

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RIBEX

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

(RIVAROXABÁN)

COMPOSICIÓN

Ribex comprimidos recubiertos 20 mg:

Cada *comprimido recubierto* contiene:

Rivaroxabán 20 mg

Excipientes c.s.: (Celulosa microcristalina, Laurilsulfato de sodio, Hipromelosa, Croscarmelosa sódica, Poloxámero 188, Estearato de magnesio, Lactosa monohidrato, macrogol, Dióxido de titanio, óxido de hierro rojo).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos, inhibidores directos del factor Xa.

Código ATC: B01AF01

INDICACIONES

RIVAROXABÁN 20 mg

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 mayor o igual a 75 años, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular previo o accidente isquémico transitorio.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP), y para la prevención de la TVP y el embolismo pulmonar (EP) recurrentes.

Población pediátrica

Rivaroxabán está indicado para el tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y la prevención de la recidiva del TEV en niños y adolescentes menores de 18 años con un peso superior a 30 kg después de la iniciación del tratamiento anticoagulante estándar.

CARÁCTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Y PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

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

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Efectos farmacodinámicos

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

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

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

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

en la reversión de los cambios en la generación de trombina endógena que el CCP de 4 factores (ver sección Sobredosificación).

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

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

Absorción

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

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

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

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

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

La absorción de Rivaroxabán depende del sitio donde se libera en el tracto gastrointestinal. Se ha notificado una disminución del 29% y del 56% en el AUC y la C_{max} , en comparación con el comprimido, cuando Rivaroxabán en forma de granulado se liberó en el intestino delgado proximal. La exposición se reduce aún más cuando Rivaroxabán se libera en el intestino delgado distal o en el

colon ascendente. Por lo tanto, debe evitarse la administración de Rivaroxabán de forma distal al estómago, ya que esto puede dar lugar a una reducción de la absorción y la correspondiente exposición a Rivaroxabán.

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

Distribución

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

Biotransformación y eliminación

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

Rivaroxabán se metaboliza mediante el CYP3A4, el CYP2J2 y mecanismos independientes del CYP. Las principales vías de biotransformación son la degradación oxidativa de la porción de morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida. Según investigaciones *in vitro*, Rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glucoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama). Rivaroxabán en forma inalterada es el compuesto más abundante en el plasma humano sin presencia de metabolitos mayores o metabolitos activos circulantes. Con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 10 l/h, Rivaroxabán puede clasificarse como una sustancia de bajo aclaramiento.

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

Poblaciones especiales

Sexo

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

Pacientes de edad avanzada

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

Peso corporal

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

Origen étnico

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

Insuficiencia hepática

Los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A), sólo presentaron cambios menores en la farmacocinética de Rivaroxabán (aumento medio del AUC de 1,2 veces), lo que fue casi comparable al grupo control de voluntarios sanos. En los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el AUC media de Rivaroxabán estuvo aumentada significativamente en 2,3 veces, en comparación con los voluntarios sanos. El AUC parcial aumentó 2,6 veces. Estos pacientes también mostraron una disminución de la eliminación renal de Rivaroxabán, similar a los pacientes con insuficiencia renal moderada. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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

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

Insuficiencia renal

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

voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP aumentó en factores de 1,3, 2,2 y 2,4, respectivamente. No hay datos en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 mL/min.

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

Datos farmacocinéticos en pacientes

En los pacientes que recibieron Rivaroxabán 20 mg una vez al día para el tratamiento de la TVP aguda, la concentración media geométrica (intervalo de predicción del 90%) a las 2 - 4 h y a las 24 h aproximadamente después de la dosis (lo que representa aproximadamente las concentraciones máxima y mínima durante el intervalo entre dosis) fue de 215 (22 - 535) y de 32 (6 - 239) µg/L, respectivamente.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Se ha evaluado la relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) entre la concentración plasmática de Rivaroxabán y varios criterios de valoración PD (inhibición del factor Xa, tiempo de protrombina (TP), TTPa, Heptest) después de la administración de un amplio rango de dosis (de 5 a 30 mg dos veces al día). La relación entre la concentración de Rivaroxabán y la actividad del factor Xa se describió de manera óptima por un modelo E_{max} . En el caso del TP, por lo general, el modelo de intersección lineal describió mejor los datos. Dependiendo de los diferentes reactivos usados en el TP, la pendiente varió considerablemente. Con Neoplastin PT, el TP basal fue de aproximadamente 13 seg. y la pendiente fue de alrededor de 3 a 4 seg/(100 µg/l). Los resultados de los análisis de la relación PK/PD en las fases II y III fueron consistentes con los datos establecidos en los sujetos sanos. En pacientes, los valores iniciales del factor Xa y del TP se vieron afectados por la intervención quirúrgica y dieron como resultado una diferencia en la pendiente de concentración-TP entre el día después de la intervención y el estado de equilibrio.

Población pediátrica

No se ha determinado la seguridad y eficacia en niños y adolescentes hasta los 18 años.

Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología RIVAROXABÁN 20 mg

Prevención de ACV en FA

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: Método y frecuencia de administración

Un comprimido de 20 mg de rivaroxabán se debe tomar una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl: <50-30 mL/min) un comprimido de 15 mg de rivaroxabán se debe tomar una vez al día.

Los comprimidos de rivaroxabán de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos.

En pacientes que no pueden tragar comprimidos enteros, se pueden triturar los comprimidos de rivaroxabán 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 rivaroxabán de 15 a 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentos.

El comprimido triturado de rivaroxabán se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda nasogástrica en el estómago se debe confirmar antes de administrar rivaroxabán. 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 rivaroxabán de 15 mg o 20 mg debe ir seguida *inmediatamente de alimentación enteral*.

Prevención de ACV en FA: Dosis olvidadas

Si se ha olvidado una dosis, el paciente debe tomar rivaroxabán 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 máxima diaria recomendada es de 20 mg.

Prevención de ACV en FA: Información adicional sobre poblaciones especiales

Prevención de ACV en FA: Pacientes con insuficiencia hepática

Rivaroxabán está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía llevando a un riesgo de sangrado 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 pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C).

Prevención de ACV en FA: Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis si rivaroxabán se administra en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina (CrCl): $\leq 80-50$ mL/min) (ver la sección "Propiedades farmacocinéticas").

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, rivaroxabán 15 mg debe emplearse con precaución en estos pacientes.

El uso de rivaroxabán no se recomienda en pacientes con CrCl < 15 mL/min.

Prevención de ACV en FA: Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a Rivaroxabán

El tratamiento con AVK debe interrumpirse y la terapia con rivaroxabán debe iniciarse una vez que el INR es ≤ 3.0 .

Cuando los pacientes cambien de AVK a rivaroxabán, los valores del INR estarán falsamente elevados después de tomar rivaroxabán. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de rivaroxabán y, por tanto, no debe emplearse.

Prevención de ACV en FA: Cambio de rivaroxabán a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de rivaroxabán a AVK. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que rivaroxabán puede contribuir a un INR elevado.

En los pacientes que cambian de rivaroxabán a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea ≥ 2.0 . Durante los dos primeros días del periodo 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 rivaroxabán y AVK, el INR no se debe determinar antes de 24 horas (después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de rivaroxabán). Después de discontinuar rivaroxabán, 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 rivaroxabán

Para los pacientes que reciben actualmente un anticoagulante por vía parenteral, empezar rivaroxabán 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).

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

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

Prevención de ACV en FA: Cardioversión

La administración de rivaroxabán puede ser iniciada o mantenida en pacientes que podrían requerir de una cardioversión.

Para cardioversión guiada por ecocardiografía transesofágica (TEE) en pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, el tratamiento con rivaroxabán debe iniciarse al menos 4 horas antes de la cardioversión para asegurar una anticoagulación adecuada.

Prevención de ACV en FA: 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.

Prevención de ACV en FA: Pacientes geriátricos

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

Prevención de ACV en FA: Sexo

No se requiere ajustar la dosis en función del sexo.

Prevención de ACV en FA: Peso corporal

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

Prevención de ACV en FA: Diferencias étnicas

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

Tratamiento y prevención de la TVP y del EP recurrentes – Posología y método de administración
Tratamiento y prevención de la TVP y del EP recurrentes:

Método de administración

Vía oral

Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrentes:

Dosis habitual recomendada

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

Después de la finalización de al menos 6 meses de tratamiento para TVP o EP, se recomienda rivaroxabán 10 mg una vez al día o rivaroxabán 20 mg una vez al día con base en una evaluación individual del riesgo de TVP o EP recurrentes en comparación con el riesgo de sangrado.

	Período de Tiempo	Programa de dosis	Dosis total diaria
Tratamiento y prevención de TVP o EP recurrentes	Día 1-21	15 mg dos veces al día	30 mg
	Día 22 en adelante	20 mg una vez al día	20 mg

Prevención de TVP o EP recurrentes	Después de la finalización de al menos 6 meses de tratamiento para TVP o EP	10 mg una vez al día o 20 mg una vez al día	10 mg o 20 mg
---	---	---	---------------

Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrentes:

Duración del tratamiento

La terapia debe continuarse mientras persista el riesgo de TEV.

Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrentes:

Método y frecuencia de administración

Durante las 3 semanas iniciales de tratamiento agudo deben tomarse 15 mg de rivaroxabán dos veces al día. Después de las 3 semanas iniciales, el tratamiento con rivaroxabán debe continuarse con 20 mg una vez al día.

Después de al menos 6 meses de tratamiento deben tomarse 10 mg de rivaroxabán una vez al día o 20 mg una vez al día.

Los comprimidos de rivaroxabán de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos.

Los comprimidos de rivaroxabán de 10 mg pueden tomarse con o sin alimentos.

En pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, es posible triturar los comprimidos de rivaroxabán y mezclarlos con agua o alimentos blandos, como el puré de manzana, inmediatamente antes de su uso y administración oral. La administración de los comprimidos triturados de rivaroxabán de 15 mg o 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentos.

El comprimido triturado de rivaroxabán se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda en el estómago se debe confirmar antes de administrar rivaroxabán. 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 rivaroxabán de 15 mg o 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentación entérica.

Tratamiento y prevención de la TVP y del EP recurrentes:

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 rivaroxabán inmediatamente, para asegurarse de tomar 30 mg de rivaroxabán 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 una vez al día, el paciente debe tomar rivaroxabán inmediatamente, para asegurarse de tomar la dosis diaria recomendada. El paciente debe continuar con la toma regular de dosis una vez al día, como se recomienda, al día siguiente.

Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrentes:

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 y prevención de TVP y EP recurrentes:

Información adicional sobre poblaciones especiales

Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrentes:

Pacientes con insuficiencia hepática

Rivaroxabán está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía llevando a un riesgo de sangrado 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 y prevención de TVP y EP recurrentes:

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis si rivaroxabán se administra en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina (CrCl): ≤ 80 a 50 mL/min) o moderada (CrCl: < 50 a 30 mL/min).

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, rivaroxabán debe emplearse con precaución en estos pacientes.

El uso de rivaroxabán no se recomienda en pacientes con CrCl < 15 mL/min.

Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrentes:

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

El tratamiento con AVK debe interrumpirse y la terapia con rivaroxabán debe iniciarse una vez que el INR es \geq 2.5.

Cuando los pacientes cambien de AVK a Rivaroxabán, los valores del INR estarán falsamente elevados después de tomar Rivaroxabán. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de Rivaroxabán y, por tanto, no debe emplearse.

Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrentes:

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

Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de Rivaroxabán a AVK. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que Rivaroxabán puede contribuir a un INR elevado.

En los pacientes que cambian de Rivaroxabán a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea \geq 2.0. Durante los dos primeros días del periodo 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 Rivaroxabán y AVK, el INR no se debe determinar antes de 24 horas (después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de Rivaroxabán). Después de discontinuar Rivaroxabán, la determinación del INR puede hacerse de manera fiable 24 horas después de la última dosis.

Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrentes:

Cambio de anticoagulantes parenterales a Rivaroxabán

Para los pacientes que reciben actualmente un anticoagulante por vía parenteral, empezar Rivaroxabán 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 y prevención de TVP y EP recurrentes:

Cambio de Rivaroxabán a anticoagulantes parenterales

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

Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrentes:

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 y prevención de TVP y EP recurrentes:

Pacientes geriátricos

No se requiere ajustar la dosis en función de la edad

Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrentes:

Sexo

No se requiere ajustar la dosis en función del sexo.

Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrentes:

Peso corporal

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

Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrentes:

Diferencias étnicas

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

Tratamiento y prevención de la recidiva del TEV en pacientes pediátricos - Posología y método de administración

Tratamiento y prevención de la recidiva del TEV en pacientes pediátricos:

Método de administración

Para uso oral.

Se debe recomendar al paciente que ingiera el comprimido con líquido.

Tratamiento y prevención de la recidiva del TEV en pacientes pediátricos:

Posología

Iniciación del tratamiento con Rivaroxabán en niños y adolescentes

El tratamiento con Rivaroxabán en niños y adolescentes debe iniciarse después de al menos 5 días de tratamiento inicial de anticoagulación con heparinas parenterales (ver la sección “Propiedades farmacodinámicas”). Rivaroxabán se dosifica en función del peso corporal utilizando la forma farmacéutica más adecuada (ver a continuación).

- Peso corporal de 50 kg o más: se recomienda una dosis diaria única de 20 mg de rivaroxabán. Esta es la dosis máxima diaria.
- Peso corporal de 30 a 50 kg: se recomienda una dosis diaria única de 15 mg de rivaroxabán. Esta es la dosis máxima diaria.
- Para pacientes con un peso corporal inferior a 30 kg, se deben utilizar los gránulos de Rivaroxabán para suspensión oral.

Pauta posológica de Rivaroxabán ajustado al peso corporal para niños y adolescentes con un peso superior a 30 kg en mg de comprimidos.

Forma farmacéutica	Peso corporal (kg)		Esquema [mg]	Dosis diaria total [mg]
	Min	Max	1 v/d Una vez al día	
Comprimidos	30	<50	15 mg	15 mg
	≥50		20 mg	20 mg

Se debe monitorear el peso del niño y revisar la dosis regularmente. Esto es para asegurar que se mantenga una dosis terapéutica.

Tratamiento y prevención de la recidiva del TEV en pacientes pediátricos:

Duración del tratamiento

El tratamiento con Rivaroxabán debe continuar por lo menos durante 3 meses en niños y adolescentes. El tratamiento puede extenderse hasta por 12 meses cuando sea clínicamente necesario. El riesgo-beneficio de la continuación del tratamiento después de tres meses debe

evaluarse de forma individual, teniendo en cuenta el riesgo de trombosis recurrente frente al riesgo potencial de hemorragia.

Tratamiento y prevención de la recidiva del TEV en pacientes pediátricos:

Método y frecuencia de administración

Rivaroxabán comprimido de 15 o 20 mg debe tomarse con los alimentos (ver la sección “Propiedades farmacocinéticas”).

Rivaroxabán debe tomarse con un intervalo aproximado de 24 horas.

Cada dosis de Rivaroxabán debe ser seguida inmediatamente por la toma de una porción habitual de líquido.

En caso de que el paciente escupa inmediatamente la dosis o vomite dentro de los 30 minutos siguientes a la recepción de la dosis, se debe administrar una nueva dosis. Sin embargo, si el paciente vomita más de 30 minutos después de la dosis, no debe volver a administrarse la dosis y la siguiente debe tomarse según lo previsto.

El comprimido no debe dividirse en un intento de proporcionar una fracción de la dosis del comprimido. En el caso de los niños que no pueden tragar comprimidos enteros, se deben utilizar los gránulos de Rivaroxabán para suspensión oral. Si no se dispone inmediatamente de la suspensión oral cuando se prescriban dosis de Rivaroxabán de 15 mg o 20 mg, éstas podrían suministrarse triturando el comprimido de 15 mg o 20 mg y mezclándolo con agua o alimentos blandos como puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrándose por vía oral (ver la sección “Propiedades farmacocinéticas”).

El comprimido de Rivaroxabán triturado se puede administrar a través de una sonda de alimentación nasogástrica o gástrica. El comprimido triturado debe ser administrado en una pequeña cantidad de agua a través de una sonda de alimentación nasogástrica o gástrica. Se debe confirmar la colocación gástrica de la sonda antes de administrar Rivaroxabán. Evite la administración de Rivaroxabán distal al estómago. Después de la administración, la sonda de alimentación debe ser enjuagada con agua. A continuación, se debe proceder inmediatamente a la alimentación nasogástrica o gástrica.

Tratamiento y prevención de la recidiva del TEV en pacientes pediátricos:

Dosis olvidadas

La dosis olvidada debe tomarse lo antes posible después de advertirse, pero sólo en el mismo día. Si esto no es posible, el paciente debe saltarse la dosis y continuar con la siguiente dosis según lo prescrito. El paciente no debe tomar dos dosis para compensar una dosis olvidada.

Al día siguiente, el niño debe continuar con la dosis regular de una vez al día.

Tratamiento y prevención de la recidiva del TEV en pacientes pediátricos:

Información adicional sobre poblaciones especiales

Tratamiento y prevención de la recidiva del TEV en pacientes pediátricos:

Pacientes con insuficiencia hepática

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

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

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con otras enfermedades hepáticas.

Los 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 y prevención de la recidiva del TEV en pacientes pediátricos:

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis para los niños y adolescentes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular: 50 - < 80 mL/min/1.73 m²), basado en datos de adultos y datos limitados de pacientes pediátricos.

No se recomienda el uso de Rivaroxabán en niños y adolescentes con insuficiencia renal moderada o grave (tasa de filtración glomerular < 50 mL/min / 1.73 m²), ya que no se dispone de datos clínicos.

Tratamiento y prevención de la recidiva del TEV en pacientes pediátricos:

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

El tratamiento con AVK debe interrumpirse y el tratamiento con Rivaroxabán debe iniciarse una vez que el INR sea < 2.5.

Al cambiar pacientes de AVK a Rivaroxabán, los valores del INR se elevan falsamente después de la toma de Rivaroxabán. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de Rivaroxabán y, por lo tanto, no se debe utilizar (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Tratamiento y prevención de la recidiva del TEV en pacientes pediátricos:

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

Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de Rivaroxabán a AVK. Siempre que se cambie a un tratamiento anticoagulante alternativo, se debe asegurar que la anticoagulación sea continua y adecuada. Cabe señalar que Rivaroxabán puede contribuir a un INR elevado.

Los niños que se cambian de Rivaroxabán a AVK necesitan continuar tomando Rivaroxabán durante 48 horas después de la primera dosis de AVK. Después de 2 días de coadministración se debe obtener un INR antes de la siguiente dosis programada de Rivaroxabán. Se aconseja que la coadministración de Rivaroxabán y AVK continúe hasta que el INR sea ≥ 2.0 . Una vez que se interrumpe Rivaroxabán, las pruebas de INR pueden realizarse de manera confiable 24 horas después de la última dosis (ver la sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Tratamiento y prevención de la recidiva del TEV en pacientes pediátricos:

Cambio de anticoagulantes parenterales a Rivaroxabán

Para los pacientes que reciben actualmente un anticoagulante por vía parenteral, empezar Rivaroxabán 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 y prevención de la recidiva del TEV en pacientes pediátricos:

Cambio de Rivaroxabán a anticoagulantes parenterales

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

Tratamiento y prevención de la recidiva del TEV en pacientes pediátricos:

Sexo

No se requiere ajustar la dosis en función del sexo.

Tratamiento y prevención de la recidiva del TEV en pacientes pediátricos:

Peso corporal

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

Tratamiento y prevención de la recidiva del TEV en pacientes pediátricos:

Diferencias étnicas

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

CONTRAINDICACIONES

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

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

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

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

Embarazo y lactancia (ver sección Advertencias y precauciones).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

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

Riesgo de hemorragia

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

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, génito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían Rivaroxabán a largo plazo respecto a

los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado.

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

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

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

Insuficiencia renal

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

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

Interacción con otros medicamentos

No se recomienda utilizar Rivaroxabán en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir). Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp y por lo tanto pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán hasta un nivel clínicamente relevante (en promedio, 2,6 veces), lo que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia (ver sección Interacciones).

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico e inhibidores de la agregación plaquetaria o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Puede considerarse el

uso de un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa (ver sección Interacciones).

Otros factores de riesgo hemorrágico

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

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

Pacientes con prótesis valvulares

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

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

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

Cirugía de fractura de cadera

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

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

Se dispone de datos clínicos de un estudio intervencionista con el objetivo primario de evaluar la seguridad en pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent. Los datos sobre la eficacia en esta población son limitados (ver secciones Posología y Propiedades farmacodinámicas). No hay datos disponibles para estos pacientes con antecedentes de ictus/accidente isquémico transitorio (AIT).

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

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

Anestesia espinal/epidural o punción lumbar

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

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

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

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

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

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

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

Pacientes de edad avanzada

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

Reacciones dermatológicas

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

Información acerca de los excipientes

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

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp

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

Las sustancias activas que inhiben intensamente sólo una de las vías de eliminación de Rivaroxabán, el CYP3A4 o la P-gp, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán en menor grado. La claritromicina (500 mg dos veces al día), por ejemplo, considerada un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la P-gp, produjo un aumento de 1,5 veces del AUC media de Rivaroxabán y un aumento de 1,4 veces de la C_{max} . La interacción con claritromicina es probable

que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Pacientes con insuficiencia renal: ver sección Advertencias y precauciones).

La eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces del AUC y de la C_{max} medias de Rivaroxabán. La interacción con eritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.

En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1,8 veces el AUC media de Rivaroxabán y de 1,6 veces en la C_{max} , comparado con sujetos con la función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2,0 veces en el AUC media de Rivaroxabán y 1,6 veces en la C_{max} , comparado con sujetos con la función renal normal. El efecto de la eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal (ver sección Advertencias y precauciones).

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

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

Anticoagulantes

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con Rivaroxabán (dosis única de 10 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de Rivaroxabán.

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

AINEs e inhibidores de la agregación plaquetaria

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

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

El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró ninguna interacción farmacocinética con Rivaroxabán (15 mg); sin embargo, se observó un

aumento del tiempo de sangrado en un subgrupo de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, las concentraciones de P-selectina o los receptores GPIIb/IIIa.

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que estos medicamentos aumentan, de por sí, el riesgo de hemorragia (ver sección Advertencias y precauciones).

INSRS e IRSN

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

Warfarina

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

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

No se observó ninguna interacción farmacocinética entre warfarina y Rivaroxabán.

Inductores del CYP3A4

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

Otros tratamientos concomitantes

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

Parámetros de laboratorio

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Lactancia

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Rivaroxabán en mujeres en período de lactancia. Los datos en animales indican que Rivaroxabán se excreta en la leche materna. Por lo tanto, Rivaroxabán está contraindicado durante la lactancia (ver sección Contraindicaciones). Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o bien interrumpir/suspender el tratamiento.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

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

Tabla de reacciones adversas

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

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

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

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

Trastornos gastrointestinales	Sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal), dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, náuseas, estreñimiento ^A , diarrea, vómitos ^A	Sequedad de boca			
Trastornos hepatobiliares	Transaminasas elevadas	Insuficiencia hepática, bilirrubina elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada ^A , GGT elevada ^A	Ictericia, bilirrubina conjugada elevada (con o sin elevación concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (que incluye lesión traumática hepatocelular)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado), exantema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea	Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson/ necrolisis epidérmica, síndrome DRESS	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades ^A	Hemartrosis	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundario a una hemorragia
Trastornos renales y urinarios	Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia ^B), insuficiencia				Insuficiencia renal /insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia

	renal (incl. creatinina elevada en sangre, urea elevada en sangre)				suficiente para causar hipoperfusión
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre ^A , edema periférico, disminución general de la fuerza y la energía (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar (indisposición) (incl. malestar general)	Edema localizado ^A		
Exploraciones complementarias		LDH elevada ^A , lipasa elevada ^A , amilasa elevada ^A			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Hemorragia después de una intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), contusión, secreción de la		Pseudoaneurisma vascular ^C		

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

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

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

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Debido a su mecanismo de acción farmacológica, el uso de Rivaroxabán puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, que puede dar lugar a una anemia post-hemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un posible desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia, la anemia

o ambas (ver sección Sobredosis “Tratamiento de la hemorragia”). En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían Rivaroxabán a largo plazo con respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un adecuado seguimiento clínico, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en ciertos grupos de pacientes, como por ejemplo, en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante que afecte a la hemostasia (ver sección 4.4 “Riesgo de hemorragia”). El sangrado menstrual puede ser más intenso y/o prolongarse. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, cefalea o tumefacción inexplicada, disnea o shock de causa desconocida. En algunos casos, a consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de isquemia cardíaca, como dolor torácico o angina de pecho.

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

SOBREDOSIS

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

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

Tratamiento de la hemorragia

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

Si la hemorragia no se puede controlar con las medidas anteriores, debería plantearse la administración de un agente procoagulante específico para revertir el efecto, como el concentrado de complejo de protrombina (CCP), el concentrado de complejo de protrombina activado (CCPA) o el factor VIIa recombinante (r-FVIIa). Sin embargo, actualmente hay una experiencia clínica muy limitada con el uso de estos medicamentos en pacientes que reciben Rivaroxabán. La recomendación se basa también en datos no clínicos limitados. Deberá plantearse la readministración de factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría de la hemorragia. Dependiendo de la disponibilidad local, en caso de hemorragia mayor debe considerarse consultar a un experto en coagulación (ver sección 5.1).

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante de Rivaroxabán. La experiencia con ácido tranexámico es limitada y no hay experiencia con ácido aminocaproico y aprotinina en pacientes tratados con Rivaroxabán. No hay una justificación científica sobre la ventaja ni experiencia con el hemostático sistémico desmopresina en pacientes tratados con Rivaroxabán. Debido a su elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que Rivaroxabán sea dializable. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente (almacenar a no más de 30°C), dentro de su envase original, junto con su prospecto.

Descripción de envase y comprimidos:

Comprimido recubierto circular, rojo oscuro, biconvexo, con inscripción “20” en una de sus caras y la cara opuesta lisa.

Estuche de cartulina impreso que contiene blíster de PVC-PVDC (transparente incoloro) /ALU, con folleto de información al paciente. Todo debidamente sellado y rotulado.