

RIVAROXABAN BIOETHIC PHARMA	
Rivaroxaban 15mg / 20mg	
USO ORAL	USO ADULTO
Composición: Cada comprimido recubierto contiene: Rivaroxabán.....15mg Excipientes.....c.s	

Composición:
Cada comprimido recubierto contiene:
Rivaroxabán.....20mg
Excipientes.....c.s

INDICACIONES
Rivaroxaban está indicado para la prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular que tienen uno o más factores de riesgo, como insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, 75 años y/o más, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio previo.
Rivaroxaban está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) después de la trombosis venosa profunda aguda en adultos.
Rivaroxaban está indicado para el tratamiento de la embolia pulmonar (EP) y la prevención de la embolia pulmonar (EP) y la trombosis venosa profunda recurrente (TVP) en adultos.

RESULTADOS DE EFICACIA
Prevención del ácido vascular cerebral y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular
El programa clínico de rivaroxabán fue diseñado para demostrar la eficacia de rivaroxabán en la prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular.
En el estudio pivotal doble ciego ROCKET af, 14.264 pacientes recibieron 20 mg de rivaroxabán oral una vez al día (15 mg por vía oral una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr <50-30 ml/min)) o Warfarina titulada dirigida a IRN 2,5 (rango terapéutico de 2,0 a 3,0). La mediana del tiempo de tratamiento fue de 19 meses y la duración total del tratamiento fue de hasta 41 meses.
El 34,9% de los pacientes usaban ácido acetilsalicílico y el 11,4% antiarrítmicos de clase III, incluida la amiodarona.
Con respecto a la warfarina, rivaroxabán redujo significativamente el resultado primario combinado de accidente cerebrovascular y embolia sistémica fuera del snc. agrega que los resultados secundarios importantes (combinación de accidente cerebrovascular, embolia sistémica fuera del snc y muerte vascular, y la combinación de accidente cerebrovascular, embolia sistémica fuera del snc, infarto de miocardio y muerte vascular) también se redujeron significativamente (ver tabla 1). Las tasas de incidencia para el resultado de seguridad principal (eventos hemorrágicos importantes y no importantes clínicamente relevantes) fueron similares en ambos grupos de tratamiento (ver tabla 2).

Tabla 1: Resultados de eficacia de los estudios de fase III ROCKET AF			
Población de estudio	Pacientes con fibrilación auricular no valvular a)		
Dosis de tratamiento	rivaroxabán 20 mg por vía oral 1x/día (15 mg vía oral 1x/día en pacientes con CrCl: < 50 - 30 mL/min) N=7,061 Tasa de eventos (100 pacientes-años)	warfarina titulada para apuntar a RNI de 2,5 (rango terapia 2,0 a 3,0) N=7,082 Tasa de eventos (100 pacientes-años)	Hazard Ratio (IC95%) Valor de p
ACV y embolia Sistémico fuera del SNC ^c	189 (1,70)	243 (2,15)	0,79 (0,65 – 0,95) 0,015
Accidente cerebrovascular , embolia sistémica fuera del SNC y muerte vascular	346 (3,11)	410 (3,63)	0,86 (0,74 - 0,99) 0,034
Accidente cerebrovascular , embolia sistémica fuera del SNC, muerte vascular y infarto de miocardio ^c	433 (3,91)	519 (4,62)	0,85 (0,74 - 0,96) 0,010
GOLPE	184 (1,65)	221 (1,96)	0,85 (0,70 - 1,03) 92
Embolia sistémica fuera del SNC ^c	5 (0,04)	22 (0,19)	0,23 (0,09 - 0,61) 0,003

a) población de seguridad, en tratamiento
*estadísticamente superior
**nominalmente significativo

Tabla 2: Resultados de seguridad de los estudios de fase III de ROCKET AF			
Población de estudio	Pacientes con fibrilación auricular no valvular a)		
Dosis de tratamiento	rivaroxabán 20 mg por vía oral 1x/día (15 mg por vía oral 1x/día en pacientes con CrCl: < 50 - 30 mL/min) N=7,111 Tasa de eventos (100 pacientes-años)	Warfarina titulada para la suma NIR objetivo 2.5 (rango terapéutico 2.0 a 3.0) N = 7,125 Tasa de eventos (100 pacientes-años)	Hazard Ratio (IC 95%) Valor de p
Eventos de Sangrado mayor y no importante clínicamente relevante	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Eventos de Sangrado mayor	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Muerte por sangrado ^b	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Sangrado crítico de órganos	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Hemorragia intracraneal	55	84	3,67 (0,47 –

**		(0,49)	(0,74)	0,93)
Queda de Hemoglobina ^b	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44)	0,019
				0,019
Transfusión de dos o más unidades (concentrado de sangre roja o sangre total)	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55)	0,044
				0,044
Evento de sangrado no importante clínicamente relevante	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 – 1,13)	0,345
				0,345
a) población de seguridad, en tratamiento				
** nominalmente significativo				

Además del estudio ROCKET af de fase III, se realizó un estudio de cohorte abierto, prospectivo, de un solo brazo, post-comercialización, no intervencionista (XANTUS) con premio central de resultado, incluidos eventos tromboembólicos y hemorragias importantes. Se incluyeron 6 785 pacientes con fibrilación auricular no valvular para prevenir el accidente cerebrovascular y la embolia sistémica, en el sistema nervioso central en condiciones del mundo real. El puntaje promedio de CHADS2 fue de 2,0 en comparación con el puntaje promedio de CHADS2 de 3,5 en ROCKET AF. Hubo exploraciones hemorrágicas importantes en 2,1 por 100 pacientes/año. Se notificó hemorragia mortal en 0,2 por 100 pacientes/año y hemorragia intracraneal en 0,4 por 100 pacientes/año. Se notificaron accidentes cerebrovasculares o embolia sistémica no del sistema nervioso central en 0,8 por 100 pacientes/año. Estas observaciones de la práctica clínica habitual son consistentes con las observadas en el estudio ROCKET AF.

- Pacientes sometidos a Intervención Coronaria Percutánea (ICP) con colocación de stent

Se realizó un estudio multicéntrico aleatorizado, abierto y de archivo (PIONEER AF-PCI) en 2.124 pacientes con fibrilación auricular no valvular submet iv con colocación de stent para la enfermedad aterosclerótica primaria para comparar la seguridad de dos regímenes de rivaroxabán y un régimen antagonista de la vitamina K (AVK). Los pacientes fueron aleatorizados a una proporción de 1: 1: 1 a una terapia total de 12 meses.
El grupo 1 recibió rivaroxabán 15 mg una vez al día (10 mg una vez al día en pacientes con CrCl: 30 a <50 ml /min) más inhibidor de P2Y12 (aqueethous antipl). El grupo 2 recibió rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día más PTD (terapia antiplaquetaria dual, clopidogrel 75 mg [o inhibidor alternativo de P2Y12] más ácido acetilsalicílico en dosis bajas (AAS)) durante 1, 6 o 12 meses seguido de rivaroxabána 15 mg (o 10 mg para individuos con CrCl: 30 a <50 ml / min) una vez al día dosis más bajas de AAS. El grupo 3 recibió AVK ajustada a la dosis más DAPT durante 1, 6 o 12 meses, seguida de AVK ajustada por dosis más AAS de dosis baja.
El resultado primario de seguridad, eventos hemorrágicos clínicamente significativos, ocurrió en 109 (15,7%), 117 (16,6%) y 167 (24,0%) pacientes en el grupo 1, grupo 2 y grupo 3, respectivamente (HR 0,59; IC 95%: 0,47-0,76; p <0,001 y HR 0,63; IC del 95%: 0,50-0,80; p <0,001; respectivamente). El resultado secundario (compuesto por eventos cardiovasculares, muerte cardiovascular (CV), infarto de miocardio (IM) o accidente cerebrovascular) ocurrió en 41 (5,9%), 36 (5,1%) y 36 (5,2%) individuos en el grupo 1, grupo 2 y grupo 3, respectivamente. Cada uno de los regímenes de rivaroxabán mostró una reducción significativa en los eventos hemorrágicos clínicamente significativos en comparación con el régimen AVK en pacientes con fibrilación auricular no valvular que se sometieron a una ICP de colocación de stent.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) y prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) recurrente y la embolia pulmonar (EP)
El programa clínico de rivaroxabán fue diseñado para demostrar la eficacia del fármaco en el tratamiento inicial y continuo de la trombosis venosa aguda aguda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) y en la prevención de la TVP y la EP recurrente.
Se estudiaron más de 12.800 pacientes en cuatro ensayos clínicos aleatorizados y controlados de fase III (EINSTEIN TVP, EINSTEIN EP y EINSTEIN Extension y EINSTEIN CHOICE) y se realizó adicionalmente un análisis combinado predefinido de los estudios Einstein TVP y Einstein EP (ver Tabla 5). La duración total del tratamiento combinado en todos los estudios fue de hasta 21 meses. En el estudio EINSTEIN TVP, se estudiaron 3.449 pacientes con TVP aguda para el tratamiento de la TVP y la prevención de la TVP y la EP recurrente. La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses dependiendo del juicio clínico del investigador.
Durante las tres semanas iniciales de tratamiento de la TVP aguda, se administró una dosis de 15 mg de rivaroxabán dos veces al día. Esto fue seguido por 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 EP y la prevención de la TVP y la EP recurrentes. La duración deltratamiento 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 rivaroxabán dos veces al día durante tres semanas. Esto fue seguido por una dosis de 20 mg de rivaroxabán una vez al día.
En los estudios EINSTEIN TVP y EINSTEIN EP, el régimen de tratamiento comparador consistió en administrar enoxaparina durante al menos cinco días en combinación con antagonista de la vitamina K hasta que el valor de TP/RNI alcanzara el rango terapéutico (≥ 2,0). El tratamiento se continuó con el antagonista de la vitamina K a una dosis ajustada para mantener los valores de TP/RNI dentro del 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 tratamientofue de hasta12 meses, dependiendo del juicio clínico del investigador. Rivaroxaban 20 mg una vez al día se comparó con placebo. Los estudios EINSTEIN TVP, EP y Extension utilizaron los mismos resultados de eficacia primarios y secundarios predefinidos. El resultado primario de eficacia fue el TEV recurrente sintomático, definido como el compuesto de TVP recurrente o EP fatal o no mortal. El defecto secundario de eficacia se definió como el compuesto de TVP recurrente, EP no mortal y mortalidad por todas las causas. En el estudio EINSTEIN CHOICE, se estudiaron 3.396 pacientes con TVP y/o EP sintomática confirmada que completaron 6-12 meses de tratamiento anticoagulante para la prevención de EP o TVP fatal o EP recurrente sintomática no mortal. Los pacientes con indicación de anticoagulación con dosis terapéutica continuada fueron excluidos del estudio. La duración del tratamientofue de hasta 12 meses dependiendo de la fecha de aleatorización individual (mediana: 351 días). Rivaroxaban 20 mg una vez al día y rivaroxaban 10 mg una vez al día se compararon con 100 mg de ácido acetilsalicílico una vez al día.
El resultado primario de eficacia fue el TEBV recurrente sintomático, definido como el compost de TVP recurrente o EP fatal o no mortal. El resultado secundario de eficacia fue el compuesto del resultado primario de eficacia, infarto de miocardio, accidente isquémico de la vascula cerebral o embolia nerviosa sistémicano central.
En el estudio EINSTEIN TVP (ver Tabla 3), se demostró que rivaroxabán no era inferior a enoxaparina/AVK para el resultado primario.
Se especifica el beneficio clínico neto (BCN) pr (resultado primario de eficacia y eventos hemorrágicos mayores) se informó con HR de 0,67 (IC del 95% = 0,47 - 0,95), valor nominal p = 0,027) a favor de rivaroxabán.
Las tasas de incidencia para el resultado de seguridad principal (evento hemorrágico clínicamente relevante osin importancia), así como el resultado de seguridad secundario (eventos hemorrágicos mayores) fueron similares para ambos grupos de tratamiento.
En el estudio EINSTEIN EP (ver Tabla 4) se demostró que rivaroxabán no era inferior a enoxaparina/AVK para el resultado primario (p = 0,0026 (prueba de no inferioridad); cociente de riesgos: 1,12 (0,75 – 1,68)).
El beneficio clínico general preespecificado (resultado de eficacia y eventoshemorrágicos mayores) se informó con un HR de 0,85 (IC del 95% = 0,63 - 1,14), valor nominal p = 0,275)). Se realizó un análisis agrupado preespecificado de los resultados de los estudios EINSTEIN

TVP y EINSTEIN EP (ver Tabla 5).
En el estudio EINSTEIN Extension (ver Tabla 6), rivaroxabán fue superior al placebo para los resultados de eficacia primarios y secundarios. Para el resultado de seguridad principal (eventos hemorrágicos mayores) hubo una tasa de incidencia más alta, numéricamente no significativa, para los pacientes tratados con rivaroxabán 20 mg una vez al día en comparación con placebo. El resultado secundario de seguridad (eventos hemorrágicos importantes o no importantes clínicamente relevantes) demostró tasas altas para los pacientes tratadoscon rivaroxabán 20 mg una vez al día en comparación con placebo. En el estudio EINSTEIN CHOICE, rivaroxabán 20 mg y 10 mg fueron superiores a 100 mg de ácido acetilsalicílico para el resultado primario de eficacia. El resultado de eficacia cundaria se redujo significativamente en comparación con rivaroxabán 20 mg o 10 mg frente a. 100 mg de ácido acetilsalicílico. El principal resultado de seguridad (eventos hemorrágicos mayores) fue similar en pacientes tratados con rivaroxabana 20 mg y 10 mg 1x/día, en comparación con 100 mg de ácido acetilsalicílico. El resultado secundario de seguridad (hemorragia no grave asociada con la interrupción del tratamiento durante más de 14 días) fue similar en comparación con rivaroxabán 20 mg o 10 mg vs. 100 mg de ácido acetilsalicílico. Los resultados fueron consistentes entre los pacientes con TEV provocado y no provocado (ver Tabla 7). En un análisis pre-pesificado del beneficio clínico neto (BCN) (resultado primario de eficacia más eventos hemorrágicos mayores) de EINSTEIN CHOICE, se informó un HR de 0,44 (IC del 95%: 0,27 a 0,71); p = 0,0009) para rivaroxabán 20 mg 1x/día vs.100 mg de ácido acetilsalicílico 1x/día y un HR de 0,32 (IC del 95%: 0,18 a 0,55; p <0,0001) para rivaroxabán 10 mg 1x/día vs. 100mg de ácido acetilsalicílico 1x/día.

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

Población de estudio	3.449 pacientes con trombosis venosa profunda aguda sintomática	
Dosis y Duración Del Tratamiento	Rivaroxabán 15 mg 2x/día durante 3 semanas seguido por 20 mg 1x/día 3, 6 o 12 meses N=1,731	Enoxaparina durante 5 días seguidos de AVK 3, 6 o 12 meses N=1,718
TER recurrente sintomático ^a	(2,1%)	51 (3,0%)
EP recurrente sintomática	(1,2%)	18 (1,0%)
TVP recurrente sintomática	(0,8%)	28 (1,6%)
TVP e EP sintomáticas	1 (0,1%)	0
EP fatal / muerte donde ep no se puede excluir	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Eventos hemorrágico importante	(0,8%)	20 (1,2%)

^ap: < 0,0001 (sin inferioridad), 0,076 (superioridad); HR: 0,68 (0,44 - 1,04)

Tabla 4: Resultados de eficacia y seguridad del estudio PHASE III EINSTEIN EP		
Población de estudio	4.832 pacientes con embolia pulmonar aguda sintomática	
Dosis y duración del tratamiento	rivaroxaban 15 mg 2x/día durante 3 semanas seguido de 20 mg 1x/día 3, 6 o 12 meses N=2,419	Enoxaparina durante 5 días seguido de AVK 3, 6 o 12 meses N=2,413
TER recurrente sintomático ^a	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP recurrente sintomática	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP recurrente sintomática	18 (0,7%)	17 (0,7%)
TVP e EP sintomáticas	0	2 (< 0,1%)
EP fatal / muerte donde EP no se puede eliminar	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Eventos hemorrágicos importante	26 (1,1%)	52 (2,2%)

^ap: < 0,0026 (sin inferioridad); HR: 1,12 (0,75 - 1,68)

Tabla 5: Resultados de eficacia y seguridad de los estudios de fase III EINSTEIN TVP y EINEIN EP

Población de estudio	8.281 pacientes con trombosis venosa aguda o embolia pulmonar sintomática	
Dosis y duración de Tratamiento	rivaroxaban 15 mg 2x/día durante 3 semanas seguidas de 20 mg 1x/día 3, 6 o 12 meses N=4,150	enoxaparina durante 5 días seguido de AVK 3, 6 o 12 meses N=4,131
TER recurrente sintomático ^a	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP recurrente sintomática	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP recurrente sintomática	32 (0,8%)	45 (1,1%)
TVP e EP sintomáticas	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
EP fatal / muerte donde EP no se puede eliminar	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Eventos hemorrágicos importante	72 (1,0%)	72 (1,7%)

^ap: < 0,0001 (sin inferioridad); HR: 0,89 (0,66 - 1,19)

Tabla 6: Resultados de eficacia y seguridad del estudio einstein de fase III de extensión		
Población de estudio	1.197 pacientes sometidos a tratamiento continuo y prevención del tromboembolismo venoso recurrente	
Dosis y duración del tratamiento	rivaroxabana 20mg 1 x/día 6 o 12 meses N=602	Placebo 6 o 12 meses N=594
TER recurrente sintomático ^a	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP recurrente sintomática	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP recurrente sintomática	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP fatal / muerte donde ep no se puede excluir	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Eventos hemorrágicos importantes	4 (0,7%)	0 (0,0%)

^ap: < 0,0001 (superioridad); HR: 0,19 (0,09 - 0,39)

Tabla 7: Resultados de eficacia y seguridad del estudio einstein CHOICE fase III

Población de estudio	3.396 pacientes en prevención continuada de tromboembolismo venoso		
Dosis de tratamiento	rivaroxabana 20 mg 1 x/día N=1,107	rivaroxabana 10 mg 1 x/día N=1,127	AAS 100 mg 1 x/día N=1,131
Mediana de duración del tratamiento [rango interquartil]	349 [189-362] días	353 [190-362] días	350 [186-362] días
TVP recurrente sintomática	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
EP recurrente sintomática	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP recurrente sintomática	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP fatal/muerte en la que no se puede excluir la EP	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Eventos importantes hemorragia	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)

*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 vs. AAS 100 mg 1x/día; HR: 0,26 (0,14 - 0,47)

Además del programa EINSTEIN DE FASE III, se realizó un estudio de cohorte abierto y prospectivo, no intervencionista (XALIA) con un premio de resultado central, que incluye TE V RECURRENTE, sangrado ortopédico muerte. Se incluyeron un total de 5.142 pacientes con TVP aguda para investigar la seguridad a largo plazo de rivaroxabán en comparación con la terapia de anticoagulación estándar en condiciones del mundo real. Las tasas de hemorragia grave, TEV recurrente y mortalidad para todas las causas de rivaroxabán fueron de 0,7%, 1,4% y 0,5%, respectivamente. Los cocientes de riesgos se ajustaron comparando rivaroxabán y el estándar de atención para tener en cuenta las diferencias en las características basales del paciente. Los cocientes de riesgos riesgosos ajustados por hemorragia grave, TEV recurrente y mortalidad por todas las causas fueron 0,77 (IC del 95%: 0,40 a 1,50), 0,91 (IC del 95%: 0,54 a 1,54) y 0,51 (IC del 95%) 0,24-1,07), respectivamente.
Rivaroxaban mostró una seguridad y eficacia similares en comparación con la anticoagulación estándar. Estos resultados en pacientes que fueron observados en la práctica clínica de rutina son consistentes con los observados en el estudio EINSTEIN TVP.

MECANISMO DE ACCIÓN:

Rivaroxaban 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 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 modo de dosis 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 re-agentes 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 17 a 32 segundos para 15mg dos veces al día y de 15 a 30 segundos para 20mg una vez al día, respectivamente. En pacientes con fibrilación auricular no valvular que reciben rivaroxabán para la prevención del icus y embolia sistémica, percentiles 5/95 para TP (Neoplastin®) 1-4 horas después de la ingestión de la píldora (es decir, en el momento del efecto máximo) osciló entre 14 y 40 segundos en pacientes tratados con 20 mg una vez al día y durante 10 a 50 segundos en pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con 15 mg una vez al día. El tiempo de tromboplastina parcial activada (TPPa) y HepTest® también se extienden dependiendo de la dosis; sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico de rivaroxabán, la actividad antifactor 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 AVCs 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**

Rivaroxaban 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 10 mg, independientemente de las condiciones de ayuno / alimentación. La ingesta de alimentos no afecta el AUC o rivaroxaban Cmax a una dosis de 10 mg. La tableta de 10 mg de rivaroxabán se puede tomar con o sin alimentos (ver "dosis y Modo de uso"). Debido al grado reducido de absorción, se determinó una biodisponibilidad oral del 66% para el comprimido de 20 mg en ayunas. Cuando rivaroxaban 20 mg comprimidos se toman juntos con alimentos, se observaron aumentos en el AUC medio de alrededor del 39% en comparación con ingestión en ayunas, lo que indica una absorción casi completa y una alta biodisponibilidad oral.

El rivaroxabán 15 mg y 20 mg debe tomarse con alimentos (ver "Posología y modo de empleo"). En condiciones de alimentación, se demostró que rivaroxaban 10 mg, 15 mg y 20 mg comprimidos proporcionalidad de la dosis

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_{máx} 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. eliminación de rivaroxabán 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 perfil 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 figado. 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, incluyendo pacientes cirróticos con Child Pugh.

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.

ADMINISTRACIÓN CONCOMITANTE DE POTENTE INDUCTORES CYP3A4

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-aritmogénico.

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:

Rivaroxabán 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 con coagulopatía y riesgo de hemorragia clínicamente relevante, incluidos los pacientes cirróticos con child pugh b y c (ver "propiedades farmacocinéticas").

No se ha establecido seguridad ni eficacia de rivaroxabán en mujeres embarazadas. Los datos en animales muestran que rivaroxabán cruza la barrera placentaria. Por lo tanto, el uso de rivaroxabán está contraindicado durante todo el embarazo (ver datos de "embarazo y lactancia" y "seguridad preclínica"). 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

PACIENTES CON PRÓTESIS VALVULARES CARDÍACAS

Rivaroxabán 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

Rivaroxaban 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").

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 VIH (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").

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE TVP Y EP RECURRENTES: INSUFICIENCIA RENAL: Rivaroxaban debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal que estén recibiendo comedificaciones que conducen a un aumento de la concentración plasmática de rivaroxaban (ver "Interacciones medicamentosas").

PREVENCIÓN DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR Y LA EMBOLIA SISTÉMICA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE TVP Y EP RECURRENTES:

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr <30 ml / min), los niveles plasmáticos de rivaroxaban puede aumentar significativamente (1,6 veces en promedio), lo que puede conducir a un mayor riesgo de sangrado. Debido a la enfermedad subyacente, estos pacientes tienen un mayor riesgo de hemorragia y trombosis.

Debido a los datos clínicos limitados, rivaroxabán debe utilizarse con precaución en pacientes con ClCr < 30-15 ml/min (ver "propiedades de farmacocinética").

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 VIH deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar signos de complicaciones hemorrágicas (ver "interacciones medicamentosas").

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 estado 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 agregación plaquetaria (es decir, agentes antiplaquetarios), otros antiinflamatorios 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.

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").

Anestesia neuroaxial (epidural/espinal)

Quando 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 efecto 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 deterioro neurológico (por ejemplo, letargo o debilidad de las piernas, disfunción intestinal o

vesical). Si se observan déficits neurológicos, se requerirá un diagnóstico y tratamiento urgentes.

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.

No hay experiencia clínica con el uso de Rivaroxabán 15mg y 20mg en estas situaciones. 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.

Sin embargo, se desconoce el momento exacto para lograr un efecto anticoagulante considerado lo suficientemente bajo en cada paciente.

Para la extracción de un catéter epidural, y en base a las características farmacocinéticas generales, se debe

esperar al menos el doble de la vida media del fármaco, es decir, al menos 18 horas para pacientes jóvenes y 26 horas para pacientes ancianos, después de la última administración de rivaroxabán (ver "Propiedades farmacocinéticas").

El rivaroxabán debe administrarse al menos 6 horas después de la retirada del catéter si se produce una punción traumática, la administración de rivaroxabán debe retrasarse 24 horas.

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 INSTITABLE O PACIENTES QUE REQUIEREN TROMBOLÍSIS O EMOLECTOMIA PULMONAR

Rivaroxaban no se recomienda como alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que son hemodinámicamente instilables o pueden recibir trombólisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxabán en estas situaciones clínicas.

PREVENCIÓN DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR Y LA EMBOLIA SISTÉMICA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR: PACIENTES SOMETIDOS A INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA (PCI) CON COLOCACIÓN DE STENT

Los datos clínicos disponibles se generaron a partir de un estudio intervencionista con el objetivo de evaluar la seguridad en pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a pci con colocación de un stent. Los datos de eficacia en esta población son limitados (ver "posología y forma de administración". - información adicional para poblaciones especiales "y" propiedades farmacodinámicas ")

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 preclínicos"). No se identificó el potencial teratogénico primario.

Debido al riesgo intrínseco de sangrado 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 MEDICAMENTOSA:

Rivaroxaban 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

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

INDUCCIÓN CYP

Rivaroxaban no induce CYP3A4 ni ninguna otra isoforma importante de CYP

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 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"). En función de datos clínicos limitados disponibles con dronedarona, debe evitarse la co-administración. 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.

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

Rivaroxaban 15 mg y rivaroxabán 20mg deben ser administrados con 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").

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Prevención de accidentes cerebrovasculares y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular

- MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Uso oral

- DOSIS HABITUAL RECOMENDADA

La dosis recomendada es de 20 mg una vez al día.

- DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

La terapia debe continuarse mientras persistan los factores de riesgo de accidente cerebrovascular y embolia sistémica.

MÉTODO Y FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN

Debe tomarse un comprimido de 20 mg de rivaroxabán al día. Rivaroxaban 20 mg y rivaroxaban 15 mg deben tomarse con alimentos (ver "Propiedades Farmacocinética"). Para los pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, el comprimido de rivaroxaban puede ser triturado y mezclado con agua o alimentos pastosos, como puré de manzana, inmediatamente antes de su uso y administrado por vía oral. Después de la administración del comprimido triturado de rivaroxaban 15 mg o rivaroxaban 20 mg, la dosis debe ser seguida inmediatamente por la comida. El comprimido de rivaroxaban triturado se puede administrar por sonda gástrica. Debes confirmar el posicionamiento de la sonda gástrica antes de administrar rivaroxaban. La tableta triturada debe ser administrado en una pequeña cantidad de agua a través de una sonda gástrica, que debe enjuagarse con agua después de la administración. Después de la administración del comprimido triturado de rivaroxaban 15 mg o de rivaroxabán 20 mg, la dosis debe ser seguida inmediatamente por nutrición enteral (ver "Propiedades Farmacocinética").

DOSIS OLVIDADAS

Si se olvida una dosis, el paciente debe tomar rivaroxaban inmediatamente y continuar con la toma una vez al día, según lo recomendado, al día siguiente. No se debe tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada en el mismo día.

- DOSIS DIARIA MÁXIMA

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 a coagulopatía y riesgo de hemorragia clínicamente relevante, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C (ver" Contraindicaciones" y "Propiedades farmacocinéticas").

PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina (ClCr): ≤ 80-50 mL / min) (ver "Propiedades farmacocinéticas"). Para pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina (ClCr): <50-30 ml / min) o grave (aclaramiento de creatinina (ClCr): <30-15 ml / min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día (ver "Propiedades farmacocinéticas"). Los datos clínicos limitados para pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr: <30-15 ml / min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán aumentan significativamente, por lo tanto, rivaroxabán debe utilizarse 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

El tratamiento con AVK debe interrumpirse e iniciarse el tratamiento con rivaroxaban tan pronto que el valor de RNI es ≤ 3.0. En pacientes convertidos de AVKs rivaroxaban, los valores de RNI se elevarán falsamente después de la ingesta de rivaroxabán. El RNI no es válido para medir la actividad anticoagulante de rivaroxabán, y por lo tanto, no debe usarse para este propósito (ver "Interacciones medicamentosas").

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

Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de rivaroxabán a AVK. Se debe 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.

- PACIENTES SOMETIDOS A INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA (ICP) CON COLOCACIÓN DE STENT

Los pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent deben recibir una dosis reducida de 15 mg de rivaroxabán una vez al día (o 10 mg de rivaroxabán una vez al día para pacientes con insuficiencia renal moderada [ClCr: <50-30 ml / min]) asociada con un inhibidor de P2Y12 (por ejemplo: clopidogrel). Este régimen de tratamiento se recomienda durante un máximo de 12 meses después de la ICP con colocación de stent (consulte "advertencias y precauciones" y "propiedades farmacodinámicas"). Después del término de la terapia antiplaquetaria, la dosis de rivaroxabán debe aumentarse a la dosis estándar para pacientes con fibrilación auricular no valvular.

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").

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

Método de administración: Oral

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.

	Período 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	20mg 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, rivaroxaban 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"). Rivaroxaban 15 mg y rivaroxaban 20mg deben tomarse con 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. El comprimido de rivaroxabán triturada se puede administrar mediante sonda gástrica. El posicionamiento de la sonda gástrica debe confirmarse antes de administrar rivaroxabán. El comprimido triturado debe administrarse en una pequeña cantidad de agua a través de una sonda gástrica, que debe lavarse con agua después de la administración. Después de la administración del comprimido triturado de rivaroxaban 15 mg o de rivaroxabán 20 mg, la dosis debe ser seguida inmediatamente por nutrición enteral (ver "Propiedades Farmacocinética").

DOSIS OLVIDADAS

Es esencial cumplir con el programa de dosificación recomendado.

Si se olvida una dosis durante la fase de tratamiento con 15 mg dos veces al día (día 1 - 21), el paciente debe tomar rivaroxabán inmediatamente para asegurar una ingesta diaria de 30 mg de medicamento. En ese caso, se pueden tomar dos comprimidos de 15 mg a la vez. El paciente debe continuar tomando la dosis regular de 15 mg dos veces al día al día siguiente, como recomendado.

Si se olvida una dosis durante la fase de tratamiento con una toma al día, el paciente debe tomar rivaroxaban inmediatamente y continuar al día siguiente con una toma al día como recomendado. La dosis no debe duplicarse el mismo día para compensar la dosis omitida.

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 a coagulopatía y riesgo de hemorragia clínicamente relevante, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C (ver "Contraindicaciones" y "Propiedades farmacocinéticas").

- PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina (ClCr): ≤80-50mL/min) (Ver propiedades farmacocinéticas). El tratamiento para pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [ClCr]: < 50-30 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina [ClCr]: <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 (ClCr < 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

El tratamiento con AVK debe interrumpirse e iniciarse con rivaroxabán tan pronto como los valores de RNI se ≤ 2.5.

En pacientes convertidos de avks 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").

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

Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de rivaroxabán a AVK. Se debe 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 a AVK, o AVK debe administrarse concomitantemente hasta que el valor de RNI 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 RNI 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 del tratamiento
Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de artroplastia de rodilla o cadera (RÉCORD 1.4)	6.097	10 mg	39 días
Prevención del tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados (MAGALLANES)	3.997	10 mg	39 días
Tratamiento de la TVP y la EP y prevención de la TVP y la 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 del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación no auricular valvular (ROCKET-AF, J-ROCKET)	7.750	20 mg	41 meses
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos después del síndrome coronario aguda (SCA) (ATLAS TIMI 51)	10.225	5 mg o 10 mg respectivamente en combinación con AAS o AAS más clopidogrel o ticlopidina.	31 meses
Prevención de accidente Vascular cerebral, infarto de miocardio y muerte cardiovascular, prevención de la isquemia aguda de las extremidades y mortalidad en paciente arterial coronaria (EAP) o enfermedad arterial periférica (EAP)	18.244	5 mg en combinación con 100 mg de AAS o sólo 10 mg	47 meses
Prevención del accidente cerebrovascular y prevención de la embolia sistémica en pacientes con accidente cerebrovascular embólico fuente reciente indeterminada (NAVEGAR ESUS)	3.562	15 mg una vez al día	24 meses
Reducir el riesgo de muerte, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular de personas con insuficiencia cardíaca y enfermedad arterial coronaria significativa después de un episodio de insuficiencia cardíaca descompensada (COMANDER HF)	2499	2,5 mg dos veces al día combinado con AAS 100 mg	42 meses (o > 1.260 días)

***Pacientes expuestos al menos una dosis de rivaroxabán**
TASAS DE EVENTOS HEMORRÁGICOS Y DE ANEMIA EN PACIENTES EXPUESTOS A RIVAROXABÁN EN ESTUDIOS DE FASE III COMPLETADOS:

Indicación investigada en estudios de fase III	Cualquier sangrado	Anemia
Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía de artroplastia electiva de rodilla o cadera (RÉCORD 1-4)	5,8% 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 prevención de la TVP y EP recurrentes (EINSTEIN TVP, -EP, -EXT, -CHOICE)	23% de los pacientes	1,6% de los pacientes
Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes adultos 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 enfermedad 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	6,7 por cada 100 pacientes/año	0,15 por cada 100 pacientes/año *

periférica (EAP) (BRÚJULA)		
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 alto riesgo agudo (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 (COMANDANTE HF)	11,5% de los pacientes	1,4% de los pacientes*
Reducción de la incidencia acumulada de muerte relacionada con TVP, EP y 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 del 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), COMPASS*, NAVIGATE ESUS*	(16,9% de los pacientes) 8,38 por cada 100 pacientes/año	(1,5% de los pacientes*) 0,74 por 100 pacientes/año

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

Debido al mecanismo de acción farmacológico, Rivaroxaban puede estar asociado con un mayor riesgo de sangrado oculto o manifiesto en cualquier tejido y órgano, que puede resultar en anemia poshemorrágica. El riesgo de hemorragia puede aumentar en determinados grupos de pacientes, por ejemplo, en aquellos con hipertensión arterial grave no controlada y / o con medicación concomitante que afecte a la hemostasia (consulte "Advertencias y precauciones"). El sangrado menstrual puede intensificarse y / o prolongado. Los signos, síntomas y la gravedad (incluido el desenlace fatal) variarán según la ubicación y grado o extensión del sangrado y / o anemia (ver "Sobredosis"). Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, dolor de cabeza o edema disnea y shock inexplicables. En algunos casos, como consecuencia de la anemia, fueron observados síntomas de isquemia cardíaca como dolor de pecho o angina de pecho. Se han notificado complicaciones conocidas secundarias a hemorragias graves con rivaroxabán, como síndrome compartimental e insuficiencia renal por hipoperfusión. Por lo tanto, uno debe considerar la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

- Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de reacciones adversas al medicamento notificadas con rivaroxaban en pacientes adultos y pediátricos se resume en la siguiente tabla. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de la gravedad dentro de cada grupo de frecuencia. Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes (≥ 1/10)

Frecuentes (≥ 1/100 a <1/10)

Poco frecuentes (≥ 1 / 1.000 a <1/100)

Raras (≥ 1 / 10.000 a <1 / 1.000)

Tabla 1: Todas las reacciones adversas al fármaco emergentes del tratamiento notificadas en pacientes en estudios de fase III (RECORD 1-4 agrupado, ROCKET, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS, EINSTEIN (TVP / EP / Extension / CHOICE), BRÚJULA *, NAVEGAR 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 gravedad	Común	No común	Rara
ma Corporal (MedDRA)			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (incluidos los parámetros de laboratorio)	Trombocitosis (incluyendo aumento en el recuento de plaquetas) ^A	
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 ^A	Boca seca	
Trastornos y afecciones generales en el sitio de administración	Fiebre ^A Edema periférico Disminución general de la fuerza y la energía (incluyendo fatiga y astenia)	Indisposición (incluido el malestar)	Edema localizado
Trastornos hepatobiliares		Insuficiencia hepática	Ictericia
Trastornos del sistema inmunitario		Reacción alérgica Dermatitis alérgica	
Traumas, intoxicación y complicaciones posteriores al procedimiento	Hemorragia postoperatoria (incluyendo anemia postoperatoria y hemorragia por incisión) Contusión	Secreción de la incisión ^A	Pseudoaneurisma vascular ^C
Investigaciones	Aumento de las transaminasas	Aumento de la bilirrubina Aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre ^A Aumento de DHL Aumento de la lipasa Aumento de la amilasa 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 ^A	Hemartrosis	Hemorragia muscular
Trastornos del sistema nervioso	Mareos dolor de cabeza	Hemorragia cerebral e intracraneal Síncope	
TRASTORNOS URINARIOS Y URINARIOS	Hemorragia do trato urogenital (incluyendo hematuria y menorragia Disfunción renal (incluyendo aumento de la creatinina en la sangre, aumento de la urea sanguínea) ^A		
Trastornos del tracto respiratorio	Epistaxis Hemoptisis		
Trastornos de la piel y los tejidos Subcutáneo	Picazón (incluyendo casos inusuales de prurito generalizado) Rash Equimosa Hemorragia cutánea y subcutánea	Urticaria	
Trastornos vasculares	Hipotensión Hematoma		

^AEl 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 observada como poco frecuente en el tratamiento de prevención de acs (después de la intervención percutánea)

*se aplicó un método selectivo preestablecido para recoger los eventos adversos. La incidencia de reacciones adversas no disminuyó y no se identificaron nuevas reacciones adversas a partir del análisis de los datos de los estudios de fase III 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 no comunes (≥ 1/1.000 a < 1/100)).

Trastornos hepatobiliares: colestasis, hepatitis (incluida la lesión hepatocelular) (en los datos agrupados de los estudios de fase III, estos eventos fueron no comunes (≥ 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 no comunes (≥ 1/1.000 a < 1/100)).

SOBREDOSIS:

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

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 14 comprimidos recubiertos

Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos

Caja conteniendo 42 comprimidos recubiertos

Caja conteniendo 98 comprimidos recubiertos (Presentación hospitalaria)

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

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 BRASILEIRA

Elaborador alternativo:

NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS

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.

RIVAROXABAN 15mg BIOETHIC PHARMA

Certificado de registro sanitario N° EF-000995-01

RIVAROXABAN 20mg BIOETHIC PHARMA

Certificado de registro sanitario N° EF-000996-01

Venta bajo receta.