras que los efectos sobre el aPTT, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena fueron aditivos.

Si se desea probar los efectos farmacodinámicos de rivaroxabán durante el período de conversión, se pueden usar la actividad anti-factor Xa, PiCT y Heptest, ya que estas pruebas no se vieron afectadas por la warfarina. En el cuarto día después de la última dosis de warfarina, todas las pruebas (incluidas PT, aPTT, inhibición de la actividad del factor Xa y ETP) reflejaron solo el efecto de rivaroxabán.

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

Inductores CYP3A4

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

Otras terapias concomitantes.

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

No se observó interacción clínicamente relevante con los alimentos.

Parámetros de laboratorio

Los parámetros de coagulación (por ejemplo, PT, aPTT, HepTest) se ven afectados según lo esperado por el modo de acción de rivaroxabán.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL RIVAXORED COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Fertilidad, embarazo y lactancia.

El embarazo

La seguridad y eficacia de Rivaroxabán no se han establecido en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Debido a la toxicidad reproductiva potencial, el riesgo intrínseco de sangrado y la evidencia de que rivaroxabán pasa la placenta, este medicamento está contraindicado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con rivaroxabán.

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

Lactancia Amamantamiento

La seguridad y eficacia de Rivaroxabán no se han establecido en mujeres que amamantan. Los datos de los animales indican que rivaroxabán se secreta en la leche. Por lo tanto, el rivaroxabán está contraindicado durante la lactancia. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir o abstenerse de la terapia.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Rivaroxabán tiene poca influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han notificado reacciones adversas como síncope (frecuencia: poco frecuente) y mareos (frecuencia: común). Los pacientes que experimenten estas reacciones adversas no deben conducir ni utilizar máquinas.

Efectos indeseables

Resumen del perfil de seguridad. La seguridad de rivaroxabán se ha evaluado en once estudios de fase III que incluyeron 34,859 pacientes expuestos a rivaroxabán (ver Tabla 1).

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

Indicación	Número de pacientes*	Total dosis diaria	Duración máxima del tratamiento
Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6,097	10 mg	39 días
<u>Prevención del tromboembolismo venoso</u>	3,997	10 mg	39 días

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL RIVAXORED COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

<u>(TEV) en pacientes adultos que se someten a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.</u> Prevention of venous thromboembolism in medically ill patients			
Tratamiento de TVP, EP y prevención de <u>TVP y EP</u> recurrentes cia	6,790	Día 1 - 21: 30 mg Día 22 en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses días
Prevención de un accidente <u>cerebro</u> vascular y embolismo sistémico en pacientes con una fibrilación <u>auricular</u> atrial no valvular	7,750	20 mg	41 meses días
Prevención de un eventos aterotrombóticos en pacientes después de un SCA	10,225	5 mg o 10 mg respectivamente, coadministrado con AAS o AAS mas clopidogrel o ticlopidina	31 meses días

*Pacientes expuestos a al menos una dosis de Rivaroxabán

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Rivaroxabán fueron hemorragias (ver Descripción de las reacciones adversas seleccionadas a continuación). Las hemorragias notificadas con mayor frecuencia ($\geq 4\%$) fueron epistaxis (5,8%) y hemorragia del tracto gastrointestinal (4,1%).

En total, aproximadamente el 65% de los pacientes expuestos a al menos una dosis de Rivaroxabán se informaron con eventos adversos emergentes del tratamiento. Alrededor del 21% de los pacientes experimentaron eventos adversos considerados relacionados con el tratamiento según lo evaluado por los investigadores.

Tabla 2 Tasas de eventos de sangrado y anemia en pacientes expuestos a Rivaroxabán en los estudios de fase III completados

Indicación	Cualquier Sangrado	Anemia
Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6.8% de los pacientes	5.9% de los pacientes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL RIVAXORED COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Prevención del tromboembolismo venoso en pacientes medicamente enfermos	12.6% de pacientes	2.1% de pacientes
Tratamiento de TVP, EP y prevención de TVP y EP recurrentes	23% de los pacientes	1.6% de los pacientes
Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	28 por 100 pacientes al año	2.5 por en 100 <u>pacientes al año</u> per years
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes después de un SCA	22 por 100 pacientes al año	1.4 por en 100 <u>pacientes por año</u> per years

Debido al modo de acción farmacológico, Rivaxored puede asociarse con un aumento de riesgo de sangrado oculto o manifiesto de cualquier tejido y órgano que puede producir anemia post hemorrágica. El riesgo de sangrados puede estar aumentando en algunos grupos de pacientes, por ejemplo, pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia.

Los signos, síntomas y gravedad (incluso desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la magnitud del sangrado y/o anemia.

Pueden presentarse complicaciones hemorrágicas como debilidad, palidez, mareos, cefalea o hinchazón inexplicada, disnea y shock inexplicado. En algunos casos, se han observado síntomas de isquemia cardíaca, como dolor torácico o angina de pecho, como consecuencia de la anemia.

Se han notificado de Rivaxored complicaciones conocidas, secundarias a sangrado grave, como síndrome compartimental e insuficiencia renal por hipoperfusión. Por lo tanto, al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado, deberá plantearse la posibilidad de un sangrado.

Lista tabulada de reacciones adversas

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

Las frecuencias se definen como:

muy frecuentes ($\geq 1/10$)

común ($\geq 1/100$ a $<1/10$)

poco común ($\geq 1 / 1,000$ a $<1/100$)

raro ($\geq 1 / 10,000$ a $<1 / 1,000$)

muy raros ($<1 / 10,000$)

Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RIVAXORED COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Tabla 3: Todas las reacciones adversas emergentes del tratamiento informadas en pacientes en estudios de fase III o mediante uso posterior a la comercialización.

Clase de órgano o Sistema (MedDRA)	Común	Poco común	Raro	Muy raro	No conocida
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Anemia (incl. Parámetros de laboratorio respectivos)	Trombocitosis (inc. Aumento de plaquetas) ^A Trombocitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico		Reacciones alafilácticas incluyendo shock anafiláctico	
Trastornos del Sistema Nervioso	Mareo, dolor de cabeza	Hemorragia cerebral e intracraneal, síncope			
Trastornos oculares	Sangrado Hemorragia ocular (incl. Hemorragia conjuntival)				
Trastornos cardíacos		Taquicardia			
Trastornos vasculares	Hipotensión, hematoma				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis, hemoptisis				
Desórdenes gastrointestinales	Sangrado Hemorragia gingival, sangrado hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. Hemorragia rectal), dolores gastrointestinales y abdominales, dispepsia, náuseas, estreñimiento ^A , diarrea, vómitos	Boca seca			

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RIVAXORED COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Trastornos hepatobiliares		Deterioro hepático, Aumento de la bilirrubina, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento GGT ^A	Ictericia, aumento de la conjugación con bilirrubina (con o sin aumento concomitante de ALT) , colestasis, hepatitis (inc. Lesión hepatocelular)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito (incluido los casos poco frecuentes de prurito generalizado), erupción cutánea, equimosis, sangrado hemorrágico cutánea y subcutánea	Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson / Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome DRESS	
Trastornos Músculo esqueléticos y tejido conectivo	Dolor en la extremidad ^A	Hemartrosis	Sangrado Hemorrágico Muscular		Síndrome compartimental a una hemorragia secundaria
Trastornos renales y urinarios	Sangrado Hemorrágico del tracto urogenital (incluyendo hematuria y menorragia ^B , insuficiencia renal (incluyendo aumento de la creatinina en sangre, aumento de urea en sangre) ^A				Insuficiencia renal/insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia, suficiente para causar hipoperfusión.
Desórdenes generales y condiciones administrativas del sitio	Fiebre ^A , edema periférico, disminución de la fuerza general y la energía (inc. Fatiga y astenia)	Sentirse mal (incl. Malestar)	Edema Localizado ^A		
Investigaciones		Aumento LDH ^A , Aumento lipasa ^A , Aumento Amilasa ^A			

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL RIVAXORED COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procesales	Hemorragia posprocedimiento o (incl. Anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), contusion, secreción de la herida ^A		Vascular pseudoaneurisma ^C		
---	---	--	---------------------------------------	--	--

A: Observado en prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

B: Observado en tratamiento de TVP, EP y prevención de la recurrencia que es muy común en mujeres menores de 55 años

C: Observado como poco frecuente en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes después de un SCA(después de una interacción coronaria percutánea

Descripción de reacciones alérgicas seleccionadas

Debido al modo de acción farmacológico, el uso de Rivaroxabán puede asociarse con un mayor riesgo de sangrado oculto o evidente en cualquier tejido u órgano que pueda causar anemia post hemorrágica. Los signos, los síntomas y la gravedad (incluido el desenlace fatal) variarán según la ubicación y el grado o la extensión del sangrado y / o la anemia. En los estudios clínicos, se observaron con más frecuencia hemorragias de la mucosa (es decir, epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito urinario, incluyendo sangrado vaginal anormal o mayor menstrual) y anemia durante el tratamiento a largo plazo con Rivaroxabán en comparación con el tratamiento con AVK. Por lo tanto, además de la vigilancia clínica adecuada, las pruebas de laboratorio de hemoglobina / hematocrito podrían ser valiosas para detectar sangrado oculto y cuantificar la relevancia clínica del sangrado manifiesto, según se considere apropiado. El riesgo de hemorragias puede aumentar en ciertos grupos de pacientes, p. aquellos pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y / o en tratamiento concomitante que afecte la hemostasia. El sangrado menstrual puede intensificarse y / o prolongarse. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, cefalea o hinchazón inexplicable, disnea y shock inexplicable. En algunos casos, como consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de isquemia cardíaca como dolor en el pecho o angina de pecho.

Se han notificado complicaciones relacionadas con el sangrado severo como el síndrome compartimental y la insuficiencia renal debida a la hipoperfusión. Por lo tanto, la posibilidad de hemorragia debe considerarse al evaluar la condición en 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 absorción limitada, se espera un efecto máximo sin un aumento adicional en la exposición media al plasma a dosis supratrapéuticas de 50 mg de Rivaroxabán o más. Un antídoto específico que antagoniza el efecto farmacodinámico de Rivaroxabán no está disponible.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL RIVAXORED COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

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

Manejo del sangrado

En caso de que surja una complicación hemorrágica en un paciente que recibe Rivaroxabán, la siguiente administración de Rivaroxabán debe retrasarse o el tratamiento debe suspenderse según corresponda. Rivaroxabán tiene una vida media de aproximadamente 5 a 13 horas. El manejo debe ser individualizado de acuerdo con la gravedad y la ubicación de la hemorragia. Se podría usar el tratamiento sintomático apropiado según sea necesario, como compresión mecánica (por ejemplo, para epistaxis severa), hemostasis quirúrgica con procedimientos de control de sangrado, reemplazo de fluidos y soporte hemodinámico, hemoderivados (glóbulos rojos compactos o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o coagulopatía asociadas)) o plaquetas.

Si el sangrado no se puede controlar con las medidas anteriores, debe considerarse la administración de un agente de reversión procoagulante específico, como el concentrado de complejo de protrombina (PCC), el concentrado de complejo de protrombina activada (APCC) o el factor VIIa recombinante (r-FVIIa). Sin embargo, actualmente hay una experiencia clínica muy limitada con el uso de estos productos en individuos que reciben Rivaroxabán. La recomendación también se basa en datos no clínicos limitados. La dosificación del factor VIIa recombinante se considerará y se ajustará en función de la mejora de la hemorragia. Dependiendo de la disponibilidad local, se debe considerar una consulta con un experto en coagulación en caso de hemorragias importantes.

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten la actividad anticoagulante de Rivaroxabán. La experiencia con el ácido tranexámico y la experiencia con el ácido aminocaproico y la aprotinina en pacientes que reciben rivaroxabán es limitada. No hay razones científicas para el beneficio ni la 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 dializable.~~

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor directo de Factor Xa; Agentes Antitrombóticos.

Código ATC: B01AF01.

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL RIVAXORED COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

realizará en segundos, ya que el INR (Índice Internacional Normalizado ~~International Normalized Ratio~~) solo se calibra y válida para cumarinas y no se puede usar para ningún otro anticoagulante. En pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, los percentiles 5/95 para PT (neoplastina) 2 a 4 horas después de la ingesta de comprimidos (es decir, en el momento del efecto máximo) variaron de 13 a 25 s (valores iniciales antes de la cirugía de 12 a 15 s).

~~En pacientes que recibieron Rivaroxabán para el tratamiento de TVP y EP y la prevención de la recurrencia, los percentiles 5/95 para PT (neoplastina) 2 a 4 horas después de la ingesta de comprimidos (es decir, en el momento del efecto máximo) para 15 mg de rivaroxabán dos veces al día, desde 17 a 32 s y para 20 mg de Rivaroxabán una vez al día de 15 a 30 s. En el canal (8 – 16 h después de la ingesta de comprimidos), los percentiles 5/95 para 15 mg dos veces al día variaron de 14 a 24 segundos y para 20 mg una vez al día (18–30 h después de la ingesta de comprimidos) de 13 a 20 s.~~

~~En pacientes con fibrilación auricular no valvular que reciben Rivaroxabán para la prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica, los percentiles 5/95 para PT (neoplastina) 1 a 4 horas después de la ingesta de comprimidos (es decir, en el momento del efecto máximo) en pacientes tratados con 20 mg una vez al día varió de 14 a 40 s y en pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con 15 mg una vez al día de 10 a 50 s. En el canal (16 – 36 h después de la ingesta de comprimidos), los percentiles 5/95 en pacientes tratados con 20 mg una vez al día variaron de 12 a 26 s y en pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con 15 mg una vez al día de 12 a 26 s.~~

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

El tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT) y HepTest también son prolongados en función de la dosis; sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico de Rivaroxabán.

No hay necesidad de monitorizar los parámetros de coagulación durante el tratamiento con Rivaroxabán en la rutina clínica. Sin embargo, si los niveles de rivaroxabán clínicamente indicados pueden medirse mediante pruebas calibradas de anti-factor Xa.

Propiedades farmacocinéticas

Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica

Absorción

Rivaroxabán se absorbe rápidamente y las concentraciones máximas (C_{máx}) aparecen 2 a 4 horas después de la ingesta de comprimidos.

La absorción oral de rivaroxabán es casi completa y la biodisponibilidad oral es alta (80 - 100%) para la dosis de comprimidos de 2,5 mg y 10 mg, independientemente de las condiciones de ayuno /

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL RIVAXORED COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

alimentación. La ingesta con alimentos no afecta el AUC o la Cmax de Rivaroxabán a la dosis de 2,5 mg y 10 mg. Rivaroxabán 2.5mg y 10 mg comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos.

~~Debido a una extensión reducida de la absorción, se determinó una biodisponibilidad oral del 66% para el comprimido de 20 mg en condiciones de ayuno. Cuando se tomaron rivaroxabán comprimidos de 20 mg junto con alimentos, se observaron incrementos en el AUC medio en un 39% en comparación con la ingesta de comprimidos en condiciones de ayuno, lo que indica una absorción casi completa y una alta biodisponibilidad oral. Rivaroxabán 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos.~~

~~La farmacocinética de Rivaroxabán es aproximadamente lineal hasta aproximadamente 15 mg una vez al día en estado de ayuno. En condiciones de alimentación, los comprimidos de 10 mg, 15 mg y 20 mg de Rivaroxabán demostraron proporcionalidad a la dosis. En dosis más altas, el rivaroxabán muestra una absorción de disolución limitada con una biodisponibilidad reducida y una tasa de absorción reducida con una dosis mayor. Esto está más marcado en el estado de ayuno que en el estado alimentado. La variabilidad en la farmacocinética de Rivaroxabán es moderada, con una variabilidad interindividual (CV%) que varía de 30% a 40%, además del día de la cirugía y al día siguiente cuando la variabilidad en la exposición es alta (70%).~~

La absorción de Rivaroxabán depende del sitio de su liberación en el tracto gastrointestinal. Se notificó una disminución del 29% y del 56% en el AUC y la Cmax en comparación con el comprimido cuando se libera el granulado de Rivaroxabán en el intestino delgado proximal. La exposición se reduce aún más cuando se libera Rivaroxabán en el intestino delgado distal, o colon ascendente. Por lo tanto, se debe evitar la administración de rivaroxabán distal al estómago, ya que esto puede resultar en una absorción reducida y la exposición relacionada con el rivaroxabán.

La biodisponibilidad (AUC y Cmax) fue comparable con 20 mg de Rivaroxabán administrado por vía oral como una tableta triturada mezclada en puré de manzana, o suspendida en agua y administrada a través de un tubo gástrico seguido de una comida líquida, en comparación con una tableta completa. 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 de rivaroxabán.

Distribución

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

Biotransformación y eliminación.

De la dosis de rivaroxabán administrada, aproximadamente 2/3 sufre una degradación metabólica, la mitad se elimina por vía renal y la otra mitad se elimina por la vía fecal. El último tercio de la dosis administrada se somete a excreción renal directa como sustancia activa inalterada en la orina, principalmente a través de la secreción renal activa.

Rivaroxabán se metaboliza a través de los mecanismos independientes de CYP3A4, CYP2J2 y CYP. La degradación oxidativa del resto de morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida son los principales

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL RIVAXORED COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

sitios de biotransformación. Sobre la base de investigaciones in vitro, rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (P-glicoproteína) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama).

El Rivaroxabán sin cambios es el compuesto más importante en el plasma humano, sin que estén presentes metabolitos circulantes importantes o activos. Con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 10 l / h, el Rivaroxabán se puede clasificar como una sustancia de bajo aclaramiento. Después de la administración intravenosa de una dosis de 1 mg, la vida media de eliminación es de aproximadamente 4,5 horas. Después de la administración oral, la eliminación se limita a la velocidad de absorción. La eliminación del Rivaroxabán del plasma ocurre con vidas medias terminales de 5 a 9 horas en individuos jóvenes y con vidas medias terminales de 11 a 13 horas en ancianos.

Poblaciones especiales

Género

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

Uso en ancianos

Los pacientes ancianos exhibieron 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 total (aparente) y al aclaramiento renal. No es necesario ajustar la dosis.

Diferentes categorías de peso

Los extremos en el 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.

Diferencias interétnicas

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

~~*Diferencias interétnicas*~~

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

Deterioro hepático

Los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A) mostraron solo cambios menores en la farmacocinética de Rivaroxabán (1,2 veces más en el AUC de Rivaroxabán en promedio), casi comparables a su grupo de control sano compatible. En pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (clasificada como Child Pugh B), el AUC medio de Rivaroxabán aumentó significativamente en 2,3 veces en comparación con los voluntarios sanos, **debido al deterioro significativo de la depuración del fármaco, que indica enfermedad hepática importante**. AUC sin

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RIVAXORED COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

consolidar se incrementó 2.6 veces. Estos pacientes también tenían una eliminación renal reducida 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 pacientes con insuficiencia hepática moderada en comparación con voluntarios sanos; la prolongación de la PT se incrementó de manera similar en un factor de 2.1. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada fueron más sensibles al Rivaroxabán, lo que dio como resultado una relación PK / PD más pronunciada entre la concentración y el TP.

Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con coagulopatía y riesgo de hemorragia clínicamente relevante, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.

Insuficiencia renal

Hubo un aumento en la exposición a Rivaroxabán correlacionada con una disminución en la función renal, según se evaluó a través de las mediciones de aclaramiento de creatinina. En personas con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50 - 80 ml / min), moderada (aclaramiento de creatinina 30 - 49 ml / min) y grave (aclaramiento de creatinina 15 - 29 ml / min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (AUC) aumentaron 1,4 , 1.5 y 1.6 veces respectivamente. Los aumentos correspondientes en los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados. En individuos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, la inhibición general de la actividad del factor Xa se incrementó en un factor de 1.5, 1.9 y 2.0 respectivamente en comparación con voluntarios sanos; la prolongación de la PT se incrementó de manera similar en un factor 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 alta unión 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 se debe utilizar con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml / min.

Debido a la enfermedad subyacente, los pacientes con disfunción renal grave corren un mayor riesgo tanto de sangrado como de trombosis.

Datos farmacocinéticos en pacientes

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL RIVAXORED COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Toxicidad aguda y dosis repetidas

El rivaroxabán demostró toxicidad aguda baja en ratas y ratones.

Carcinogenia

El rivaroxabán se investigó hasta 60 mg/kg/día, alcanzando niveles de exposición similares a los de seres humanos (ratones) o hasta 3.6 veces más (ratas) que en seres humanos.

El rivaroxabán no demostró potencial carcinogénico en ratas y ratones.

~~Relación farmacocinética / farmacodinámica. La relación farmacocinética / farmacodinámica (PK / PD) entre la concentración plasmática de rivaroxabán y varios puntos finales de la EP (inhibición del factor Xa, PT, aPTT, Heptest) se evaluó 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 de Emax.~~

~~Para PT, el modelo de intercepción lineal generalmente describía mejor los datos. Dependiendo de los diferentes reactivos de PT utilizados, la pendiente difería considerablemente. Cuando se usó Neoplastin PT, el PT basal fue de aproximadamente 13 segundos y la pendiente fue de aproximadamente 3 a 4 s / (100 µg / l). Los resultados de los análisis PK / PD en la Fase II y III fueron consistentes con los datos establecidos en sujetos sanos. En los pacientes, el factor basal Xa y el PT se vieron influenciados por la cirugía, lo que dio como resultado una diferencia en la concentración de la inclinación del PT entre el día posterior a la cirugía y el steady state.~~

Población pediátrica

~~La seguridad y la eficacia no se han establecido para niños y adolescentes hasta 18 años.~~

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

Período

24 meses, almacenado a no más de 30°C.

Precauciones para el almacenamiento

Mantener fuera del alcance de los niños.

Naturaleza y contenido del envase.

Blister de Alu-Alu impreso,

Almacenamiento:

~~Almacenar por debajo de 30 °C.~~