

USO ADULTO

INDICACIONES

RESULTADOS DE EFICACIA

El rivaroxabán, en una dosis de 10 mg una vez al día, iniciado al menos 6 horas después de la cirugía, fue en comparación con 40 mg de enoxaparina una vez al día comenzando 12 horas antes de la cirugía.

En tres estudios de fase II (ver Tabla 1), rivaroxaban redujo significativamente la tasa de TEV total (cualquier TVP sintomática o detectada venográficamente, EP no fatal o muerte) y TEV mayor (TVP proximal, EP no mortal y muerte relacionada con TEV), los criterios de valoración de la eficacia primaria preespecificada y secundaria principal.

Además, en los tres estudios, la tasa de TEV sintomática (TVP sintomática, EP no mortal, muerte relacionados con un TEV) fue menor en los pacientes tratados con rivaroxabán en comparación con pacientes tratados con enoxaparina.

El criterio de valoración principal de seguridad, hemorragia mayor, mostró tasas comparables para pacientes tratados con 10 mg de rivaroxabán en comparación con 40 mg de enoxaparina

II

	REGISTRO 1			REGISTRO 2			REGISTRO 3		
Estudio de boblación	4.541 pacientes operados de artroplastia total de cadera			2.509 pacientes operados de artroplastia total de cadera			2.531 pacientes operados de artroplastia total de cadera		
Dosis y Duración de Tratamiento	Rivaroxa- ban 10 mg 1x/d 35 ± 4 días	Enoxapari- na 40 mg 1x/d 35 ± 4 días	p	Rivaroxa- ban 10 mg 1x/d 35 ± 4 días	Enoxapari- na 40 mg 1x/d 12 ± 2 días	p	Rivaroxa- ban 10 mg 1x/d 12 ± 2 días	Enoxapari- na 40 mg 1x/d 12± 2 días	p
Total de TEV	18 (1,1%)	58 (3,7%)	<0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	<0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	<0,001
Tasa de TEV importante	4 (0,2%)	33 (2,0%)	<0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	<0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
TEV Síntomaticos	6 (0,4%)	11 (0,7%)		2 (0,1%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Sangramien- tos importantes	6 (0,3%)	2 (0,1%)		3 (0,4%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

El análisis de los resultados agrupados de los ensayos clínicos de fase III corroboró los datos obtenidos en los estudios individuales sobre la reducción de TEV totales, TEV importantes y TEV sintomáticos.

En 10 mg de rivaroxabán una vez al día en comparación con 40 mg de enoxaparina una vez al día. Además del programa RECORD de fase III, se llevó a cabo un estudio de cohorte postcomercialización de etiqueta abierta, no intervencionista (XAMOS) en 17.413 pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de rodilla o cadera, para comparar rivaroxabán con otra tromboprolifaxis farmacológica estándar de tratamiento en el contexto de la vida real. El TEV sintomático ocurrió en 57 (0,6%) pacientes en el grupo de rivaroxabán ($n = 8.778$) y 98 (1,0%) pacientes en el grupo de atención estándar ($n = 8.635$; HR 0,63; IC 95 % = 0,43 - 0,91) pación de seguridad. Se produjo hemorragia mayor

Población de estudio	4.832 pacientes con embolia pulmonar aguda asintomática	
Dosis y duración del tratamiento	rivaroxaban 15 mg 2 veces al día durante 3 semanas seguido de 20 mg 1x/día 3, 6 o 12 meses N=2,419	enoxaparina durante 5 días seguido de VKA 3, 6 o 12 meses N=2,413
ETV sintomático	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP sintomático	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP sintomático	18 (0,7%)	17 (0,7%)
TVP y EP sintomáticos	0	2 (<0,1%)
PE fatal / muerte en la que PE no se puede excluir	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Eventos de sangrados principal	26 (1,1%)	52 (2,2%)

en 35 (0,4%) y 29 (0,3%) % de los pacientes del grupo de rivaroxabán y del grupo de tratamiento estándar, respectivamente (HR 1,10; IC 95% = 0,67 - 1,80). Este estudio no intervencionista confirmó los resultados de eficacia y seguridad observado en el programa RECORD.

TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP) Y LA EMBOLIA PULMONAR (EP) Y PREVENCIÓN DE LA TVP Y EP RECURRENTE

El programa clínico de Rivaroxaban se diseñó para demostrar la eficacia del fármaco en el tratamiento inicial y continuo de la trombosis venosa profunda (TVP) aguda y la embolia pulmonar (EP) y en la prevención de TVP y EP recurrentes.

Se estudiaron más de 12.800 pacientes en cuatro estudios de fase III, aleatorizados estudios clínicos controlados de fase III (EINSTEIN TVP, EINSTEIN EP, EINSTEIN Extension y EINSTEIN CHOICE) y, además, se realizó un análisis conjunto predefinido de los estudios Einstein TVP y Einstein EP estudios (véase el cuadro 4). La duración total del tratamiento combinado en todos los estudios fue de hasta 21 meses.

En el estudio EINSTEIN DVT, se estudiaron 3.449 pacientes con TVP aguda para el tratamiento de la TVP y la prevención de la TVP y la EP recurrentes. La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses dependiendo del juicio clínico del investigador.

Para las tres semanas iniciales de tratamiento de la TVP aguda, se utilizó una dosis de 15 mg de rivaroxaban administrado dos veces al día. A continuación, se administró una dosis de 20 mg de rivaroxabán una vez al día.

En el estudio EINSTEIN EP, se estudiaron 4.832 pacientes con EP aguda para el tratamiento de la misma y prevención de TVP y EP recurrentes. La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses dependiendo del juicio clínico del investigador.

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

En los estudios EINSTEIN TYP y EINSTEIN EP, el régimen de tratamiento de comparación consistió en administrar enoxaparina durante al menos cinco días en combinación con un antagonista de la vitamina K hasta el valor de TP/NIBR alcanzó el rango terapéutico ($\geq 2,0$). Se continuó el tratamiento con el antagonista de la vitamina K con una dosis ajustada para mantener los valores de TP/NIBR dentro de la terapéutica rango terapéutico de 2,0 a 3,0.

En el estudio EINSTEIN Extension, se estudiaron 1.197 pacientes con TVP o EP para la prevención de TVP y EP recurrente. La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses, según el criterio clínico del investigador. Se comparó Rivaroxaban 20 mg una vez al día con placebo.

Los estudios EINSTEIN TVP, PE y Extensión utilizaron los mismos datos primarios y secundarios puntos finales de eficacia. El criterio de valoración primario de la eficacia fue la ETV recurrente sintomática, definida como el compuesto de TVP recurrente o EP mortal o no mortal. El criterio de valoración secundario de la eficacia se definió como el compuesto de TVP recurrente, EP no mortal y mortalidad por todas las causas.

En el estudio EINSTEIN CHOICE, 3.396 pacientes con TVP y/o EP sintomática confirmada que completaron de 6 a 12 meses de tratamiento anticoagulante fueron estudiados para la prevención de la EP mortal o TVP o EP recurrente sintomática no mortal. Pacientes con indicación de anticoagulación con continuidad

La terapia continuada fue excluida del estudio. La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses dependiendo de la fecha de aleatorización individual (mediana: 351 días). Rivoroxaban 20 mg una vez al día y rivoroxaban 10 mg una vez al día se compararon con 100 mg de ácido acetilsalicílico una vez al día una vez al día.

El criterio de valoración primario de la eficacia fue la ETV recurrente sintomática, definida como la combinación de TVP recurrente o EP mortal o no mortal. El criterio de valoración secundario de la eficacia fue la combinación del criterio de valoración primario de la eficacia, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico o embolia sistémica del sistema nervioso central

En el estudio EINSTEIN TVP (véase el cuadro 2), el rivaroxabán demostró ser no inferior a enoxaparina/AVK para el criterio de valoración principal. El beneficio clínico neto (BCN) preespecificado (criterio de valoración primario de la eficacia y eventos hemorrágicos mayores) se informó con un HR de 0,67 (95% CI = 0,47 - 0,95), un valor nominal $p = 0,027$) a favor de rivaroxabán.

Las tasas de incidencia del criterio de valoración primario de seguridad (clínicamente relevante, mayor o no sangrados clínicamente relevantes), así como el criterio de valoración secundario de seguridad (sangrados mayores eventos hemorrágicos mayores), fueron similares para ambos grupos de tratamiento

En el estudio EINSTEIN EP (véase el cuadro 3), el rivaroxabán demostró ser no inferior a la enoxaparina/AVK para el resultado primario ($p=0,0026$ (prueba de no inferioridad); hazard ratio: 1,12 (0,75 - 1,68)). El beneficio clínico global

preespecificado (criterio de valoración primario de eficacia y eventos de mayor) se informó con un HR de 0,85 ((95% CI = 0,63 - 1,14), valor p nominal = 0,275)). Un análisis agrupado preespecificado de los resultados de los estudios EINSTEIN TVP y Estudios EINSTEIN AP (ver Tabla 4).

En el estudio EINSTEIN Extension (véase la tabla 5), el rivaroxabán fue superior al placebo en las pruebas primarias y secundarias y los criterios de valoración de la eficacia secundarios. Para el criterio de valoración primario de seguridad (eventos hemorrágicos mayores), hubo una tasa de incidencia numéricamente no significativa, mayor para los pacientes tratados con rivaroxabán 20 mg una vez al día en comparación con placebo. El criterio de valoración secundario de seguridad (criterio de valoración de la seguridad [eventos hemorrágicos mayores o no mayores clínicamente relevantes]) demostradas tasas más altas para los pacientes tratados con rivaroxabán 20 mg una vez al día en comparación con el placebo.

CHOICE, tanto el rivaroxabán de 20 mg como el de 10 mg fueron superiores a los 100 mg de ácido acetilsalicílico para el criterio de valoración primario de la eficacia. El criterio de valoración secundario de la eficacia fue significativamente cuando se compara con rivaroxabán 20 mg o 10 mg frente a 100 mg de ácido acetilsalicílico. El criterio de valoración primario de seguridad (eventos de hemorragia mayor) fue similar en pacientes tratados con rivaroxabán 20 mg y 10 mg 1x/día en comparación con 100 mg de ácido acetilsalicílico. El criterio de valoración secundario de seguridad (hemorragia no importante asociada a la interrupción de tratamiento durante más de 14 días) fue similar cuando se utilizó rivaroxabán 20 mg o 10 mg frente a 100 mg de ácido acetilsalicílico. Los resultados fueron consistentes entre los pacientes con ETV provocada y no provocada (ver Tabla 6).

	En un análisis prespecificado del beneficio clínico neto (BCN)
Tabla 6.	

(criterio de valoración primario de la eficacia más eventos hemorrágicos importantes) de EINSTEIN CHOICE fueron reportados un HR de 0,44 (IC del 95%: 0,27 - 0,71; $p = 0,0009$) para rivaroxabán 20 mg 1x/día frente a 100 mg ácido acetilsalicílico 1x/día y un HR de 0,32 (IC 95% 0,18 - 0,55; $p < 0,0001$) para rivaroxabán 10 mg 1x/día frente a 100 mg de ácido acetilsalicílico 1 vez al día

TABLA 2: RESULTADOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ESTUDIO DE FASE III EINSTEIN TVP

Población de estudio	3.449 pacientes con trombosis venosa profunda sintomática	
Dosis y duración del tratamiento	rivaroxaban 15 mg 2 veces al día durante 3 semanas seguido de 20 mg 1x/día 3, 6 o 12 meses N=1.731	enoxaparina durante 5 días seguido de VKA 3, 6 o 12 meses N=1.718
ETV sintomático	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP sintomático	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP sintomático	14 (0,8%)	28 (1,6%)
TVP y EP sintomáticos	1 (0,1%)	0
PE fatal / muerte en la que PE no se puede excluir	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Eventos de sangrado principal	14 (0,8%)	20 (1,2%)

*p: < 0,0001 (no inferioridad), 0,076 (superioridad); HR: 0,68 (0,44 - 1,04)

Tabla 3: Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III EINSTEIN EP

*p: < 0,0026 (no inferioridad); HR: 1,12 (0,75 - 1,68)

TABLA 4: RESULTADOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA FASE III DE EINSTEIN TVP Y EINSTEIN EP

Población de estudio	8.281 pacientes con trombosis venosa profunda sintomática o embolia pulmonar	
Dosis y duración del tratamiento	rivaroxaban 15 mg 2 veces al día durante 3 semanas seguido de 20 mg 1x/día 3, 6 o 12 meses N= 4,150	enoxaparina durante 5 días seguido de VKA 3, 6 o 12 meses N=4,131
ETV sintomático*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP sintomático	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP sintomático	32 (0,8%)	45 (1,1%)
TVP y EP sintomáticos	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
PE fatal / muerte en la que PE no se puede excluir	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Eventos de sangrado principal	40 (1,0%)	72 (1,7%)

*p: < 0,001 (no inferioridad): HR: 0,89 (0,66 – 1,19)

TABLA 5: RESULTADOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ESTUDIO DE FASE III EINSTEIN EXTENSION

Población de estudio	1.197 pacientes en tratamiento continuo y en prevención de tromboembolismo venoso recurrente	
Dosis y duración del tratamiento	Rivaroxaban 20 mg 20 mg 1x/día 6 o 12 meses N= 602	Placebo 6 o 12 meses N=594
ETV sintomático	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP sintomático	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP sintomático	5 (0,8%)	31 (5,2%)
PE fatal / muerte en la que PE no se puede excluir	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Eventos de sangrado principal	4 (1,0%)	0 (1,7%)

*p: < 0,001 (no inferioridad); HR: 0,19 (0,09 – 0,39)

Población de estudio	3.396 pacientes en prevención continuada de tromboembolismo venoso recurrente		
Dosis de tratamiento	rivaroxabán 20 mg 1 vez al día N=1.107	rivaroxabán 20 mg 1 vez al día N=1.127	AAS 100 mg 1 vez al día N=1.131
ETV sintomático	349 [189-362] días	353 [190-362] días	350 [186-362] días
EP sintomático	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
TVP sintomático	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP y EP sintomáticos	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
PE fatal / muerte en la que PE no se puede excluir	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Eventos de sangrado principal	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)

Tabla 6: Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III EINSTEIN CHOICE *p: < 0,001 (superioridad) rivaroxabán 20 mg 1x/día vs. AAS 100 mg 1x/día; HR: 0,34 (0,20 - 0,59) **p: < 0,001 (superioridad); rivaroxaban 10 mg 1x/día frente a AAS 100 mg 1x/día; HR: 0,26 (0,14 - 0,47)

Además del programa EINSTEIN de fase III, se está llevando a cabo un programa abierto, prospectivo y no estudio de cohorte intervencionista (XALIA) con adjudicación centralizada de los resultados, incluyendo TEV recurrente, hemorragias mayores y la muerte. Se incluyó a un total de 5.142 pacientes con TVP aguda para investigar la seguridad a largo plazo seguridad del rivaroxabán en comparación con el tratamiento anticoagulante estándar en condiciones del mundo real.

Las tasas de hemorragias mayores, TEV recurrente y mortalidad por todas las causas para rivaroxaban fueron del 0,7%, 1,4% y 0,5%, respectivamente. Los cocientes de riesgos se ajustaron comparando el rivaroxaban y el tratamiento estándar para tener en cuenta las diferencias en las características iniciales de los pacientes. características basales de los pacientes. Razones de riesgo ajustadas para hemorragia mayor, TEV recurrente y mortalidad por todas las causas fueron de 0,77 (IC 95%: 0.40-1,50), 0,91 (IC 95%: 0.54-1,54) y 0,51 (IC 95% 0.24-1,07), respectivamente. Rivaroxabán mostró una seguridad y eficacia similares en comparación con la anticoagulación estándar. Estos resultados en pacientes atendidos en la práctica clínica habitual son coherentes con los observados en el estudio EINSTEIN DVT.

MECANISMO DE ACCIÓN:

Rivaroxabán es un inhibidor directo altamente selectivo del factor Xa con biodisponibilidad oral. La activación del factor X al factor Xa (FXa) a través de las vías intrínseca y extrínseca juega un papel central en la cascada de coagulación sanguínea. FXa convierte directamente la protrombina en trombina a través del complejo de protrombina, y finalmente esta reacción conduce a la formación de coágulos de fibrina y la activación plaquetaria por trombina. Una molécula de FXa es capaz de generar más de 1.000 moléculas de trombina debido a la naturaleza amplificada de la cascada de coagulación. Además, la velocidad de reacción del FXa unido a la protrombina aumenta 300.000 veces en comparación con el FXa libre, y causa una descarga explosiva de la generación de trombina. Los inhibidores selectivos de FXa pueden terminar la descarga amplificada de la generación de trombina. En consecuencia, varias pruebas de coagulación específicas y globales se ven afectadas por rivaroxabán.

EFFECTOS FARMACODINÁMICOS

Se observó inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa en humanos. El tiempo de protrombina (TP) está influenciado por rivaroxabán de una dosis modo dependiente con una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas (el valor de r es 0,98) si se utiliza Neoplastin® (tromboplastina liofilizada obtenida del cerebro de conejo) para realizar este ensayo. Otros reagentes proporcionarían resultados diferentes. La lectura de TP debe hacerse en segundos porque la relación internacional estandarizada (RNI) está calibrada y validada solo para cumarinas y no se puede usar para ningún otro anticoagulante. En pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, los percentiles de 5/95 para TP (Neoplastin®) 2-4 horas después de la ingestión de la tableta (por ejemplo, en el momento del efecto máximo) variaron de 13 a 25 segundos.

En un estudio de farmacología clínica sobre la reversión farmacodinámica de rivaroxabán en voluntarios adultos sanos (n = 22), se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 UI / kg) de dos tipos diferentes de CCP (concentrados de complejo de protrombina), un CPP de 3-factores (factores II, IX y X) y un CPP de 4-factores (factores II, VII, IX y X). El CCP de 3-factores redujo el valor de TP (Neoplastin®) en aproximadamente 1,0 segundos en 30 minutos, en comparación con las reducciones de aproximadamente 3,5 segundos observadas con CCP de 4-factores, en contraste, el CPP de 3-factores tuvo un efecto general mayor y más rápido en la reversión de los cambios en la generación endógena de trombina que el CPP de 4-factores (ver "sobredosis"). El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y HepTest® también se extienden dependiendo de la dosis; sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico de rivaroxabán. la actividad anti-factor Xa también está influenciada por rivaroxabán; sin embargo, no existe un estándar para la calibración. No es necesario controlar los parámetros de coagulación durante el tratamiento clínico habitual con rivaroxabán.

Poblaciones especiales de pacientes Pacientes con prótesis valvulares cardíacas sometidos recientemente a TAVR En el estudio galileo de fase iii aleatorizado, abierto, controlado por activo, impulsado por eventos y multicéntrico, 1.644 pacientes fueron aleatorizados, tanto para una estrategia basada en rivaroxabán como para una estrategia basada en antiagregante plaquetario, de 1 a 7 días después de un reemplazo exitoso de la válvula aórtica transcathéter. se excluyeron los pacientes con fibrilación auricular previa o con indicación de anticoagulantes orales en curso. El objetivo principal fue evaluar la eficacia y la seguridad de la estrategia de tratamiento basada en rivaroxabán (10 mg de rivaroxabán una vez al día, más de 75-100 mg de ácido acetilsalicílico (aas) una vez al día durante 90 días seguido de rivaroxabán 10 mg una vez al día) en comparación con el tratamiento estándar (75 mg de clopidogrel una vez al día más 75-100 mg de ácido acetilsalicílico una vez al día durante 90 días seguido de ácido acetilsalicílico una vez al día). el estudio se terminó antes de tiempo debido a un desequilibrio en los eventos tromboembólicos y la muerte. En el análisis de intención de tratar (ITT), el resultado primario de eficacia, por ejemplo, eventos tromboembólicos y muerte, ocurrió en 105 pacientes (9,8 por 100 pacientes-año) en el brazo de rivaroxabán y en 78 pacientes (7,21 por 100 pacientes-año) en el brazo de antiagregante plaquetario. El cociente de riesgos (HR) fue de 1,35 (IC del 95%: 1,01; 1,81). En el análisis de

duración antes del tratamiento, el resultado primario de eficacia ocurrió en 68 pacientes (8,11 por 100 pacientes-año) en el brazo de rivaroxabán en comparación con 63 pacientes (6,6 por 100 pacientes-año) en el brazo de antiagregante plaquetario; el cociente de riesgos (HR) fue de 1,21 (IC del 9%:5%: 0,86; 1,70). En el análisis por intención de tratar (ITT), el resultado primario de seguridad, por ejemplo, compuesto por hemorragia potencialmente mortal, incapacitante o grave, ocurrió en 46 pacientes (4,29 por 100 pacientes-año) en el brazo de rivaroxabán en comparación con 31 pacientes (2,83 por 100 pacientes-año) en el brazo de antiagregante plaquetario; el cociente de riesgos (HR) fue de 1,50 (IC del 95%: 0,95; 2,37).

PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO TRIPLE POSITIVO DE ALTO RIESGO

En un estudio patrocinado por el investigador multicéntrico aleatorizado, abierto, con el resultado de la adjudicación ciega, rivaroxabán se comparó con warfarina en pacientes con antecedentes de trombosis, diagnosticados con síndrome antifosfolípido y con alto riesgo de eventos tromboembólicos (positivo para las tres pruebas antifosfolípidas: anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I). El estudio se terminó prematuramente después de la inclusión de 120 pacientes debido a un exceso de eventos entre los pacientes en el brazo de rivaroxabán. La media de seguimiento fue de 569 días. Cincuenta y nueve pacientes fueron aleatorizados a 20 mg de rivaroxabana (15 mg para pacientes con aclaramiento de creatinina <50 ml/min) y 61 para warfarina (INR 2.0-3.0). Se produjeron eventos tromboembólicos en el 12% de los pacientes aleatorizados a rivaroxabán (4 ACVs isquémicos y 3 infartos de miocardio). No se han reportado eventos en pacientes aleatorizados a warfarina. se produjo una hemorragia grave en 4 pacientes (7%) en el grupo de rivaroxabán y en 2 pacientes (3%) en el grupo de warfarina.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

- Absorción y biodisponibilidad

Rivaroxabán se absorbe rápidamente, alcanzando concentraciones máximas (C_{máx}) de 2 a 4 horas después de la ingestión del comprimido. La absorción oral de rivaroxabán es casi completa y la biodisponibilidad oral es alta (80-100%) para una dosis de 2,5 mg y 10 mg, independientemente de las condiciones de ayuno / alimentación. La ingesta de alimentos no afecta el AUC o rivaroxaban C_{max} a una dosis de 10 mg. La tableta de 10 mg de rivaroxabán se puede tomar con o sin alimentos (ver "dosis y cómo usar"). La variabilidad farmacocinética de rivaroxabán es moderada, con variabilidad interindividual (CV%) de 30% al 40%. La absorción de rivaroxabán depende del sitio de liberación del ingrediente activo en el tracto gastrointestinal. Se ha notificado una disminución del 29% y el 56% en el AUC y C_{max} cuando se liberan gránulos de rivaroxabán en el intestino delgado proximal en comparación con el comprimido. La exposición se reduce aún más cuando el ingrediente activo se libera en el intestino delgado distal o en el colon ascendente. Se debe evitar la administración de rivaroxabán aparte del estómago, lo que puede resultar en una reducción de la absorción y la exposición al ingrediente activo. La biodisponibilidad (AUC y C_{máx}) fue comparable entre 20 mg de rivaroxabán administrados por vía oral como una tableta triturada mezclada con puré de manzana, o suspensión en agua y administrada por una sonda gástrica seguida de una referencia líquida, en comparación con una tableta entera. Como el perfil farmacocinético de rivaroxabán es predecible y proporcional a la dosis, los resultados de biodisponibilidad de este estudio son probablemente aplicables para las dosis más bajas de rivaroxabán.

DISTRIBUCIÓN

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

METABOLISMO Y ELIMINACIÓN

Aproximadamente 2/3 de la dosis administrada de rivaroxabán, sufren degradación metabólica, siendo la mitad eliminada por vía renal y la otra mitad, fecal. El otro 1/3 de la dosis administrada se excreta directamente por los riñones como un fármaco inalterado en la orina, principalmente por secreción renal activa. Rivaroxabán es metabolizado por CYP3A4, CYP2J2 y mecanismos CYP independientes. La degradación oxidativa de la fracción de morfolina y la hidrólisis de los enlaces amida son los principales sitios de biotransformación. Basado en investigaciones in vitro, rivaroxabán es un sustrato de las proteínas portadoras gp-P (glicoproteína-P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama). El rivaroxabán inalterado es el compuesto más importante en el plasma humano, sin metabolitos importantes o activos circulantes presentes. Con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 10 L/h, rivaroxabán se puede clasificar como un fármaco de bajo aclaramiento. La eliminación de Rivaroxaban de plasma se produjo con semividas terminales de 5 a 9 horas en individuos jóvenes y con semividas terminales de 11 a 13 horas en ancianos.

PACIENTES GERIÁTRICOS

Los pacientes de edad avanzada tenían concentraciones plasmáticas más altas que los pacientes más jóvenes, con valores medios de AUC aproximadamente 1,5 veces más altos, principalmente debido a la reducción (aparente) en el aclaramiento total y renal (ver "dosis y modo de uso").

GÉNERO

No hay diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética entre pacientes masculinos y femeninos (ver "dosis y modo de uso").

PESO CORPORAL

Los pesos corporales extremos (<50 kg frente a >120 kg) tuvieron solo una pequeña influencia en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (menos del 25%) (ver "dosis y modo de uso"). Los datos grupales obtenidos de los estudios clínicos RECORD 1, RECORD 2 Y RECORD 3 mostraron que existe una tendencia a aumentar el riesgo de sangrado en pacientes con peso corporal superior a 110 kg.

NIÑOS Y ADOLESCENTES

No se ha establecido la seguridad y eficacia para niños y adolescentes menores de 18 años (ver "dosis y modo de uso").

DIFERENCIAS ÉTNICAS

No se observaron diferencias clínicamente relevantes entre pacientes caucásicos, afroamericanos, hispanos, japoneses o chinos en relación con la farmacocinética y la farmacodinámica (ver "dosis y modo de uso").

INSUFICIENCIA HEPÁTICA

El efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de rivaroxabán se ha estudiado en individuos categorizados según la clasificación de Child Pugh, un procedimiento estándar en desarrollo clínico. El propósito original de la clasificación de Child Pugh es evaluar el pronóstico de la enfermedad hepática crónica, especialmente la cirrosis. En pacientes en los que se pretende el uso de anticoagulantes, el aspecto crítico de la insuficiencia hepática es la reducción de la síntesis de factores normales de coagulación en la hígado. Dado que este aspecto se considera en solo una de las cinco mediciones clínicas/bioquímicas que componen el sistema de clasificación de Child Pugh, el riesgo de hemorragia en los pacientes puede no estar claramente correlacionado con esta clasificación. por lo tanto, la decisión de tratar a los pacientes con anticoagulantes debe tomarse independientemente de la clasificación de Child Pugh. Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con coagulopatía, lo que lleva a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia. Los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A) presentaron sólo alteraciones de pequeñas en la farmacocinética de rivaroxabán (aumento de 1,2 veces en el AUC, en promedio), cercanas a las de su respectivo grupo control sano. No se observaron diferencias relevantes en las propiedades farmacodinámicas entre estos grupos. En pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el AUC medio de rivaroxabán aumentó significativamente en 2,3 veces en comparación con voluntarios sanos, debido a una insuficiencia significativa en el aclaramiento del fármaco, lo que indica una enfermedad hepática significativa. El AUC de la fracción no consolidada se incrementó en 2,6 veces. 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 comparación con los voluntarios sanos; la prolongación de la TP se incrementó de manera similar en un factor de 2,1. La prueba global de coagulación TP evalúa la vía extrínseca que comprende los factores de coagulación VII, X, V, II e I que se sintetizan en el hígado. Los pacientes con suficiencia hepática moderada fueron más sensibles al rivaroxabán, lo que resultó en una relación farmacocinética/farmacodinámica más pronunciada entre la concentración y la TP. No hay datos disponibles para los pacientes con Child Pugh C (ver "dosis y modo de uso" y "contraindicaciones").

INSUFICIENCIA RENAL

Hubo un aumento en la exposición a rivaroxabán inversamente correlacionado con la disminución de la función renal, según lo evaluado por la medición del aclaramiento de creatinina. En individuos con insuficiencia renal leve (CLCr ≤80-50 ml/min), moderada (CLCr < 50-30 ml/min) o grave (CRCr < 30-15 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (AUC) fueron de 1,4; 1,5 y 1,6 veces más altas, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos (ver "dosis y modo de uso" y "advertencias y precauciones"). Los aumentos correspondientes en los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados (ver "dosis y modo de uso" y "advertencias y precauciones"). En individuos con insuficiencia renal leve, moderada o 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; la prolongación de la TP se incrementó de manera similar en un factor de 1,3; 2,2 y 2,4, respectivamente. No hay datos en pacientes con CLCr < 15 ml/min. No se recomienda su uso en pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 ml/min. Rivaroxabán debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 15-30 ml/min) (ver "dosis y modo de uso" y "advertencias y precauciones"). Debido a la enfermedad de base, los pacientes con insuficiencia renal grave tienen un mayor riesgo de hemorragia y trombosis.

CYP3A4 POTENTE ADMINISTRACIÓN DE INDUCTORES

En un estudio de fase I, la coadministración de rivaroxabán con rifampicina, un potente inductor de la isoenzima CYP3A4 y gp-P (glicoproteína-P), condujo a una reducción de aproximadamente el 50% en el AUC medio de rivaroxabán, con reducciones paralelas en sus efectos farmacodinámicos (ver "interacciones medicamentosas"). En un estudio de fase IIa, se estudió la relación PK/PD de una región de dosis adaptada a partir de rivaroxabán adaptado (30 mg dos veces al día durante las tres primeras semanas de tratamiento, seguido de 20 mg dos veces al día) en 19 pacientes tratados por TVP o EP y que fueron medicados simultáneamente con un inductor potente de CYP3A4 y gp-P (rifampicina o fenitoína). El régimen de dosis adaptado en estos pacientes condujo a una exposición y farmacodinámica similares en comparación con los pacientes tratados por TVP (15 mg dos veces al día en los primeros tres días de tratamiento, seguidos de20 mg una vez al día) sin la administración concomitante de un potente inductor de isoenzima CYP3A4.

DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICOS

La evaluación preclínica de la seguridad en los datos de estudios convencionales y apropiados de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis única y dosis repetidas, genotoxicidad, fototoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad para la reproducción no reveló riego humano especial. La toxicidad específica de órganos de rivaroxabán no se observó hasta la dosis más alta probada.

SEGURIDAD FARMACOLÓGICA

Las funciones cardiovasculares, respiratorias y del SNC no se vieron afectadas. No se observó potencial pro-arritmogénico. No se observaron efectos clínicamente relevantes sobre la motilidad gastrointestinal, la función hepática, la función renal y los niveles de glucosa en sangre.

TOXICIDAD AGUDA Y DOSIS REPETIDAS

Rivaroxabán mostró baja toxicidad aguda en ratas y ratones. Rivaroxabán se ha probado en estudios de dosis repetidas durante hasta 6 meses en ratas y hasta 12 meses en perros. Sobre la base del modo de acción farmacológico, no se pudo establecer NOEL (nivel de efecto no observado) debido a los efectos sobre el tiempo de coagulación. Todos los hallazgos adversos, excepto una ligera reducción en el aumento de peso corporal en ratas y perros, podrían estar relacionados con un efecto farmacológico exagerado del compuesto. En perros con exposiciones muy altas, se observó sangrado mayor espontáneo. Los NOAELs (niveles de efectos adversos no observados) después de la exposición crónica son de 12,5 mg/kg en ratas y 5 mg/kg en perros.

CARCINOGENICIDAD

Rivaroxabán se probó hasta 60 mg / kg / día, alcanzando niveles de exposición similares a los humanos (ratones) o hasta 3,6 veces más altos (ratas) que en humanos.

Rivaroxabán no mostró potencial carcinogénico en ratas y ratones.

TOXICOLOGÍA PARA LA REPRODUCCIÓN

Rivaroxabán se ha probado en estudios de toxicidad para el desarrollo a niveles de exposición de hasta 14 veces (rata) y hasta 33 veces (conejo) por encima de la exposición terapéutica en humanos. El perfil toxicológico se caracteriza principalmente por toxicidad y materna causada por efectos farmacodinámicos exagerados. Hasta la dosis más alta probada, no se identificó el potencial teratogénico primario (ver "embarazo y lactancia"). La radiactividad relacionada con [c¹⁴] rivaroxabán penetró en la barrera placentaria en ratos. En ninguno de los órganos y tejidos fetales, la exposición, en términos de concentraciones máximas o AUC, excedió la exposición a la sangre materna. La exposición media en los fetos, basada en el AUC (0-24), alcanzó alrededor del 20% de la exposición a la sangre materna. Las glándulas mamarias tenían un AUC aproximadamente equivalente al de la sangre, lo que indica secreción de radiactividad en la leche (ver "embarazo y lactancia"). Rivaroxabán no mostró ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina hasta 200 mg/kg (ver "embarazo y lactancia").

LACTACIÓN

Rivaroxabán oral [c¹⁴] rivaroxabán se administró a ratas Wistar lactantes (días 8 a 10 posparto) en una dosis oral única de 3 mg/kg de peso corporal. La radiactividad relacionada con rivaroxabán [c14] se secretó en la leche de ratas lactantes solo en pequeña medida en relación con la dosis administrada: la cantidad estimada de radiactividad excretada con la leche fue del 2,12% de la dosis materna dentro de las 32 horas posteriores a la administración (ver "embarazo y lactancia").

GENOTOXICIDAD

No se observó genotoxicidad en una prueba de mutación genética en bacterias (Test de Ames), in vitro para aberraciones cromosómicas o pruebas de micronúcleos in vivo.

CONTRAINDICACIONES:

Rivaroxaban está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a rivaroxabán o cualquier otro componente del producto (ver "composición"); en pacientes con hemorragia activa clínicamente significativa (p. ej., hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal); y también en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía, lo que conlleva un riesgo de hemorragia clínicamente relevante (ver "propiedades farmacocinéticas"). No se ha establecido seguridad ni eficacia de rivaroxabán en mujeres embarazadas. Los datos en animales muestran que rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria, por lo tanto, el uso de rivaroxabán está contraindicado durante todo el embarazo (ver "embarazo y lactancia" y "datos preclínicos de seguridad"). no se ha establecido seguridad ni eficacia de rivaroxabán en mujeres lactantes, los datos en animales indican que el rivaroxabán se secreta en la leche materna. Por lo tanto, rivaroxabán solo se puede administrar después de suspender la lactancia materna (ver "embarazo y lactancia" y "datos de seguridad preclínicos")

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

-Riesgo de sangrado

Rivaroxabán, al igual que otros antitrombóticos, debe usarse con precaución en pacientes con mayor riesgo de sangrado, como:

- trastornos hemorrágicos adquiridos o congénitos;
- hipertensión arterial grave no controlada;
- enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa;

- ulceraciones gastrointestinales recientes;
- retinopatía vascular;
- hemorragia intracraneal o intracerebral reciente;
- anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales;
- cirugía cerebral, espinal u oftalmológica reciente;
- bronquiectasia o antecedentes de sangrado pulmonar.

El sangrado durante el tratamiento antitrombótico puede desenmascarar las neoplasias malignas subyacentes aún desconocidas, particularmente en el tracto gastrointestinal o genitourinario. Los pacientes con enfermedad maligna pueden presentar simultáneamente un mayor riesgo de sangrado y trombosis. El beneficio individual del tratamiento antitrombótico debe evaluarse en relación con el riesgo de hemorragia en pacientes con cáncer activo, dependiendo de la ubicación del tumor, la terapia antineoplásica y el estudio de la enfermedad. Se debe tener cuidado si los pacientes son tratados concomitantemente con medicamentos que interfieren con la hemostasia, como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), ácido acetilsalicílico, inhibidores de la segregación plaquetaria (es decir, agentes antiplaquetarios), otros antiinflamatorios o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) e inhibidores de la recepción de serotonina y norepinefrina (IRSNs) (ver "interacciones medicamentosas"). Se puede considerar un tratamiento profiláctico adecuado para los pacientes con riesgo de enfermedad ulcerosa gastrointestinal (ver "interacciones medicamentosas"). Cualquier caída en la hemoglobina o presión arterial inexplicable debe conducir a la investigación de un sitio de sangrado

ANESTESIA NEUROAXIAL (EPIDURAL/ESPINAL)

Cuando se realiza anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o una punción espinal, los pacientes tratados con antitrombóticos para prevenir complicaciones tromboembólicas corren el riesgo de desarrollar hematoma epidural o espinal que puede resultar en parálisis prolongada. El riesgo de estos eventos es aún mayor debido al uso de catéteres epidurales de larga duración o por el uso concomitante de fármacos que afectan la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por punción epidural o espinal traumática o repetida. Los pacientes deben ser monitoreados con frecuencia para detectar signos y síntomas de alteración neurológica (por ejemplo, letargo o debilidad de las piernas, disfunción intestinal o vesical). Si se observan déficit neurológico, se requerirá un diagnóstico y tratamiento urgente. El médico debe considerar el beneficio potencial en relación con el riesgo antes de la intervención neuroaxial en pacientes anticoagulados o que serán anticoagulados para la tromboprofilaxis Para reducir el riesgo potencial de hemorragia asociado con el uso concomitante de rivaroxabán y anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o punción espinal, considere el perfil farmacocinético de rivaroxabán. La inserción o extracción de un catéter epidural o de la anoinción lumbar se realiza mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante de rivaroxabán es bajo (ver "propiedades farmacocinéticas"). No se debe retirar un catéter epidural antes de 18 horas después de la última administración de rivaroxabán.

Rivaroxaban debe administrarse al menos 6 horas después de la extracción del catéter.

Si se produce una punción traumática, la administración de rivaroxabán debe posponerse durante 24 horas

CIRUGÍA E INTERVENCIONES

Si se requiere un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, rivaroxabán 10 mg debe suspenderse al menos 24 horas antes de la intervención, si es posible, y según el juicio clínico del médico. Si el procedimiento no puede posponerse, el aumento del riesgo de sangrado debe evaluarse en relación con la urgencia de dicha intervención. La administración de rivaroxabán debe reiniciarse lo antes posible después de un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica del paciente lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada (ver "propiedades farmacocinéticas").

PACIENTES CON PRÓTESIS VALVULARES CARDÍACAS

Rivaroxaban no se recomienda para la tromboprofilaxis en pacientes que se han sometido recientemente a un reemplazo de la válvula aórtica transcáteter (TAVR), según los datos de un ensayo clínico aleatorizado y controlado que compara un régimen de rivaroxabán con un régimen de antiagregador plaquetario (ver "propiedades farmacodinámicas"). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de rivaroxabán en pacientes con otras prótesis u otros procedimientos valvulares; por lo tanto, no hay datos que apoyen que rivaroxabán proporcione una anticoagulación adecuada en estas poblaciones de pacientes

PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO TRIPLE POSITIVO DE ALTO RIESGO

Rivaroxabán no se recomienda en pacientes con antecedentes de trombosis diagnosticados con síndrome antifosfolípido y con triple persistencia positiva (para anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I), ya que el tratamiento con rivaroxabán se asocia con una mayor tasa de eventos trombóticos recurrentes en comparación con los antagonistas de la vitamina k (AVK) (ver "propiedades farmacodinámicas").

INSUFICIENCIA RENAL

Rivaroxabán debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (CLCr < 50- 30 ml/min) que están recibiendo compromiso que conduce a una mayor concentración de rivaroxabán en plasma (ver "interacciones medicamentosas"). En pacientes con insuficiencia renal grave (CLCr < 30 ml/min), los niveles plasmáticos de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (1,6 veces en promedio), lo que puede conducir a un mayor riesgo de sangrado. Debido a la enfermedad de base, estos pacientes tienen un mayor riesgo de sangrado y trombosis. Debido a los datos clínicos limitados, rivaroxabán debe utilizarse con precaución en pacientes con CLCr < 30-15 ml/min (ver "propiedades farmacocinéticas"). No se dispone de datos clínicos para pacientes con insuficiencia renal grave (CLCr < 15 ml/min). Por lo tanto, no se recomienda el uso de rivaroxabán en estos pacientes (ver "dosis y modo de uso" y "propiedades farmacocinéticas"). Después del tratamiento, los pacientes con insuficiencia renal grave o mayor riesgo de hemorragia y aquellos que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azoles o inhibidores de la proteasa del HIV deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar signos de complicaciones hemorrágicas (ver "interacciones medicamentosas"). Esto se puede hacer mediante un examen físico regular de los pacientes, la observación atenta del drenaje de la incisión quirúrgica y las dosis periódicas de hemoglobina.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

No se recomienda rivaroxabán en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azoles (p. ej., ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del HIV (p. ej., ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores del CYP3A4 y gp-P, por lo tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán en un grado clínicamente relevante (2,6 veces en promedio), lo que puede conducir a un mayor riesgo de síntomas (ver "interacciones medicamentosas"). El antimicótico azol fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A4, tiene, sin embargo, menos efecto sobre la exposición a rivaroxabán y puede ser coadministrado (ver "interacciones medicamentosas").

PROLONGAMIENTO DE QTC

No se observó efecto de prolongación del QTc con el uso de rivaroxabán (ver "propiedades farmacocinéticas").

INFORMACIÓN SOBRE EXCIPIENTES

Como este medicamento contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la lactosa o a la galactosa (por ejemplo, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa) no deben tomar rivaroxabán (ver "composición"). Las tabletas de rivaroxabán contienen menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto quiere decir que es esencialmente "libre de sodio".

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA TVP Y LA EP RECURRENTES: PACIENTES CON EMBOLIA PULMONAR HEMODINÁMICAMENTE INESTABLE O PACIENTES QUE REQUIEREN TROMBÓLISIS O EMBOLECTOMÍA PULMONAR

Rivaroxaban no se recomienda como alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que son hemodinámicamente inestables o pueden recibir trombólisis o

embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxabán en estas situaciones clínicas.

RESTRICCIONES DE USO:
EMBARAZO Y LACTANCIA
Embarazo

No se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxabán en mujeres embarazadas. En ratas y conejos, rivaroxabán mostró una toxicidad materna pronunciada, con cambios placentarios relacionados con su modo de acción farmacológica (por ejemplo, complicaciones hemorrágicas) que condujeron a toxicidad reproductiva (ver "datos de seguridad pre-clínicos"). No se identificó el potencial teratogénico primario. Debido al riesgo intrínseco de hemorragia y la evidencia de que rivaroxabán atraviesa la placenta, el uso de rivaroxabán está contraindicado en el embarazo (ver "contraindicaciones" y "datos de seguridad preclínicos").

LACTANCIA

No se ha establecido seguridad ni eficacia de Rivaroxabán en mujeres lactantes. En ratas, rivaroxabán se secreta en la leche materna. Por lo tanto, rivaroxabán solo se puede administrar después de la interrupción de la lactancia materna (ver "contraindicaciones" y "datos de seguridad preclínicos").

MUJERES EN EDAD FÉRTIL/ANTICONCEPCIÓN

Rivaroxabán debe usarse en mujeres en edad fértil solo con un método anticonceptivo efectivo. **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR VEHÍCULOS U OPERAR MÁQUINAS** Se han notificado casos de síncope y mareos, que pueden afectar la capacidad de conducir vehículos u operar máquinas (ver "reacciones adversas"). Los pacientes que experimentan estas reacciones adversas no deben conducir ni operar máquinas

INTERACCIÓN FARMACAMENTOSA:

Interacciones farmacocinéticas

Rivaroxabán se elimina principalmente por el metabolismo hepático mediado por el citocromo P450 (CYP3A4, CYP2J2) y la excreción renal del fármaco inalterado, que involucra los sistemas de transporte de glicoproteína-P (gp-P) / proteína de cáncer de mama (Bcrp).

Inhibición del CYP

Rivaroxabán no inhibe CYP3A4 ni ninguna otra isoforma importante de CYP.

Inducción CYP

Rivaroxabán no induce CYP3A4 ni ninguna otra isoforma importante de CYP.

Efectos sobre Rivaroxabán

El uso concomitante de rivaroxabán con potentes inhibidores del CYP3A4 e inhibidores de gp-P puede conducir a una reducción del aclaramiento hepático y renal y, por lo tanto, a un aumento significativo de la exposición sistémica.

La coadministración de rivaroxabán con ketoconazol, antimicótico azol (400 mg una vez al día), un potente inhibidor de CYP3A4 y gp-P, condujo a un aumento de 2,6 veces en el AUC medio de rivaroxabán en el estado de equilibrio y un aumento de 1,7 veces de la media C_{máx} de rivaroxabán, con aumentos significativos en sus efectos farmacodinámicos

La coadministración de rivaroxabán con el inhibidor de la proteasa del VIH ritonavir (600 mg dos veces al día), un potente inhibidor de CYP3A4 y gp-P, condujo a un aumento de 2,5 veces en el AUC medio de rivaroxabán y un aumento de 1,6 veces el C_{máx} promedio de rivaroxabán, con aumentos significativos en sus efectos farmacodinámicos. Por lo tanto, rivaroxabán no se recomienda en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azoles o inhibidores de la proteasa del VIH (ver "advertencias y precauciones").

Para otras aplicaciones que inhiben potentemente solo una de las vías de eliminación de rivaroxabán, ya sea CYP3A4 o gp-P, se espera que el aumento de las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán sea de menor magnitud.

La claritromicina (500 mg dos veces al día), considerada un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor moderado de gp-P, condujo a un aumento de 1,5 veces en el AUC medio de rivaroxabán y 1,4 veces de C_{máx}. Este aumento, que está cerca de la magnitud de la variabilidad normal del AUC y C_{max} se considera clínicamente irrelevante.

La eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y el gp-P, condujo a un aumento de 1,3 veces en el AUC y C_{max} de rivaroxabán. este aumento está dentro de la magnitud y variabilidad normal del AUC y C_{max} y se considera clínicamente irrelevante.

En individuos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg tres veces al día) condujo a un aumento de 1,8 veces en el AUC medio de rivaroxabán y 1,6 veces de C_{max} en comparación con los individuos con función renal normal sin cometa. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina dio lugar a un aumento de 2,0 veces en el AUC medio de rivaroxabán y 1,6 veces de C_{máxima} en comparación con los individuos con función renal normal sin emitir (ver "advertencias y precauciones").

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4, dio lugar a un aumento de 1,4 veces en el AUC medio de rivaroxabán y 1,3 veces de la C_{media} de C_{máx}. Este aumento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del AUC y C_{máx} y se considera clínicamente irrelevante (ver "advertencias y precauciones").

La coadministración de rivaroxabán con rifampicina, potente inductor de CYP3A4 y gp-P, condujo a una disminución aproximada del 50% del AUC medio de rivaroxabán, con disminuciones paralelas en sus efectos farmacodinámicos (ver "propiedades farmacocinéticas").

El uso concomitante de rivaroxabán con otros inductores potentes del cyp3a4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de san juan) también puede conducir a una disminución de la concentración plasmática de rivaroxabán

La disminución de las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán se considera clínicamente irrelevante para los pacientes tratados con 10 mg de rivaroxabán una vez al día para prevenir el tev después de la artroplastia de cadera o rodilla

INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS

Después de la administración combinada de enoxaparina (40 mg en una dosis única) con rivaroxabán (10 mg en una dosis única), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa sin ningún efecto adicional en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). la enoxaparina no afectó la farmacocinética de rivaroxabán (ver "advertencias y precauciones").

Clopidogrel (300 mg en dosis de ataque, seguido de dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró interacción farmacocinética (con rivaroxabán 15 mg), pero se observó un aumento en los tiempos de sangrado en un subgrupo de pacientes, y este efecto no se correlacionó con la agregación plaquetaria, la P-selectina o los niveles del receptor GPIIb/IIIa (ver "advertencias y precauciones").

No se observó 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 (ver "advertencias y precauciones").

Al convertir a los pacientes de warfarina (RNI 2.0 a 3.0) a rivaroxabán (20 mg) o rivaroxabán (20 mg) a warfarina (RNI 2.0 a 3.0) hubo un aumento en el tiempo de protrombina (TP) / RNI (Neoplastin®) más que aditivamente (valores individuales de RNI de hasta 12) se pueden observar, mientras que los efectos sobre TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena fueron aditivos.

Si se desea probar los efectos farmacodinámicos de rivaroxabán durante el período de conversión, la actividad anti-factor Xa, PiCT y HepTest® se pueden usar como pruebas, ya que estas pruebas no se ven afectadas por la warfarina.

A partir del cuarto día de interrupción de la warfarina, todas las pruebas (incluyendo TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y ETP) reflejaron solo el efecto de rivaroxabán (ver "dosis y modo de uso").

Si se desea probar los efectos farmacodinámicos de la warfarina durante el período de conversión, la evaluación de RNI se puede utilizar en C_{min} de rivaroxabán (24 horas después de la ingestión previa de rivaroxabán) ya que esta prueba se ve mínimamente afectada por rivaroxabán en este punto temporal.

No se observó interacción farmacocinética entre warfarina y rivaroxabán.

Al igual que con otros anticoagulantes, puede haber una posibilidad de que los pacientes puedan tener un mayor riesgo de sangrado en caso de uso concomitante con ISRSs o IRSNs debido a su efecto informado sobre las plaquetas.

Cuando se utilizó concomitantemente en el programa clínico de rivaroxabán, se observaron tasas numéricamente más altas de hemorragia grave o no clínicamente relevante en todos los grupos de tratamiento.

ALIMENTOS Y PRODUCTOS LÁCTEOS

Rivaroxabán 10 mg se puede administrar con o sin alimentos (ver "propiedades farmacocinéticas").

INTERACCIONES CUYA EXISTENCIA NO HA SIDO DEMOSTRADA

No hubo interacciones farmacocinéticas mutuas entre rivaroxabán y midazolam (sustrato CYP3A4), digoxina (sustrato de glicoproteína-P) o atorvastatina (sustrato de CYP3A4 y gp-P). La coadministración del inhibidor de la bomba de protones de omeprazol, el antagonista receptor de H2 ranitidina, el antiácido hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio, el naproxeno, el clopidogrel o la enoxaparina no afectaron la biodisponibilidad y la farmacocinética de rivaroxabán.

No se observaron interacciones farmacocinéticas o farmacéuticas clínicamente significativas cuando rivaroxabán se coadministró con 500 mg de ácido acetilsalicílico.

INTERACCIONES CON PARÁMETROS DE LABORATORIO

Las pruebas de parámetros de coagulación (TP, TTPa, HepTest®) se ven afectadas según lo esperado por el modo de acción rivaroxabán (ver "propiedades farmacodinámicas").

INTERACCIONES CON EL TABACO Y EL ALCOHOL

No se realizó ningún estudio formal sobre la interacción con el tabaco o el alcohol, ya que no se predice la interacción farmacocinética durante los estudios de fase I, a los pacientes no se les permitió consumir alcohol.

Durante la fase ambulatoria, los pacientes permitieron el consumo de alcohol a dosis de hasta 40 g por día, se permitió fumar durante el ensayo.

En los estudios de fase III (RECORD 1, 2 y 3) no hubo restricción en el consumo de tabaco. El abuso de alcohol fue un criterio de exclusión en todos los estudios de fase III, pero no se utilizaron restricciones adicionales en los ensayos.

Alrededor del 50% de los 4.657 pacientes en el grupo de rivaroxabán se sometieron a artroplastia de rodilla o cadera en estudios de fase III informaron el consumo de alcohol al menos eventualmente en su historial médico. Los pacientes han sido ambulatorios durante algún tiempo, pero no se dispone de información adicional sobre el consumo concomitante de alcohol y tabaco

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

DOSIS HABITUAL RECOMENDADA

La dosis recomendada para la prevención del TEV en cirugía ortopédica es un comprimido de 10 mg una vez al día, con o sin alimentos.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

La duración del tratamiento depende del tipo de cirugía ortopédica.

Después de una cirugía mayor de cadera, los pacientes deben ser tratados durante 5 semanas.

Después de una cirugía mayor de rodilla, los pacientes deben ser tratados durante 2 semanas.

MÉTODO Y FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis inicial debe tomarse de 6 a 10 horas después de la cirugía, siempre que se haya establecido la hemostasia.

Para los pacientes que no pueden tragar tabletas enteras, la tableta de rivaroxabán se puede triturar y mezclar con agua o alimentos pastosos, como puré de manzana, inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral.

La tableta de rivaroxabán triturada se puede administrar mediante sonda gástrica. El posicionamiento de la sonda gástrica debe confirmarse antes de administrar rivaroxabán. La tableta triturada debe administrarse en una pequeña cantidad de agua a través de una sonda gástrica, que debe lavarse con agua después de la administración (ver "propiedades farmacocinéticas").

DOSIS OLVIDADAS

Si se olvida la toma de un comprimido, el paciente debe tomar la dosis de 10 mg de rivaroxabán tan pronto como se acuerde y, al día siguiente, continuar tomando el comprimido una vez al día, como antes.

DOSIS Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN EN EL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA TVP Y EP RECURRENTES

DOSIS HABITUAL RECOMENDADA

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

Al finalizar 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 sobre la base de una evaluación individual del riesgo de tvp o ep recurrente en relación con el riesgo de hemorragia

	Periodo de tiempo	Esquema de dosis	Dosis diaria total
Tratamiento y prevención de la TVP o EP recurrente	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 la TVP o EP recurrente	Al finalizar el al menos 6 meses de tratamiento para la TVP o EP	10 mg una vez al día o 20 mg una vez al día, según la evaluación del riesgo de beneficio del médico	10 mg o 20 mg

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Para la TVP y la EP, la duración del tratamiento debe individualizarse después de una evaluación cuidadosa del beneficio del tratamiento con riesgo de sangrado (ver "advertencias y precauciones"). Se debe considerar el tratamiento a corto plazo (3 meses) en pacientes con TVP o EP causada por los principales factores de riesgo transitorios (por ejemplo, cirugía mayor reciente o traumatismo).

Se debe considerar el tratamiento a largo plazo en pacientes con TVP o EP causada por factores de riesgo permanentes, TVP o EP no provocada, o antecedentes de TVP o EP recurrente.

MÉTODO Y FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN

Durante las primeras 3 semanas de tratamiento agudo, rivaroxabán 15mg debe tomarse 2 veces al día.

Después de las primeras 3 semanas, el tratamiento con rivaroxabán debe continuarse con 20 mg una vez al día.

Después de al menos 6 meses de tratamiento, rivaroxabán 10 mg o 20 mg debe tomarse una vez al día (ver "propiedades farmacodinámicas").

Rivaroxabán 10 mg se puede tomar con o sin alimentos (ver "propiedades farmacocinéticas"). Para los pacientes que no pueden tragar tabletas enteras, la tableta de rivaroxabán se puede triturar y mezclar con agua o alimentos pastosos, como puré de manzana, inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral. La tableta de rivaroxabán triturada se puede administrar mediante sonda gástrica. El posicionamiento de la sonda gástrica debe confirmarse antes de administrar rivaroxabán. La tableta triturada debe administrarse en una pequeña cantidad de agua a través de una sonda gástrica, que debe lavarse con agua después de la administración.

DOSIS OLVIDADAS

Es esencial adherirse al régimen de dosis recomendado.

Si se omite una dosis durante la fase de tratamiento con una ingesta por día, el paciente debe tomar rivaroxabán inmediatamente y continuar al día siguiente con una ingesta por día según lo recomendado. La dosis no debe duplicarse el mismo día para compensar una dosis olvidada

DOSIS MÁXIMA DIARIA

La dosis diaria máxima recomendada es de 30 mg durante las tres semanas iniciales de tratamiento. En la fase de continuación del tratamiento, la dosis diaria máxima recomendada es de 20 mg.

INFORMACIÓN ADICIONAL PARA POBLACIONES ESPECIALES

PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA

Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con coagulopatía, lo que lleva a un riesgo clínicamente relevante de sangrado (ver "contraindicaciones"). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con otras enfermedades hepáticas (ver "propiedades farmacocinéticas"). 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 para pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) (ver "contraindicaciones" y "propiedades farmacocinéticas").

PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

Para la prevención del TEV, no es necesario ajustar la dosis si se administra rivaroxabán a pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina CiCr ≤ 80-50 ml/min) o moderada (CiCr < 50-30 ml/min) (ver "Propiedades farmacocinéticas").

El tratamiento para pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [CiCr]: < 50-30 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina [CiCr]: <30-15 ml/min) debe ser de 15 mg dos veces al día durante las primeras tres semanas. Posteriormente, cuando la dosis recomendada es de 20 mg una vez al día, se debe considerar la reducción de la dosis de 20 mg una vez al día a 15 mg una vez al día si el riesgo de sangrado del paciente evaluado supera el riesgo de TVP y EP recurrente. La recomendación para el uso de 15 mg se basa en el modelo farmacocinético y no se ha estudiado en un entorno clínico (ver "advertencias y precauciones" y "propiedades farmacocinéticas"). Cuando la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día, no es necesario ajustarla dosis.

Los datos clínicos limitados para pacientes con insuficiencia renal grave (CiCr < 30-15 ml/min) indican que los niveles plasmáticos de rivaroxabán aumentan significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto, rivaroxabán debe usarse con precaución en estos pacientes (ver "advertencias y precauciones" y "propiedades farmacocinéticas").

No se recomienda el uso de rivaroxabán en pacientes con ClCr <15 ml/min (ver "advertencias y precauciones" y "propiedades farmacocinéticas").

CONVERSIÓN DE ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K (AVK) A RIVAROXABÁN

Para el tratamiento y la prevención de la TVP y la EP recurrentes, el tratamiento con AVK debe interrumpirse e iniciarse con rivaroxabán tan pronto como los valores de RNI se ≤ 2,5. En pacientes convertidos de AVK a rivaroxabán, los valores de RNI se elevarán falsamente después de la administración de rivaroxabán. La medición de RNI no es válida para medir la actividad anticoagulante de rivaroxabán y, por lo tanto, no debe usarse para este propósito (ver "interacciones medicamentosas").

Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de rivaroxabán a AVK. Se debe garantizar una anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Cabe señalar que rivaroxabán puede contribuir a un alto valor de RNI.

En pacientes convertidos de rivaroxabán para AVK, o AVK debe administrarse concomitantemente hasta que el valor de INR sea ≥ 2.0. Durante los dos primeros días del período de conversión, se debe utilizar la dosis estándar de AVK seguida de la dosis de AVK ajustada de acuerdo con las pruebas RNI. Mientras que los pacientes reciben tanto rivaroxabán como AVK, la medición de RNI no debe realizarse antes de 24 horas (después de la dosis anterior, sino antes de la siguiente dosis de rivaroxabán).

Con la interrupción de rivaroxabán, la prueba NRI se puede realizar de manera confiable 24 horas después de la última dosis (ver "interacciones medicamentosas").

CONVERSIÓN DE ANTICOAGULANTES PARENTERALES A RIVAROXABÁN

Para los pacientes que actualmente están recibiendo un anticoagulante parenteral, rivaroxabán debe iniciarse de 0 a 2 horas antes de la hora programada para la próxima administración parenteral (por ejemplo, heparina de bajo peso molecular) o al final de la interrupción de la administración parenteral continua del fármaco (por ejemplo, heparina intravenosa no fraccionada).

CONVERSIÓN DE RIVAROXABÁN A ANTICOAGULANTES PARENTERALES

Suspender el uso de rivaroxabán y administrar la primera dosis de anticoagulante parenteral en el momento en que se administraría la siguiente dosis de rivaroxabán.

NIÑOS Y ADOLESCENTES (DESDE EL NACIMIENTO HASTA LOS 18 AÑOS)

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

PACIENTES DE EDAD AVANZADA

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad (ver "propiedades farmacocinéticas").

GÉNERO

No es necesario ajustar la dosis en función del sexo del paciente (ver "propiedades farmacocinéticas").

PESO CORPORAL

No es necesario ajustar la dosis en función del peso corporal del paciente (ver "propiedades farmacocinéticas").

DIFERENCIAS ÉTNICAS

No es necesario ajustar la dosis en función de las diferencias étnicas (ver "propiedades farmacocinéticas").

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de rivaroxabán se evaluó en 20 (veinte) estudios de fase III en los que participaron 70.021 pacientes expuestos a rivaroxabán, como se indica en la siguiente tabla:

Número de pacientes estudiados, dosis diaria total y duración máxima del tratamiento en los estudios de fase III de rivaroxabán, como se describe a continuación

Indicación investigada en estudios de fase III	Número de pacientes*	Dosis diaria total	Duración máxima de tratamiento
Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de artroplastia de rodilla o cadera (RECORD 1-4)	6.097	10 mg	39 días
Prevención del tromboembolismo venoso en pacientes enfermos hospitalizados (MAGELLAN)	3.997	10 mg	39 días
Tratamiento de TVP, EP y prevención de TVP y EP recurrentes (EINSTEIN TVP, -EP, -EXT, -CHOICE)	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
Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (ROCKET-POR, J-ROCKET)	7.750	20 mg	41 meses
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos después del síndrome coronario agudo (SCA) (ATLAS ACS TIMI 51)	10.225	5 mg o 10 mg respectivamente, en combinación con AAS o AAS más clopidogrel o ticlopidina.	31 meses
Prevención del accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y muerte cardiovascular, y prevención de isquemia aguda de las extremidades y mortalidad en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP) (COMPASS)	18.244	5 mg en combinación con 100 mg de AAS o solo 10 mg	47 meses
Prevención del accidente cerebrovascular y prevención de embolia sistémica en pacientes con accidente cerebrovascular embólico reciente de una fuente indeterminada (NAVEGAR ESUS)	3.562	15 mg una vez al día	24 meses
Prevención de eventos sintomáticos de TEV y muertes relacionadas con TEV durante un período de 45 días después del alta hospitalaria en pacientes con enfermedad aguda de alto riesgo (MARINER)	5.982	10 (o 7.5) mg una vez al día	45 días
Reducir el riesgo de muerte, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en individuos con insuficiencia cardíaca y enfermedad arterial coronaria significativa después de un episodio de insuficiencia cardíaca descompensada (COMANDANTE HF)	2.499	2,5 mg dos veces al día combinado con AAS 100 mg	45 meses (o > 1.260 días)
Reducción de la incidencia acumulada de TVE, EP y muerte relacionada TEV en individuos adultos con varios tipos de cáncer con alto riesgo de desarrollar TEV (CASSINI)	405	10 mg una vez al día	6,9 meses o 207 días)
Comparación de una estrategia antitrombótica basada en rivaroxabán con una estrategia basada en antiplaquetario después del reemplazo de la válvula aórtica transcáteter (TAVR) a optimizar los resultados clínicos (GALILEO)	801	10 mg una vez al día + dosis baja de AAS/ después de 90 días 10 mg solo	24 meses (o 720 días)
Tratamiento de tromboembolismo venoso (TEV) y prevención del TEV recurrente en recién nacidos a término y niños menores de 18 años después del inicio del tratamiento anticoagulante estándar (EINSTEIN Junior Fase III)	329	Dosis ajustada al peso corporal para lograr una exposición similar a la observada en adultos	12 meses
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes después de un procedimiento reciente de revascularización de miembros inferiores debido a DAP sintomático (VOYAGER PAD)	3256	2,5 mg dos veces al día combinado con AAS 100 mg	42 meses

*Pacientes expuestos a al menos una dosis de rivaroxabán

TASAS DE EVENTOS HEMORRÁGICOS Y DE ANEMIA EN PACIENTES EXPUESTOS A RIVAROXABÁN EN ESTUDIOS DE FASE III COMPLETADO

Indicación investigada en estudios de fase III	Cualquier sangrado	Anemia

Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de artroplastia de rodilla o cadera (RECORD 1-4)	6,8% de los pacientes	5,9% de los pacientes
Prevención del tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados (MAGALLANES)	12,6% de los pacientes	2,1% de los pacientes
Tratamiento de la TVP y la EP y la prevención de la TVP y la EP recurrentes (EINSTEIN TVP, -EP, -EXT, -CHOICE)	23% de los pacientes	1,6% de los pacientes
Prevención de accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (ROCKET AF, J-ROCKET)	28 por cada 100 pacientes/año	2,5 por cada 100 pacientes/año
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos después del síndrome coronaria aguda (SCA) (ATLAS ACS TIMI 51)	22 por cada 100 pacientes/año	1,4 por cada 100 pacientes/año
Prevención del accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y muerte cardiovascular, y prevención de la isquemia aguda de las extremidades y la mortalidad en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (DAP) (COMPASS)	6,7 por cada 100 pacientes/año	0,15 por cada 100 pacientes/año*
Prevención del accidente cerebrovascular y prevención de la embolia sistémica en pacientes con accidente cerebrovascular embólico reciente de una fuente indeterminada (NAVEGAR ESUS)	12,4% de los pacientes	0,3% de los pacientes*
Prevención de eventos sintomáticos de TEV y muertes relacionadas con TEV durante un período de 45 días después del alta hospitalaria en pacientes con enfermedad aguda de alto riesgo (MARINER)	3,0% de los pacientes	<0,1% de los pacientes*
Reducir el riesgo de muerte, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en individuos con insuficiencia cardíaca y enfermedad arterial coronaria significativa después de un episodio de insuficiencia cardíaca descompensada (COMMANDER HF)	11,5% de los pacientes	1,4% de los pacientes*
Reducción de la incidencia acumulada de TVP, EP y muerte relacionada a TEV en individuos adultos con varios tipos de cáncer con alto riesgo de desarrollar TEV (CASSINI)	23,2% de los pacientes	14,1% de los pacientes*
Comparación de una estrategia antitrombótica basada en rivaroxabán con una estrategia basada en antiplaquetario después del reemplazo de la válvula aórtica transcáteter (TAVR) para optimizar los resultados clínicos (GALILEO)	25,6% de los pacientes	2,4% de los pacientes*
Tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y prevención del TEV recurrente en recién nacidos a término y niños menores de 18 años después del inicio de tratamiento anticoagulante estándar (EINSTEIN Junior Fase III)	39,5% de los pacientes	4,6% de los pacientes
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes después de un procedimiento reciente de revascularización de miembros inferiores debido a DAP sintomático (VOYAGER PAD)	(16,9% de los pacientes) 8,38 por cada 1000 pacientes/año	(1,5% de los pacientes*) 0,74 por cada 1000 pacientes*/ año

Se aplicó un método selectivo preestablecido para recoger los eventos adversos.

Debido al modo de acción farmacológico, rivaroxabán puede estar asociado con un mayor riesgo de sangrado oculto o manifestado en cualquier tejido y órgano, lo que puede resultar en anemia pos-hemorrágica. El riesgo de sangrado puede aumentar en ciertos grupos de pacientes, por ejemplo, en aquellos con hipertensión severa no controlada y/o con medicamentos concomitantes que afectan a hemostasia (ver "advertencias y precauciones"). Los signos, síntomas y gravedad (incluido el desenlace fatal) variarán según la ubicación y el grado o la extensión del sangrado y/o la anemia (consulte "sobredosis").

Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, dolor de cabeza o edema inexplicable, disnea y shock inexplicable. En algunos casos, como consecuencia de la anemia, se observaron síntomas de isquemia cardíaca, como dolor en la orina o angina de pecho.

Se han notificado complicaciones conocidas secundarias a hemorragias graves, como el síndrome compartimental y la insuficiencia renal debida a la hipoperfusión, para rivaroxabán. por lo tanto, se debe considerar la posibilidad de hemorragia al adherirse a la condición de cualquier paciente anticoagulado.

LISTA DE REACCIONES ADVERSAS

Las frecuencias de reacciones adversas a medicamentos notificadas con rivaroxabán en pacientes adultos y pediátricos se resumen en la siguiente tabla.

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia. las frecuencias se definen como:

Muy común (≥ 1/10)

Común (≥ 1/100 a 1/10)

Poco común (≥ 1/1.000 a 1/100)

Raras (≥ 1/10.000 a 1/1.000)

Tabla 1: Todas las reacciones adversas al fármaco derivadas del tratamiento notificadas en pacientes adultos en estudios de fase III (GRUPO RECORD 1-4, ROCKET, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS y EINSTEIN (TVP/EP/Extension/CHOICE), COMPASS*, NAVIGATE ESUS*, MARINER*, COMMANDER HF*, CASSINI, GALILEO*, en dos estudios de fase II y un estudio Einstein junior fase III en pacientes pediátricos, y VOYAGER PAD*)

Clasificación por	Común	Poco común	Rara
Sistema Corporal (MedDRA)			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (incluido los parámetros de laboratorio)	Trombocitosis (incluyendo aumento de plaquetas)	
Trastornos cardíacos		Taquicardia	
Trastornos oculares	Hemorragia ocular (incluida la hemorragia conjuntival)		
Trastornos gastrointestinales	Sangrado gingival Sangrado del tracto gastrointestinal (incluyendo sangrado rectal). Dolor abdominal y gastrointestinal Dispepsia .Náuseas Estreñimiento. Diarrea. Vómito	Boca seca	

Trastornos hepato biliares		Insuficiencia hepática	Ictericia
Trastornos y afecciones generales en el sitio de administración	Fiebre, Edema periférico, Disminución general de la fuerza y la energía (incluyendo fatiga y astenia)	Indisposición (incluido el malestar)	Edema localizado ^A

Trastornos del sistema inmune		Reacción alérgica Dermatitis alérgica	
Traumas, intoxicación y complicaciones posteriores al procedimiento	Hemorragia, posoperatorio (incluyendo anemia postoperatoria y hemorragia por incisión) Contusión	Secreción de la incisión	Pseudo aneurisma vascular
Investigaciones	Aumento de las transaminasas	Aumento de la bilirrubina Aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre ^A DHL Aumento de ^{la} lipasa A ^A Aumento de la amilasa ^A Aumento de GGT ^A	Aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento concomitante de ALT)
Trastornos musculoesqueléticos , tejido conectivo y huesos	Dolor en las extremidades	Hemartrose	Hemorragia muscular
Trastornos del sistema nervioso	Mareos dolor de cabeza	Hemorragia cerebral e intracraneal Síncope	
Trastornos renales y urinarios	Hemorragia de trato urogenital (incluyendo hematuria y menorragia B) Disfunción renal (incluyendo aumento de creatinina y urea en la sangre		
Trastornos del tracto Respiratorio	Epistaxis Hemoptisis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Picazón (incluyendo casos inusuales de prurito generalizado) Erupción cutánea Equimosa Hemorragia cutánea y subcutánea	Urticaria	
Trastornos vasculares	Hipotensión Hematoma		

^A Observado después de una cirugía ortopédica mayor de los miembros inferiores

B Observado en el tratamiento del TEV como muy común en mujeres < 55 años

C Observado como poco común en el tratamiento de prevención de ACS (después de la intervención percutánea)

*Se aplicó un método selectivo preestablecido para recoger los eventos adverso, La incidencia de reacciones adversas aumentó y no se identificaron nuevas reacciones adversas a partir del análisis de los datos de los estudios de fase II en adultos
Observaciones posteriores a la comercialización
Las siguientes reacciones adversas se han notificado en el período posterior a la comercialización en asociación temporal con el uso de rivaroxabán. No se puede estimar la frecuencia de estas reacciones adversas notificadas en la experiencia posterior a la comercialización.
Trastornos del sistema inmunitario: angioedema y edema alérgico (en los datos agrupados de los estudios de fase III, estos eventos fueron inusuales (≥ 1/1.000 a 1/100)).
Trastornos hepato**biliares**: colestasis, hepatitis (incluida la lesión hepatocelular) (en los datos agrupados de los estudios de fase iii, estos eventos fueron raros (≥ 1/10.000 a 1/1.000)).
Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia (en los datos agrupados de los estudios de Fase III, estos eventos fueron inusuales (≥ 1/1.000 a 1/100)).

SOBRESOSIS:

Se han reportado casos raros de sobredosis de hasta 1960 mg. En caso de sobredosis, observe a su paciente cuidadosamente para detectar complicaciones hemorrágicas u otras reacciones adversas (ver "conducta en el sangrado"). Debido a la absorción limitada, se espera un efecto máximo sin aumento de la exposición plasmática promedio a dosis supratrapéuticas de 50 mg o más.
No se dispone de un antídoto específico para antagonizar los efectos farmacodinámicos del rivaroxabán. El uso de carbón activado se puede considerar para reducir la absorción en el caso de sobredosis de rivaroxabán. Debido a la alta unión de rivaroxabán a las proteínas plasmáticas, no se espera que sea dializable.

Conducta durante la hemorragia

Si se produce una complicación hemorrágica en el paciente que recibe rivaroxabán, se debe posponer la siguiente administración o interrumpir el tratamiento según corresponda. Rivaroxabán tiene una vida media de aproximadamente 5 a 13 horas. La conducta debe individualizarse de acuerdo con la gravedad y la ubicación de la hemorragia. Se puede utilizar un tratamiento sintomático adecuado, si es necesario, como compresión mecánica (por ejemplo, en epistaxis grave), hemostasia quirúrgica con procedimientos de control hemorrágico, reposición de líquidos y soporte hemodinámico, transfusión de productos sanguíneos (glóbulos rojos envasados o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o coagulopatía asociada) o plaquetas.
Si la hemorragia no puede ser controlada por las medidas mencionadas arriba, debe considerarse la administración de un agente inverso procoagulante específico, como:
-concentrado de complejo de protrombina (CCP);
-concentrado de complejo de protrombina activada (CCPa);
-factor VIIa recombinante (r-FVIIa).

Sin embargo, la experiencia clínica con el uso de estos productos en pacientes que reciben rivaroxabán es actualmente muy limitada (ver propiedades farmacodinámicas). No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante de rivaroxabán.
Hay experiencia limitada con ácido tranexámico y no hay experiencia con ácido aminocaproico y aprotinina en personas que reciben rivaroxabán
También no hay razón científica para el beneficio, ni experiencias con desmopresina hemostática sistémica en pacientes que reciben rivaroxabán.
"En caso de intoxicación, llame al 0800 7222 6001, si necesita más orientación".

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Centro Paraguayo de Toxicología. Av Gral Santos y FR Moreno. Asunción Tel 204 800

Presentación:

Caja conteniendo 10 comprimidos recubiertos
Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos

TEXTOS LEGALES

Registro de M.S n°1.0235.1265
Farm. Resp. Dra. Telma Elaine Spina
CRF -SP 22.234

Registrado, fabricado y acondicionado por:
EMS S.A
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença Km 08
Bairro Chácara Assay
Hortolandia – SP/CEP 13186-901
57.507.378/0003-65
INDUSTRIA BRASILERA

Elaborador alternativo:
NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FAMACEUTICOS
Avda. Torquato Tapajós, 17703- Area de Transición
Manaus – Amazonas
Brasil

En Paraguay
Importado y distribuido por: **BIOETHIC PHARMA S.A**
Tacuary 221 esq.,. Eligio Ayala. Tel. 021 492 032
Regente Q.F Andrea J. Paciello Recalde. Reg. Prof. N°4637
Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria.
Certificado de registro sanitario N° EF-001008-01
Venta bajo receta.

