

Rivaxored Comprimidos Recubiertos 10, 15 y 20 mg
Rivaroxaban
Ficha Técnica

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rivaxored Comprimidos Recubiertos 10 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Rivaroxaban: 10 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, Croscarmelosa sódica, Hipromelosa, Lauril sulfato de sodio, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Dióxido de titanio, Macrogol, Óxido de hierro rojo.

Rivaxored Comprimidos Recubiertos 15 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Rivaroxaban: 15 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, Croscarmelosa sódica, Hipromelosa, Lauril sulfato de sodio, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Dióxido de titanio, Macrogol, Óxido de hierro rojo.

Rivaxored Comprimidos Recubiertos 20 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Rivaroxaban: 20 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, Croscarmelosa sódica, Hipromelosa, Lauril sulfato de sodio, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Dióxido de titanio, Macrogol, Óxido de hierro rojo.

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.

PARTICULARIDADES CLÍNICAS

Indicaciones terapéuticas

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

Posología y método de administración

La dosis recomendada es de 10 mg de rivaroxaban por vía oral una vez al día. La dosis inicial debe tomarse entre 6 a 10 horas después de la cirugía, siempre que se haya establecido la hemostasia.

La duración del tratamiento depende del riesgo individual del paciente para un tromboembolismo venoso que está determinado por el tipo de cirugía ortopédica.

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

- Los comprimidos de RIVAXORED pueden tomarse con o sin alimentos.
- En pacientes que no puedan tragar comprimidos enteros, se puede triturar el comprimido de RIVAXORED y mezclar con agua o algún alimento blando como puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administración por vía oral.
- El comprimido triturado de RIVAXORED se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda nasogástrica en el estómago se debe confirmar antes de administrar RIVAXORED. El comprimido triturado se debe administrar en un volumen pequeño de agua por la sonda nasogástrica, irrigándola posteriormente con agua para su vaciado en el estómago.

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

Pacientes con disfunción hepática

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

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

Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child – Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica. No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child – Pugh C).

Pacientes con disfunción renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis si Rivaxored se administra a pacientes con insuficiencia renal leve (Depuración de creatinina (CrC): \square 80-50 mL/min) o moderada (CrC: <50-30 mL/min).

Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia renal severa (CrC: <30-15 mL/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán están aumentadas significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto, Rivaxored debe emplearse con precaución en estos pacientes.

No se recomienda el uso de Rivaxored en pacientes con CrC: <15 mL/min.

Conversión de antagonistas de vitamina K (AVK) a Rivaroxabán

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

Conversión de antagonistas de vitamina K (AVK) a Rivaroxaban

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

Conversión de Rivaroxaban a antagonistas de la vitamina K (AVK)

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

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

Conversión de anticoagulantes parenterales a Rivaroxaban

Para los pacientes que actualmente reciben un anticoagulante parenteral, empezar Rivaxored 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (p. Ej., Heparinas de bajo peso molecular) o en el momento de la interrupción de un medicamento parenteral administrado de forma continua (p. ej., heparina no fraccionada intravenosa).

Conversión de rivaroxabán a anticoagulantes parenterales.

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

Población pediátrica (Niños y adolescentes)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxabán en niños y adolescentes menores de 0 a 18 años

Uso en ancianos

No hay ajuste de dosis.

Peso corporal

No hay ajuste de dosis.

Género

No hay ajuste de dosis.

Diferencias étnicas

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

Contraindicaciones

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

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

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

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

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

Advertencias y precauciones especiales de uso.

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

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

Varios subgrupos de pacientes, como se detalla a continuación, tienen un mayor riesgo de sangrado. Estos pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y anemia después del inicio del tratamiento. En pacientes que reciben Rivaroxaban para la prevención de TEV después de una cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla, esto se puede realizar mediante un examen físico regular de los pacientes, una observación detallada del drenaje de la herida quirúrgica y mediciones periódicas de hemoglobina.

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

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

Insuficiencia Renal

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

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

Interacción con otros medicamentos.

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

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

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

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

Otros factores de riesgo hemorrágico

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

trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos

hipertensión arterial severa no controlada

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

retinopatía vascular

Bronquiectasias o antecedentes de sangrado pulmonar.

Pacientes con válvulas protésicas.

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

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

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

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

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

Anestesia o punción espinal / epidural

Cuando se emplea anestesia neuroaxial (anestesia espinal / epidural) o punción espinal / epidural, los pacientes tratados con agentes antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas están en riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal que puede causar una parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos eventos puede aumentar por el uso postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia. El riesgo también puede incrementarse por punción epidural o espinal traumática o repetida. Los pacientes deben ser monitoreados con frecuencia para detectar signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, entumecimiento o debilidad de las piernas, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, es necesario un diagnóstico y tratamiento urgente. Antes de la intervención neuroaxial, el médico debe considerar el beneficio potencial frente al riesgo en pacientes anticoagulados o en pacientes que deben ser anticoagulados para la tromboprolifaxis. No hay experiencia clínica con el uso de rivaroxaban de 15 mg y 20 mg en estas situaciones.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concurrente de rivaroxaban y anestesia neuroaxial (epidural / espinal) o punción espinal, considere el perfil farmacocinético de Rivaroxaban. La colocación o extracción de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante de rivaroxaban es bajo. Sin embargo, se desconoce el

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

Uso en ancianos

El aumento de la edad puede aumentar el riesgo hemorrágico.

Reacciones dermatológicas

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

Información sobre excipientes.

Rivaroxaban

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Inhibidores de CYP3A4 y P-gp

La administración conjunta de rivaroxaban con ketoconazol (400 mg una vez al día) o ritonavir (600 mg dos veces al día) produjo un aumento de 2.6 veces / 2.5 veces en el AUC promedio de rivaroxaban y un aumento de 1.7 veces / 1.6 veces en la Cmax media de rivaroxabán, con incrementos significativos en los efectos farmacodinámicos que pueden llevar a un mayor riesgo de sangrado. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Rivaroxabán en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos, como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol o inhibidores de la proteasa del VIH. Estos principios activos son fuertes inhibidores de CYP3A4 y P-gp.

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

La eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1.3 veces en el AUC y la Cmax promedio de rivaroxaban. Este aumento no se considera clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativo en pacientes de alto riesgo.

En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1,8 veces en el AUC promedio de rivaroxaban y un aumento de 1,6 veces en la C_{máx} en comparación con los sujetos con función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2.0 veces en el AUC promedio de rivaroxaban y un aumento de 1.6 veces en la Cmax en comparación con los sujetos con función renal normal. El efecto de la eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal.

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado como un inhibidor moderado del CYP3A4, produjo un aumento de 1,4 veces en el AUC promedio de rivaroxaban y un aumento de 1,3 veces en la C_{máx} media. La interacción con fluconazol probablemente no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. Dada la limitada información clínica disponible con dronedarona, debe evitarse la administración concomitante con rivaroxabán.

Anticoagulantes

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con rivaroxabán (dosis única de 10 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad del antifactor Xa sin ningún efecto adicional en las pruebas de coagulación (PT, aPTT). La enoxaparina no afectó la farmacocinética de rivaroxaban.

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

AINEs / inhibidores de la agregación plaquetaria

No se observó una prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de rivaroxaban (15 mg) y 500 mg de naproxeno. Sin embargo, puede haber individuos con una respuesta farmacodinámica más pronunciada.

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

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

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

ISRS /ISRN

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

Warfarina

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

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

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

Inductores CYP3A4

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

Otras terapias concomitantes.

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

No se observó interacción clínicamente relevante con los alimentos.

Parámetros de laboratorio

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

Fertilidad, embarazo y lactancia.

El embarazo

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

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

Efectos indeseables

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

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

Indicación	Número de pacientes*	Total dosis diaria	Duración máxima del tratamiento
Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reempazo de cadera o rodilla	6,097	10 mg	39 días
Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos que se someten a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	3,997	10 mg	39 días
Tratamiento de TVP, EP y prevención de TVP y EP recurrentes	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 un accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con una fibrilación auricular no valvular	7,750	20 mg	41 meses
Prevención de un eventos aterotrombóticos en pacientes después de un SCA	10,225	5 mg o 10 mg respectivamente, coadministrado con AAS o AAS mas clopidogrel o ticlopidina	31 meses

*Pacientes expuestos a al menos una dosis de Rivaroxaban

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

En total, aproximadamente el 65% de los pacientes expuestos a al menos una dosis de Rivaroxaban se informaron con eventos adversos emergentes del tratamiento. Alrededor del 21% de los pacientes

experimentaron eventos adversos considerados relacionados con el tratamiento según lo evaluado por los investigadores.

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

Indicación	Cualquier Sangrado	Anemia
Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6.8% de los pacientes	5.9% de los pacientes
Prevención del tromboembolismo venoso en pacientes no quirúrgicos medicamente enfermos	12.6% de pacientes	2.1% de pacientes
Tratamiento de TVP, EP y prevención de TVP y EP recurrentes	23% de los pacientes	1.6% de los pacientes
Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	28 por 100 pacientes al año	2.5 por 100 pacientes por año
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes después de un SCA	22 por 100 pacientes al año	1.4 por 100 pacientes por año

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

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

Pueden presentarse complicaciones hemorrágicas como debilidad, palidez, mareos, cefalea o hinchazón inexplicada, disnea y shock inexplicado. En algunos casos, se han observado síntomas de isquemia cardíaca, como dolor torácico o angina de pecho, como consecuencia de la anemia. Se han notificado de Rivaxored complicaciones conocidas, secundarias a sangrado grave, como síndrome compartimental e insuficiencia renal por hipoperfusión. Por lo tanto, al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado, deberá plantearse la posibilidad de un sangrado.

Lista tabulada de reacciones adversas

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

Las frecuencias se definen como:

muy frecuentes ($\geq 1/10$)

común ($\geq 1/100$ a $<1/10$)

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

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

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

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

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

Común	Poco común	Raro	Muy raro	No conocida
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Anemia (incl. Parámetros de laboratorio respectivos)	Trombocitosis(inc. Aumento de plaquetas)A Trombocitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico				
	Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico		Reacciones alafilácticas incluyendo shock anafiláctico	
Trastornos del Sistema Nervioso				
Mareo, dolor de cabeza	Hemorragia cerebral e intracraneal, síncope			
Trastornos oculares				
Sangrado ocular (incl.Hemorragia conjuntival)				
Trastornos cardiacos				
	Taquicardia			
Trastornos vasculares				
Hipotensión, hematoma				
Trastornos respiratorios,				

torácicos y mediastínicos				
Epistaxis, hemoptisis				
Desordenes gastrointestinales				
Sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. Sangrado rectal), dolores gastrointestinales y abdominales, dispepsia, náuseas, estreñimiento ^A , diarrea, vómitos ^A	Boca seca			
Trastornos hepatobiliares				
	Deterioro hepático, Aumento de la bilirrubina, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento GGT ^A	Ictericia, aumento de la conjugación con bilirrubina (con o sin aumento concomitante de ALT) , colestasis, hepatitis (inc. Lesión hepatocelular)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito (incluido los casos poco frecuentes de prurito generalizado), erupción cutánea, equimosis, sangrado cutáneo y subcutáneo	Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson / Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome DRESS	
Trastornos Músculo esqueléticos y tejido conectivo				
Dolor en la extremidad ^A	Hemartrosis	Sangrado Muscular		Síndrome compartimental a una hemorragia secundaria

Trastornos renales y urinarios				
Sangrado del tracto urogenital (incluyendo hematuria y menorragia ^B , insuficiencia renal (incluyendo aumento de la creatinina en sangre, aumento de urea en sangre) ^A)				Insuficiencia renal/insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia, suficiente para causar hipoperfusión.
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio				
Fiebre ^A , edema periférico, disminución de la fuerza general y la energía (inc. Fatiga y astenia)	Sentirse mal (incl. Malestar)	Edema Localizado ^A		
Investigaciones				
	Aumento LDH ^A , Aumento lipasa ^A , Aumento Amilasa ^A			
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procesales				
Hemorragia posprocedimiento (incl. Anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), contusion, secreción de la herida ^A		Vascular pseudoaneurisma ^C		

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

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

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

Descripción de reacciones alérgicas seleccionadas

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

Se han notificado complicaciones relacionadas con el sangrado severo como el síndrome compartimental y la insuficiencia renal debida a la hipoperfusión. Por lo tanto, la posibilidad de hemorragia debe considerarse al evaluar la condición en cualquier paciente anticoagulado.

Sobredosis

Se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 600 mg sin complicaciones hemorrágicas u otras reacciones adversas. Debido a la absorción limitada, se espera un efecto máximo sin un aumento adicional en la exposición media al plasma a dosis supratrapéuticas de 50 mg de Rivaroxaban o más. Un antídoto específico que antagoniza el efecto farmacodinámico de Rivaroxaban no está disponible.

Se puede considerar el uso de carbón activado para reducir la absorción en caso de sobredosis de Rivaroxaban. Debido a la elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que el rivaroxabán sea dializable.

Manejo del sangrado

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

hemodinámico, hemoderivados (glóbulos rojos compactos o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o coagulopatía asociadas)) o plaquetas.

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

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten la actividad anticoagulante de Rivaroxaban. La experiencia con el ácido tranexámico y la experiencia con el ácido aminocaproico y la aprotinina en pacientes que reciben rivaroxabán es limitada. No hay razones científicas para el beneficio ni la experiencia con el uso de la desmopresina hemostática sistémica en individuos que reciben Rivaroxaban.

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

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

Código ATC: B01AF01.

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

La inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa se observó en humanos. El tiempo de protrombina (PT) está influenciado por Rivaroxaban de una manera dependiente de la dosis con una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas (el valor de r es igual a 0,98) si se utiliza neoplastina para el ensayo. Otros reactivos proporcionarían diferentes resultados. La lectura de PT se realizará en segundos, ya que el INR (Índice Internacional Normalizado) solo se calibra y valida para cumarinas y no se puede usar para ningún otro anticoagulante. En pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, los percentiles 5/95 para PT (neoplastina) 2 a 4 horas después de la ingesta de comprimidos (es decir, en el momento del efecto máximo) variaron de 13 a 25 s (valores iniciales antes de la cirugía de 12 a 15 s).

En un estudio de farmacología clínica sobre la reversión de la farmacodinámica de rivaroxaban en sujetos adultos sanos (n = 22), los efectos de las dosis únicas (50 UI / kg) de dos tipos diferentes de PCC, un PCC de 3 factores (Factores II, IX y X) y un PCC de 4 factores (Factores II, VII, IX y X) fueron evaluados. El PCC de 3 factores redujo los valores medios de Neoplastin PT en aproximadamente 1,0

segundo en 30 minutos, en comparación con las reducciones de aproximadamente 3,5 segundos observadas con el PCC de 4 factores. En contraste, el PCC de 3 factores tuvo un efecto general mayor y más rápido en revertir los cambios en la generación de trombina endógena que el PCC de 4 factores.

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

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

Propiedades farmacocinéticas

Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica

Absorción

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

La absorción oral de rivaroxabán es casi completa y la biodisponibilidad oral es alta (80 - 100%) para la dosis de comprimidos de 2,5 mg y 10 mg, independientemente de las condiciones de ayuno / alimentación. La ingesta con alimentos no afecta el AUC o la C_{max} de Rivaroxaban a la dosis de 2,5 mg y 10 mg. Rivaroxaban 2.5mg y 10 mg comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos.

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

La biodisponibilidad (AUC y C_{max}) fue comparable con 20 mg de Rivaroxaban administrado por vía oral como una tableta triturada mezclada en puré de manzana, o suspendida en agua y administrada a través de un tubo gástrico seguido de una comida líquida, en comparación con una tableta completa. Dado el perfil farmacocinético predecible y proporcional a la dosis de rivaroxaban, los resultados de biodisponibilidad de este estudio probablemente sean aplicables a dosis más bajas de rivaroxabán.

Distribución

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

Biotransformación y eliminación.

De la dosis de rivaroxaban administrada, aproximadamente 2/3 sufre una degradación metabólica, la mitad se elimina por vía renal y la otra mitad se elimina por la vía fecal. El último tercio de la dosis

administrada se somete a excreción renal directa como sustancia activa inalterada en la orina, principalmente a través de la secreción renal activa.

Rivaroxaban se metaboliza a través de los mecanismos independientes de CYP3A4, CYP2J2 y CYP. La degradación oxidativa del resto de morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida son los principales sitios de biotransformación. Sobre la base de investigaciones in vitro, rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (P-glicoproteína) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama). El Rivaroxaban sin cambios es el compuesto más importante en el plasma humano, sin que estén presentes metabolitos circulantes importantes o activos. Con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 10 l/h, el Rivaroxaban se puede clasificar como una sustancia de bajo aclaramiento. Después de la administración intravenosa de una dosis de 1 mg, la vida media de eliminación es de aproximadamente 4,5 horas. Después de la administración oral, la eliminación se limita a la velocidad de absorción. La eliminación del Rivaroxaban del plasma ocurre con vidas medias terminales de 5 a 9 horas en individuos jóvenes y con vidas medias terminales de 11 a 13 horas en ancianos.

Poblaciones especiales

Género

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

Uso en ancianos

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

Diferentes categorías de peso

Los extremos en el peso corporal (<50 kg o > 120 kg) tuvieron solo una pequeña influencia en las concentraciones plasmáticas de Rivaroxaban (menos del 25%). No es necesario ajustar la dosis. Diferencias interétnicas No se observaron diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre los pacientes caucásicos, afroamericanos, hispanos, japoneses o chinos con respecto a la farmacocinética y farmacodinámica de Rivaroxaban.

Deterioro hepático

Los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A) mostraron solo cambios menores en la farmacocinética de Rivaroxaban (1,2 veces más en el AUC de Rivaroxaban en promedio), casi comparables a su grupo de control sano compatible. En pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (clasificada como Child Pugh B), el AUC medio de Rivaroxaban aumentó significativamente en 2,3 veces en comparación con los voluntarios sanos, debido al deterioro significativo de la depuración del fármaco, que indica enfermedad hepática importante. AUC sin consolidar se incrementó 2.6 veces. Estos pacientes también tenían una eliminación renal reducida de

Rivaroxaban, similar a los pacientes con insuficiencia renal moderada. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

La inhibición de la actividad del factor Xa se incrementó en un factor de 2.6 en pacientes con insuficiencia hepática moderada en comparación con voluntarios sanos; la prolongación de la PT se incrementó de manera similar en un factor de 2.1. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada fueron más sensibles al Rivaroxaban, lo que dio como resultado una relación PK / PD más pronunciada entre la concentración y el TP.

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

Insuficiencia renal

Hubo un aumento en la exposición a Rivaroxaban correlacionada con una disminución en la función renal, según se evaluó a través de las mediciones de aclaramiento de creatinina. En personas con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50 - 80 ml / min), moderada (aclaramiento de creatinina 30 - 49 ml / min) y grave (aclaramiento de creatinina 15 - 29 ml / min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (AUC) aumentaron 1,4 , 1.5 y 1.6 veces respectivamente. Los aumentos correspondientes en los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados. En individuos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, la inhibición general de la actividad del factor Xa se incrementó en un factor de 1.5, 1.9 y 2.0 respectivamente en comparación con voluntarios sanos; la prolongación de la PT se incrementó de manera similar en un factor de 1.3, 2.2 y 2.4 respectivamente. No hay datos en pacientes con un aclaramiento de creatinina <15 ml / min.

Debido a la alta unión a proteínas plasmáticas, no se espera que Rivaroxaban sea dializable. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina <15 ml / min. Rivaroxaban se debe utilizar con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml / min.

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

Datos farmacocinéticos en pacientes

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

Toxicidad aguda y dosis repetidas

El rivaroxabán demostró toxicidad aguda baja en ratas y ratones.

Carcinogenia

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

El rivaroxabán no demostró potencial carcinogénico en ratas y ratones.

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

Período

24 meses almacenado a no más de 30 °C.

Precauciones para el almacenamiento

Mantener fuera del alcance de los niños.

Naturaleza y contenido del envase.

Blister de Alu-Alu, impreso



QF Alex Matus Mandiola

Elaborado por: QF Alex Matus Mandiola
Director Técnico
Dr Reddy's Laboratories Chile SpA