

# Rivarex

 **EVEREX**  
PHARMACEUTICALS

Rivaroxabán 10, 15 y 20 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

## FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de RIVAREX 10 mg contiene (mg/comp):

Componente	Cantidad (mg)
Rivaroxabán	10,00
Croscarmelosa sódica	3,00
Celulosa Microcristalina PH200	20,00
Estearato de Magnesio	2,00
Lactosa Monohidrato CD	64,00
Lauril Sulfato de Sodio	1,00
Opadry II HP White 85F28751	4,95
Óxido de hierro rojo	0,05

Cada comprimido recubierto de RIVAREX 15 mg contiene (mg/comp):

Componente	Cantidad (mg)
Rivaroxabán	15,00
Croscarmelosa sódica	4,50
Celulosa Microcristalina PH200	30,00
Estearato de Magnesio	3,00
Lactosa Monohidrato CD	96,00
Lauril Sulfato de Sodio	1,50
Opadry II HP White 85F28751	7,40
Óxido de hierro rojo	0,10

Cada comprimido recubierto de RIVAREX 20 mg contiene (mg/comp):

Componente	Cantidad (mg)
Rivaroxabán	20,00
Croscarmelosa sódica	6,00
Celulosa Microcristalina PH200	40,00
Estearato de Magnesio	4,00
Lactosa Monohidrato CD	128,00
Lauril Sulfato de Sodio	2,00
Opadry II HP White 85F28751	9,80
Óxido de hierro rojo	0,20

## CÓDIGO ATC

B01AF01

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo, con biodisponibilidad oral.

## INDICACIONES

- RIVAREX 10 mg está indicado para la prevención del Tromboembolismo Venoso (TEV) en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica ortopédica mayor de las extremidades inferiores.

- RIVAREX 15 mg y 20 mg está indicado para la prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

- RIVAREX 10 mg, 15 mg y 20 mg está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP), y para la prevención de la TVP y el EP recurrentes.

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Mecanismo de acción

El Rivaroxabán es un inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo, con biodisponibilidad oral.

La activación del factor X para convertirse en factor Xa (FXa) por medio de las vías intrínseca y extrínseca desempeña una función fundamental en la cascada de la coagulación de la sangre. El FXa convierte directamente la protrombina en trombina por medio del complejo protrombinasa y, en última instancia, esta reacción lleva a la formación de coágulos de fibrina y a la activación de plaquetas por la trombina. Una molécula de FXa puede generar más de 1.000 moléculas de trombina debido a la naturaleza de amplificación de la cascada de la coagulación. Además, la velocidad de reacción del FXa unido a la protrombinasa aumenta en 300.000 veces, en comparación con la del FXa libre y causa un estallido explosivo de generación de trombina. Los inhibidores selectivos del FXa pueden terminar el estallido amplificado de generación de trombina. En consecuencia, varias pruebas específicas y globales de coagulación son afectadas por el Rivaroxabán. En seres humanos se ha observado la inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa.

### Propiedades farmacodinámicas

En humanos se observó inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa. El tiempo de protrombina (TP) es afectado por el Rivaroxabán de manera dependiente de la dosis, con una correlación estrecha con las concentraciones plasmáticas (el valor de  $r$  es igual a 0,98). Otros reactivos proporcionarían unos resultados diferentes. La lectura del TP debe hacerse en segundos, porque el RIN (razón internacional normalizada) sólo se ha calibrado y validado en el caso de los cumarínicos y no puede utilizarse con ningún otro anticoagulante.

En un estudio publicado de farmacología clínica sobre la reversión de la farmacodinámica del Rivaroxabán en sujetos adultos sanos, se evaluaron los efectos de 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). El PCC de 3 factores redujo la media de los valores del TP en aproximadamente 1.0 segundos a los 30 minutos, en comparación con reducciones de aproximadamente 3.5 segundos observadas con el PCC de 4 factores. En cambio, el PCC de 3 factores tuvo un efecto general mayor y más rápido para revertir los cambios en la generación de trombina endógena que el PCC de 4 factores (Ver sección Sobredosis).

En los pacientes que reciben Rivaroxabán para el tratamiento de TVP y EP y la prevención de TVP y EP recurrente, los percentiles 5/95 del TP, 2 a 4 horas después de tomar el comprimido recubierto (es decir en el momento del efecto máximo), variaban entre 17 y 32 segundos para 15 mg de dos veces al día o 15 a 30 segundos para 20 mg una vez al día, respectivamente.

En los pacientes con fibrilación auricular no valvular que reciben Rivaroxabán para la prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico, los percentiles 5/95 del TP, 1 a 4 horas después de tomar el comprimido recubierto (es decir, en el momento de máximo efecto) variaron entre 14 segundos a 40 segundos en los pacientes tratados con 20 mg una vez al día y entre 10 segundos a 50 segundos en los pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con 15 mg una vez al día.

El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTP<sub>a</sub>) y el HEPTest también están prolongados, de manera dependiente de la dosis; sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico del Rivaroxabán. La actividad anti-factor Xa también es afectada por el Rivaroxabán; sin embargo, no se dispone de un patrón para la calibración.

No es necesario vigilar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento clínico de rutina con Rivaroxabán.

No obstante, si está clínicamente indicado, pueden medirse las concentraciones de Rivaroxabán mediante pruebas cuantitativas calibradas anti-factor Xa.

## **Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción y biodisponibilidad

El Rivaroxabán se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (C<sub>máx</sub>) de dos a cuatro horas después de tomar el comprimido recubierto.

La absorción oral del Rivaroxabán es casi completa y la biodisponibilidad es alta (80% - 100%) para la dosis del comprimido recubierto de 10 mg, independientemente de las condiciones de ayuno/alimento. La toma con alimento no afecta el ABC ni la C<sub>máx</sub> de Rivaroxabán a la dosis de 10 mg. Los comprimidos recubiertos de 10 mg de Rivaroxabán pueden tomarse con o sin alimentos (ver "Posología y forma de administración")

Debido a un grado reducido de absorción se determinó para el comprimido recubierto de 20 mg una biodisponibilidad oral del 66% bajo condiciones de ayuno. Cuando los comprimidos recubiertos de Rivaroxabán 20 mg se administran simultáneamente con alimentos se observaron aumentos del ABC promedio del 39% en comparación con la ingesta de los comprimidos recubiertos en ayunas, lo que indica una absorción casi completa y una biodisponibilidad oral alta. Rivaroxabán 15 mg y 20 mg se deben tomar con alimentos (ver "Posología y forma de administración").

Con alimentos los comprimidos recubiertos de Rivaroxabán 15 mg y 20 mg han demostrado proporcionalidad con la dosis.

La variabilidad de las propiedades farmacocinéticas del Rivaroxabán es moderada con una variabilidad interindividual (CV%) entre el 30 y el 40%.

La absorción de Rivaroxabán depende del sitio de liberación del medicamento en el tubo digestivo. Se reportó una disminución del 29% y del 56% en el ABC y C<sub>máx</sub> en comparación con el comprimido cuando se libera Rivaroxabán granulado en la porción proximal del intestino delgado. La exposición disminuye adicionalmente si se libera el medicamento en la porción distal del intestino delgado o en el colon ascendente. Evítase la administración de Rivaroxabán distal al estómago, ya que puede disminuir la absorción y la exposición correspondiente al medicamento.

La biodisponibilidad (ABC y C<sub>máx</sub>) de 20 mg de Rivaroxabán administrados por vía oral como comprimido triturado y mezclado con puré de manzana o suspendido en agua y administrado por sonda nasogástrica y seguido de una comida líquida, fue comparable a la del comprimido entero. Dado el perfil farmacocinético predecible y proporcional a la dosis de Rivaroxabán, los resultados de biodisponibilidad de este estudio probablemente sean aplicables a dosis más bajas de Rivaroxabán.

### Distribución

En los seres humanos, la unión a las proteínas es alta, de aproximadamente el 92% al 95%, y la albúmina sérica es el principal componente de unión. El volumen de distribución es moderado, el V<sub>55</sub> es de aproximadamente 50 litros.

### Metabolismo y eliminación

De la dosis administrada de Rivaroxabán, aproximadamente 2/3 se eliminan por degradación metabólica, siendo la mitad eliminado renalmente y la otra mitad se elimina por vía fecal. El otro 1/3 de la dosis administrada se elimina por excreción renal directa como principio activo inalterado en la orina, principalmente por secreción renal activa.

El Rivaroxabán se metaboliza mediante el CYP 3A4, el CYP 2J2 y mecanismos independientes del CYP. Las principales localizaciones de biotransformación son la degradación oxidativa del grupo morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida. A partir de investigaciones in vitro, se ha observado que el Rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glucoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama).

El Rivaroxabán inalterado es el compuesto más importante del plasma humano y no hay presencia de metabolitos circulantes activos de importancia. Con un clearance sistémico de aproximadamente 10 L/h, el Rivaroxabán puede clasificarse como fármaco de clearance bajo. La eliminación del Rivaroxabán del plasma se produjo con semividas terminales de 5 a 9 horas en personas jóvenes, y con una vida media terminal de 11 a 13 horas en personas de edad avanzada.

### Pacientes geriátricos

Los pacientes de edad avanzada presentaron concentraciones plasmáticas más altas que los pacientes más jóvenes, y los valores del ABC medio fueron aproximadamente 1,5 veces más altos, principalmente debido a la disminución (aparente) del clearance total y renal (ver "Posología y forma de administración").

## Sexo

No hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas entre los pacientes varones y las mujeres (Ver "Posología y forma de administración").

## Peso corporal

Los extremos en el peso corporal (<50 kg en comparación con >120 kg) sólo tuvieron un efecto pequeño en las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán (menos del 25%) (Ver "posología y forma de administración").

## Niños y adolescentes

No se han establecido la seguridad y eficacia para la administración a niños y adolescentes menores de 18 años (ver "Posología y forma de administración")

## Diferencias étnicas

No se observaron diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre los pacientes de raza blanca, afro-americana, latina, japonesa o china, en cuanto a las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas (ver "Posología y forma de administración").

## Insuficiencia hepática

Se ha publicado un estudio del efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de Rivaroxabán en sujetos categorizados según la clasificación de Child Pugh, un procedimiento estándar en el desarrollo clínico. El objetivo original de la clasificación de Child Pugh es evaluar el pronóstico de la hepatopatía crónica, principalmente la cirrosis. En los pacientes a los que se pretende administrar anticoagulantes, el aspecto crítico de la insuficiencia hepática es la síntesis reducida de factores de la coagulación normal en el hígado. Debido a que este aspecto es reflejado sólo por una de las cinco determinaciones clínicas/bioquímicas que constituyen el sistema de clasificación de Child Pugh, el riesgo de hemorragia en pacientes no puede correlacionarse claramente con este esquema de clasificación. Por tanto, la decisión de tratar a pacientes con un anticoagulante debe tomarse independientemente de la clasificación de Child Pugh.

Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con coagulopatía conducente a un riesgo de hemorragia clínicamente relevante. Los pacientes con cirrosis y con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A) presentaron sólo cambios menores en las propiedades farmacocinéticas del Rivaroxabán (aumento de 1,2 veces del ABC del Rivaroxabán en promedio), lo que es casi comparable a su grupo control sano. No se observó ninguna diferencia de importancia en las propiedades farmacodinámicas entre estos grupos.

En los pacientes con cirrosis y con insuficiencia hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el ABC promedio del Rivaroxabán estaba aumentado significativamente en 2,3 veces, en comparación con los voluntarios sanos, debido a un clearance significativamente alterado del fármaco, lo que indica una enfermedad hepática significativa. El ABC se incrementó 2,6 veces. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática severa.

La inhibición de la actividad del factor Xa fue mayor en un factor de 2,6 comparado con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP también aumentó en un factor de 2,1.

El TP, una prueba de coagulación global, evalúa la vía extrínseca, que comprende los factores de la coagulación VII, X, V, II y I, sintetizados en el hígado. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada eran más sensibles a Rivaroxabán, dando lugar a una relación PK/PD más pronunciada entre la concentración y el TP.

## Pacientes con enfermedad hepática significativa (Insuficiencia hepática/Child Pugh C)

No se dispone de datos en cuanto a los pacientes Child Pugh C (ver "Posología y forma de administración" y "contraindicaciones").

## Insuficiencia renal

Hubo un aumento de la exposición al Rivaroxabán, que se correlacionó de manera inversa con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones de la clearance de creatinina.

En las personas con insuficiencia renal leve (CICr de  $\leq 80 - 50$  mL/min), moderada (CICr  $< 50 - 30$

mL/min) o grave (ClCr < 30 - 15 mL/min), las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán (ABC) estuvieron aumentadas 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos (Ver "posología y forma de administración" y "advertencias y precauciones especiales de empleo").

Los aumentos correspondientes de los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados (ver "Posología y forma de administración" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

En las personas 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; 2,0 respectivamente en comparación con voluntarios sanos, de manera similar, la prolongación del TP aumentó, respectivamente, en factores de 1,3; 2,2; 2,4.

No hay datos de pacientes con ClCr < 15 mL/min.

No se recomienda el uso en pacientes con clearance de creatinina < 15 mL/min. Rivaroxabán se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave y clearance de creatinina de < 15 - 30 mL/min (ver "Posología y forma de administración" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Debido a la enfermedad de base, los pacientes con insuficiencia renal grave tienen un mayor riesgo de hemorragia y de trombosis.

### Datos Farmacocinéticos en pacientes

En pacientes que recibieron Rivaroxabán 20 mg una vez al día para el tratamiento de TVP aguda, la media geométrica de la concentración (intervalo de 90%) a las 2-4 horas y aproximadamente 24 horas después de la administración (que representan aproximadamente las concentraciones máxima y mínima durante el intervalo de administración) fue de 215 (22 - 535) y 32 (6 - 239) µg/l, respectivamente.

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

La evaluación de los datos de seguridad no clínica del Rivaroxabán no muestran riesgos especiales para el ser humano en estudios convencionales y adecuados de farmacología de la seguridad, toxicidad con dosis únicas y repetidas, genotoxicidad, fototoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad para la reproducción.

No se observó ninguna toxicidad específica de órganos del Rivaroxabán hasta la dosis más alta estudiada.

### Farmacología de seguridad

La función cardiovascular, respiratoria y del sistema nervioso central no se vieron afectadas. No se observó un potencial pro-arritmogénico.

No se observaron efectos clínicamente relevantes en relación con la motilidad gastrointestinal, la función hepática, la función renal y los niveles de glucosa en sangre.

### Toxicidad aguda y dosis repetidas

El Rivaroxabán demostró toxicidad aguda baja en ratas y ratones.

El Rivaroxabán se investigó en estudios de dosis repetidas de hasta 6 meses en ratas y de hasta 12 meses en perros. En base al modo de acción farmacológico, no se pudo establecer un NOEL debido a los efectos en el tiempo de coagulación. Todo hallazgo adverso, excepto por una ligera reducción en el aumento de peso en ratas y en perros, se pudo relacionar con un efecto farmacológico exagerado del compuesto. En perros a niveles de exposición muy altos, se observaron hemorragias espontáneas graves. Los NOAEL posteriores a la exposición crónica son 12,5 mg/kg en ratas y 5 mg/kg en perros.

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

### Carcinogenia

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

El Rivaroxabán no demostró potencial carcinogénico en ratas y ratones.

### Toxicología reproductiva

El Rivaroxabán se investigó en estudios de toxicidad en el desarrollo a niveles de exposición de hasta 14

veces (ratas) y hasta 33 veces (conejos) por encima de la exposición terapéutica en seres humanos. El perfil toxicológico se caracteriza principalmente por la toxicidad materna debido a efectos farmacodinámicos exagerados.

La radioactividad relacionada con Rivaroxabán penetró la barrera placentaria en las ratas. En ninguno de los órganos y tejidos fetales, la exposición en términos de concentraciones máximas o ABC, excedió la exposición en la sangre materna. La exposición promedio en los fetos, en base a un ABC (0-24), alcanzó cerca del 20% de la exposición en la sangre materna. Las glándulas mamarias tuvieron un ABC aproximado equivalente en sangre, lo que indica la secreción de radioactividad en la leche (Ver "Embarazo y Lactancia").

El Rivaroxabán no mostró un efecto sobre la fertilidad masculina o femenina hasta 200 mg/kg (Ver "Embarazo y Lactancia").

#### Toxicidad embrio-fetal

En estudios en animales, a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes se observó toxicidad embriofetal (pérdida después de la implantación, retraso o progreso de la osificación, varias manchas hepáticas de color claro) y un aumento de la incidencia de malformaciones frecuentes, así como cambios placentarios. En el estudio prenatal y postnatal en ratas, se observó una disminución de la viabilidad de las crías a dosis que fueron tóxicas para las madres.

#### Lactancia

En un estudio publicado, Rivaroxabán se administró oralmente a ratas lactantes (día 8 a 10 posparto), en forma de una dosis oral única de 3 mg/kg de peso corporal.

La radioactividad relacionada con Rivaroxabán se excretó en la leche de las ratas lactantes sólo en poca medida, en relación con la dosis administrada: la cantidad calculada de radioactividad 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 detección de mutación genética en bacterias (prueba de Ames), ni en una prueba in vitro de aberraciones cromosómicas ni en una prueba in vivo del micronúcleo.

## **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

### **Rivaroxabán 10 mg**

Forma de administración: Vía oral

Dosis habitual recomendada: La dosis recomendada para la prevención de TEV en las intervenciones quirúrgicas ortopédicas mayores es de un comprimido recubierto de 10 mg, una vez al día.

Duración del tratamiento: Después de la cirugía mayor de cadera, los pacientes deben recibir tratamiento durante cinco semanas.

Después de la cirugía mayor de rodilla, los pacientes deben recibir tratamiento durante dos semanas.

Forma y frecuencia de administración: Un comprimido recubierto de 10 mg de RIVAREX se debe tomar una vez al día.

El comprimido de RIVAREX 10 mg puede tomarse con o sin alimentos.

La dosis inicial deberá administrarse de 6 a 10 horas después del final de la intervención quirúrgica, siempre que se haya restablecido la hemostasia.

En pacientes que no puedan tragar comprimidos enteros, se puede triturar el comprimido de RIVAREX 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 RIVAREX se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda nasogástrica en el estómago se debe confirmar antes de administrar Rivaroxabán. El comprimido triturado se debe administrar en un volumen pequeño de agua por la sonda nasogástrica, irrigándola posteriormente con agua para su vaciado en el estómago (Ver "Propiedades farmacocinéticas").

Dosis olvidadas: Si la dosis se omite, el paciente debe tomar 10 mg de RIVAREX inmediatamente y continuar al día siguiente con la toma una vez al día, como antes.

## **Poblaciones especiales**

**Pacientes con insuficiencia hepática:** Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía que lleva a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia (ver "contraindicaciones").

No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con otras enfermedades hepáticas (ver "Propiedades farmacocinéticas").

Los datos clínicos limitados en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica (Ver "propiedades farmacocinéticas").

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) (ver "contraindicaciones" y "Propiedades farmacocinéticas").

**Pacientes con insuficiencia renal:** no se requiere ningún ajuste de la dosis si Rivaroxabán se administra en los pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina  $ClCr \leq 80 - 50$  mL/min) o moderada ( $ClCr < 50 - 30$  mL/min) (ver "Propiedades Farmacocinéticas").

Datos clínicos limitados obtenidos en pacientes con insuficiencia renal grave ( $ClCr < 30 - 15$  mL/min) indican que los niveles plasmáticos de Rivaroxabán se incrementan significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto Rivaroxabán debe utilizarse con precaución en los mismos (Ver "advertencias y precauciones especiales de empleo", "propiedades farmacocinéticas").

No se recomienda el uso de Rivaroxabán en pacientes con  $ClCr < 15$  mL/min (ver "advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Propiedades farmacocinéticas").

**Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a Rivaroxabán:** Cuando los pacientes cambien de AVK a Rivaroxabán, los valores de RIN se elevarán falsamente después de la ingesta de Rivaroxabán. El RIN no es válido para medir la actividad anticoagulante de Rivaroxabán, y por lo tanto no debe utilizarse (ver "interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

**Cambio de Rivaroxabán a antagonistas de la vitamina K (AVK):** existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de Rivaroxabán a AVK. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que Rivaroxabán puede contribuir a un RIN elevado.

En los pacientes que cambian de Rivaroxabán a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el RIN sea  $\geq 2,0$ . Durante los dos primeros días del periodo de cambio, deben emplearse dosis estándar de AVK, seguidas por dosis de AVK orientadas por la determinación del RIN. Mientras que los pacientes están con Rivaroxabán y AVK, el RIN no se debe determinar antes de 24 h (después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de Rivaroxabán). Después de discontinuar Rivaroxabán, la determinación del RIN puede hacerse de manera fiable 24 horas después de la última dosis (ver "interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" y "posología y forma de administración").

**Cambio de anticoagulantes parenterales a Rivaroxabán:** para los pacientes que actualmente reciben un anticoagulante parenteral, empezar con Rivaroxabán 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (p.ej., HBPM) o en el momento de la interrupción de la administración continua de un fármaco parenteral (p.ej., Heparina no fraccionada por vía intravenosa).

**Cambio de Rivaroxabán a anticoagulantes parenterales:** suspender Rivaroxabán y administrar la primera dosis del anticoagulante parenteral, cuando hubiera correspondido la próxima dosis de Rivaroxabán.

**Niños y adolescentes:** no se ha establecido la seguridad y la eficacia para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años.

**Pacientes geriátricos:** no se requiere ajuste de la dosis por edad (ver "Propiedades farmacocinéticas").

**Sexo:** no se requiere ajustar la dosis en función del sexo (ver "Propiedades farmacocinéticas").

**Peso corporal:** no se requiere ajuste de la dosis por peso corporal (ver "Propiedades farmacocinéticas").

Diferencias interétnicas: no se requiere ningún ajuste de la dosis según las diferencias étnicas (ver "Propiedades farmacocinéticas").

## **Rivaroxabán 15 mg y 20 mg**

### **Prevención de ACV en FA - Posología y forma de administración**

Forma de administración: Vía oral

Dosis habitual recomendada: La dosis recomendada es de 20 mg, una vez al día.

Para los pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina  $\text{ClCr} < 50 - 30 \text{ mL/min}$ ) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

Duración del tratamiento: el tratamiento debe continuar, siempre y cuando persistan los factores de riesgo para accidente cerebro vascular y la embolia sistémica.

Forma y frecuencia de administración: debe tomarse un comprimido recubierto de 20 mg de RIVAREX una vez al día. Los pacientes con insuficiencia renal moderada ( $\text{ClCr} < 30 - 50 \text{ mL/min}$ ), deben tomar un comprimido recubierto de 15 mg de RIVAREX una vez al día.

Los comprimidos recubiertos de Rivaroxabán de 15 mg y de Rivaroxabán 20 mg deben administrarse con los alimentos (véase, "propiedades farmacocinéticas"). En pacientes que no pueden tragar comprimidos enteros, se pueden triturar los comprimidos de RIVAREX y mezclarlos con agua o alimentos blandos, como el puré de manzana, inmediatamente antes de su uso y administración por vía oral. La administración de los comprimidos triturados de Rivaroxabán de 15 a 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentos.

El comprimido triturado de RIVAREX se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda nasogástrica en el estómago se debe confirmar antes de administrar Rivaroxabán. El comprimido triturado se debe administrar en un volumen pequeño de agua por la sonda nasogástrica, irrigándola posteriormente con agua para su vaciado en el estómago. La administración de los comprimidos triturados de Rivaroxabán de 15 mg o 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentación entérica (ver la sección "Propiedades farmacocinéticas").

Dosis olvidadas: Si se ha olvidado una dosis, el paciente debe tomar RIVAREX inmediatamente y continuar con la toma una vez al día, como se recomienda para el día siguiente.

La dosis no debe ser duplicada en el mismo día para compensar la dosis olvidada.

Dosis diaria máxima: la dosis diaria máxima recomendada es de 20 mg.

## **Poblaciones especiales**

### Pacientes con insuficiencia hepática

Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con coagulopatía que lleva a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia (ver "contraindicaciones").

No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con otras enfermedades hepáticas (ver "Propiedades farmacocinéticas").

Los datos clínicos limitados en los 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 grave (Child Pugh C) (ver "contraindicaciones" y "Propiedades farmacocinéticas").

### Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis si Rivaroxabán se administra en los pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina  $\text{ClCr} \leq 80 - 50 \text{ mL/min}$ ) (Ver "propiedades farmacocinéticas").

Para los pacientes con insuficiencia renal moderada ( $\text{ClCr} < 50 - 30 \text{ mL/min}$ ) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día (Ver "propiedades farmacocinéticas").

Datos clínicos limitados obtenidos en pacientes con insuficiencia renal grave ( $\text{ClCr} < 30 - 15 \text{ mL/min}$ ) indican que los niveles plasmáticos de Rivaroxabán se incrementan significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto Rivaroxabán debe utilizarse con precaución en los mismos (Ver "advertencias y precauciones especiales de empleo" y "propiedades farmacocinéticas").

El uso de Rivaroxabán no se recomienda en pacientes con  $\text{ClCr} < 15 \text{ mL/min}$  (ver "advertencias y precauciones especiales de empleo" y "propiedades farmacocinéticas").

Cambio de un antagonista de la vitamina K (AVK) a Rivaroxabán: el tratamiento con AVK debe interrumpirse y la terapia de Rivaroxabán debe iniciarse cuando el RIN es  $\leq 3,0$ .

Cuando los pacientes cambien de AVK a Rivaroxabán, los valores de RIN se elevarán falsamente después de la ingesta de Rivaroxabán. El RIN no es válido para medir la actividad anticoagulante de Rivaroxabán, y por lo tanto no debe utilizarse (ver "interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Cambio de Rivaroxabán a un antagonista de la vitamina K (AVK): existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de Rivaroxabán a AVK. Debe garantizarse anticoagulación adecuada continua durante toda transición a un anticoagulante alternativo. Debe advertirse que Rivaroxabán puede contribuir a un RIN elevado.

En los pacientes que cambian de Rivaroxabán a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el IN sea  $\geq 2,0$ . Durante los dos primeros días del período de cambio, deben emplearse dosis estándar de AVK, seguidas por dosis de AVK orientadas por la determinación del RIN. Mientras que los pacientes están con Rivaroxabán y AVK, el RIN no se debe determinar antes de 24 h después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de Rivaroxabán. Después de discontinuar Rivaroxabán, la determinación del RIN puede hacerse de manera fiable 24 h después de la última dosis (ver "interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Cambio de un anticoagulante parenteral a Rivaroxabán: para los pacientes que actualmente reciben un anticoagulante por vía parenteral, inicie Rivaroxabán 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (p.ej., HBPM) o en el momento de la interrupción de la administración continua de un fármaco parenteral (p.ej., Heparina no fraccionada por vía intravenosa).

Cambio de Rivaroxabán a un anticoagulante parenteral: suspender Rivaroxabán y administrar la primera dosis del anticoagulante parenteral cuando hubiera correspondido la próxima dosis programada de Rivaroxabán.

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

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

Niños y adolescentes: no se han establecido la seguridad y la eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos: no se requiere ajuste de la dosis por edad (Ver "Propiedades farmacocinéticas").

Sexo: no se requiere ajuste de la dosis por sexo (Ver "Propiedades farmacocinéticas").

Peso corporal: no se requiere ajuste de la dosis por peso corporal (Ver "Propiedades farmacocinéticas").

Diferencias étnicas: no se requiere ajuste de la dosis según las diferencias étnicas (Ver "Propiedades farmacocinéticas").

## **Tratamiento de TEV y EP - Posología y forma de administración**

Forma de administración: Vía oral.

Dosis habitual recomendada: la dosis recomendada para el tratamiento inicial de TVP y EP agudos es de un comprimido recubierto de Rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante las primeras 3 semanas, seguidos de un comprimido recubierto de RIVAREX 20 mg una vez al día para el tratamiento continuo y la prevención de TVP y EP recurrente.

Duración del tratamiento: el tratamiento debe continuar, siempre y cuando persista de riesgo para TEV (Ver "Propiedades farmacodinámicas" y "Eficacia clínica y seguridad").

Método y frecuencia de administración: durante las primeras 3 semanas de tratamiento agudo se deben

tomar 15 mg de RIVAREX dos veces al día. Después de las primeras 3 semanas iniciales, el tratamiento con Rivaroxabán debe continuarse con 20 mg una vez al día.

Los comprimidos recubiertos de RIVAREX 15 mg y RIVAREX 20 mg deben administrarse con alimentos (véase, propiedades farmacocinéticas).

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

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

Si la dosis se omite: es esencial cumplir con la pauta posológica indicada.

Si la dosis se olvida durante la etapa de tratamiento de 15 mg dos veces al día, el paciente debe tomar RIVAREX inmediatamente para asegurar la administración de 30 mg de Rivaroxabán diarios. En este caso deben ser administrados inmediatamente dos comprimidos recubiertos de Rivaroxabán de 15 mg. El paciente deberá continuar con la dosis habitual de 15 mg dos veces al día tal como se recomienda para los días sucesivos.

Si la dosis se olvida durante la etapa de tratamiento de 20 mg, una vez al día, el paciente debe tomar RIVAREX inmediatamente para asegurar la administración de 20 mg de Rivaroxabán diarios. El paciente deberá continuar con la dosis habitual de 20 mg una vez al día tal como se recomienda para los días sucesivos.

Dosis diaria máxima: la dosis diaria máxima recomendada es de 30 mg durante las primeras tres semanas de tratamiento. En la etapa de tratamiento siguiente la dosis diaria recomendada es de 20 mg.

### **Información adicional sobre poblaciones especiales**

Pacientes con insuficiencia hepática: Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con coagulopatía que lleva a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia (ver "contraindicaciones").

No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con otras enfermedades hepáticas (ver "Propiedades farmacocinéticas").

Los datos clínicos limitados en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica (Ver "propiedades farmacocinéticas").

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) (ver "contraindicaciones" y "Propiedades farmacocinéticas").

Pacientes con insuficiencia renal: no se requiere ningún ajuste de la dosis si Rivaroxabán se administra en los pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina  $ClCr \leq 80 - 50$  mL/min) o moderada ( $ClCr < 50 - 30$  mL/min) (ver "Propiedades Farmacocinéticas").

Datos clínicos limitados obtenidos en pacientes con insuficiencia renal grave ( $ClCr < 30 - 15$  mL/min) indican que los niveles plasmáticos de Rivaroxabán se incrementan significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto Rivaroxabán debe utilizarse con precaución en los mismos (Ver "advertencias y precauciones especiales de empleo", "propiedades farmacocinéticas").

No se recomienda el uso de Rivaroxabán en pacientes con  $ClCr < 15$  mL/min (ver "advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Propiedades farmacocinéticas").

Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a Rivaroxabán: el tratamiento con AVK debe interrumpirse y la terapia con Rivaroxabán debe iniciarse cuando el

RIN es  $\leq 2,5$ .

Cuando los pacientes cambien AVK a Rivaroxabán, los valores de RIN se elevarán falsamente después de la ingesta de Rivaroxabán. El RIN no es válido para medir la actividad anticoagulante de Rivaroxabán, y por lo tanto no debe utilizarse (ver "interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

**Cambio de Rivaroxabán a antagonistas de la vitamina K (AVK):** existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de Rivaroxabán a AVK. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que Rivaroxabán puede contribuir a un RIN elevado.

En los pacientes que cambian de Rivaroxabán a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el RIN sea  $\geq 2,0$ . Durante los dos primeros días del periodo de cambio, deben emplearse dosis estándar de AVK, seguidas por dosis de AVK orientadas por la determinación del RIN. Mientras que los pacientes están con Rivaroxabán y AVK, el RIN no se debe determinar antes de 24 h (después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de Rivaroxabán). Después de discontinuar Rivaroxabán, la determinación del RIN puede hacerse de manera fiable 24 horas después de la última dosis (ver "interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" y "posología y forma de administración").

**Cambio de anticoagulantes parenterales a Rivaroxabán:** para los pacientes que actualmente reciben un anticoagulante parenteral, empezar con Rivaroxabán 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (p.ej., HBPM) o en el momento de la interrupción de la administración continua de un fármaco parenteral (p.ej., Heparina no fraccionada por vía intravenosa).

**Cambio de Rivaroxabán a anticoagulantes parenterales:** suspender Rivaroxabán y administrar la primera dosis del anticoagulante parenteral, cuando hubiera correspondido la próxima dosis de Rivaroxabán.

**Niños y adolescentes:** no se ha establecido la seguridad y la eficacia para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años.

**Pacientes geriátricos:** no se requiere ajuste de la dosis por edad (ver "Propiedades farmacocinéticas").

**Sexo:** no se requiere ajustar la dosis en función del sexo (ver "Propiedades farmacocinéticas").

**Peso corporal:** no se requiere ajuste de la dosis por peso corporal (ver "Propiedades farmacocinéticas").

**Diferencias interétnicas:** no se requiere ningún ajuste de la dosis según las diferencias étnicas (ver "Propiedades farmacocinéticas").

## **CONTRAINDICACIONES**

Rivaroxabán está contraindicado en los pacientes:

- Con hipersensibilidad al Rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido recubierto (ver "composición");
- Con hemorragia activa, clínicamente significativa (p. ej., hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal);
- Con enfermedad hepática que se asocie a coagulopatía que lleve a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia (ver "propiedades farmacocinéticas");
- No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxabán en mujeres embarazadas. Los datos en animales demuestran que el Rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, el uso de Rivaroxabán está contraindicado durante el embarazo (ver "Embarazo y lactancia" y "Datos preclínicos sobre seguridad");
- No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxabán en madres lactantes. Los datos en animales indican que Rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, Rivaroxabán sólo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna (ver "Embarazo y lactancia" y "Datos preclínicos sobre seguridad").

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

### **Los pacientes con fibrilación auricular y válvulas protésicas**

La seguridad y eficacia de Rivaroxabán no se ha estudiado en pacientes con válvulas protésicas cardíacas, por lo tanto, no hay datos que apoyen que Rivaroxabán 20 mg (15 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave) proporcione adecuada anticoagulación en esta población de pacientes.

## **Pacientes que reciben concomitantemente tratamiento con inhibidores sistémicos de CYP3A4 o P-gp (Ketoconazole) e inhibidores de la proteasa (Ritonavir)**

El Rivaroxabán no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del HIV (p. ej., Ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de CYP 3A4 y P-gp. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (2,6 veces en promedio) que puede ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia.

Sin embargo, el antimicótico azólico Fluconazol, inhibidor moderado de CYP3A4, tiene menos efecto sobre la exposición a Rivaroxabán y puede ser co-administrado (ver "interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

## **Tratamiento de TVP y EP: insuficiencia renal**

Rivaroxabán se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr < 30 - 50 mL/min) que reciben medicación concomitante que ocasiona concentraciones plasmáticas aumentadas de Rivaroxabán (ver "interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

## **Prevención del ACV en FA, Tratamiento de TVP y EP: insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr < 30 mL/min), las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán pueden aumentar significativamente (1.6 veces en promedio) y ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia. Debido a la enfermedad subyacente, estos pacientes tienen un riesgo aumentado tanto de hemorragia como de trombosis.

Debido a datos clínicos limitados, Rivaroxabán debe usarse con precaución en pacientes con ClCr < 15 - 30 mL/min (Ver "Propiedades farmacocinéticas").

No se dispone de datos clínicos disponibles de pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr < 15 mL/min). Por tanto, no se recomienda el uso de Rivaroxabán en estos pacientes (ver "Posología y forma de administración", "Propiedades farmacocinéticas"). Los pacientes con insuficiencia renal grave o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del HIV se han de monitorear cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento (Ver interacción con otros productos con otros productos medicinales y otras formas de interacción").

Esto puede realizarse por exámenes físicos regulares de los pacientes, observación estrecha del drenaje de la herida quirúrgica y determinaciones periódicas de hemoglobina.

## **Riesgo de hemorragia**

Rivaroxabán al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un aumento del riesgo de hemorragia, p.ej.:

- Trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos;
- Hipertensión arterial grave y no controlada;
- Enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa;
- Ulceraciones gastrointestinales recientes;
- Retinopatía vascular;
- Hemorragia intracraneal o intracerebral reciente;
- Anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas;
- Cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica;
- Bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar.

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos.

Para los pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa se puede considerar un tratamiento profiláctico adecuado (ver "interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

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

## **Uso a largo plazo para el tratamiento de TVP, EP, Prevención de infartos en fibrilación auricular y Síndrome coronario agudo**

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, génito-urinaria) y anemia en los pacientes que recibían Rivaroxaban a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas cuando se considere apropiado.

### **Cirugía e intervenciones**

Si fuera necesario un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, Rivaroxaban debe suspenderse por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y en base a la valoración clínica del médico. Si el procedimiento no puede retrasarse, deberá evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención.

Rivaroxaban debe ser reiniciado lo antes posible después del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada (ver "Propiedades farmacocinéticas").

Durante el tratamiento con anticoagulantes, la inyección intramuscular puede causar hematomas, por lo que debe ser evitada.

### **Prevención del TEV: Anestesia neuroaxial (epidural/espinal)**

Cuando se realiza una anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o una punción lumbar, los pacientes tratados con antitrombóticos para prevenir complicaciones tromboembólicas corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que puede tener como resultado una parálisis de largo plazo.

El riesgo de estos eventos aumenta más aún con el empleo de catéteres epidurales permanentes o del uso concomitante de fármacos que afectan la hemostasia. El riesgo también puede aumentar a causa de punciones epidurales o lumbares traumáticas o repetidas.

Los pacientes deben ser controlados con frecuencia para detectar signos y síntomas de deterioro neurológico (por ej., entumecimiento o debilidad de los miembros inferiores, disfunción intestinal o de la vejiga urinaria). Si se observa déficit neurológico, es necesario un diagnóstico y tratamiento urgente.

El médico debe considerar el beneficio potencial en comparación con el riesgo antes de una intervención neuroaxial en pacientes anticoagulados o que serán anticoagulados con fines de trombopprofilaxis.

No se dispone de experiencia clínica con el uso de 15mg y 20mg de Rivaroxabán en estos casos.

Para disminuir el riesgo potencial de hemorragia asociado con el uso concomitante de Rivaroxabán y anestesia neuroaxial/epidural/espinal o punción lumbar, se debe considerar el perfil farmacocinético de Rivaroxabán. La colocación o retiro de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando el efecto anticoagulante de Rivaroxabán se considera bajo. Sin embargo, se desconoce el momento exacto para alcanzar un efecto anticoagulante suficientemente bajo en cada paciente.

Para extraer un catéter epidural, y en base a las características farmacocinéticas generales de Rivaroxabán, debe transcurrir al menos 2 veces la vida media, es decir al menos 18 horas en los pacientes jóvenes y 26 horas en pacientes de edad avanzada luego de la última administración de Rivaroxabán.

Rivaroxabán debe administrarse inmediatamente después de pasadas 6 horas del retiro del catéter. Si ocurre una punción traumática, la administración de Rivaroxabán debe postergarse por 24 horas.

### **Mujeres en edad fértil**

Rivaroxabán deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas eficaces.

### **Prolongación del intervalo QTc**

No se ha observado un efecto de prolongación del intervalo QTc con Rivaroxabán. (Ver "propiedades farmacocinéticas").

### **Tratamiento de la TVP y EP: Pacientes con EP que están hemodinámicamente inestables o pacientes que requieren trombolisis o embolectomía pulmonar**

No se recomienda Rivaroxabán como una alternativa de la heparina no fraccionada en pacientes con

embolismo pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que podrían ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar, ya que no se han establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxabán en estas situaciones clínicas.

### **Pacientes con enfermedad hepática significativa (Insuficiencia hepática/Child Pugh C)**

No se dispone de datos en cuanto a los pacientes Child Pugh C (ver "posología y forma de administración" y "contraindicaciones").

### **Información sobre los excipientes**

Dado que este medicamento contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la lactosa o a la galactosa (p.ej., deficiencia de lactasa de los lapones o malabsorción de glucosa-galactosa) no deberían tomar Rivaroxabán. (Ver "composición")

## **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

### **Interacciones farmacocinéticas**

El Rivaroxabán se depura principalmente por metabolismo hepático, mediado por el citocromo P450 (CYP 3A4, CYP 2J2), y por excreción renal del fármaco no

modificado, en que intervienen los sistemas transportadores de P-glucoproteína (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (Bcrp).

### **Inhibición del CYP**

El Rivaroxabán no inhibe el CYP 3A4 ni a otra isoforma mayor del CYP.

### **Inducción del CYP**

El Rivaroxabán no induce el CYP 3A4 ni a otra isoforma mayor del CYP.

### **Efectos sobre el Rivaroxabán**

El uso concomitante de Rivaroxabán con inhibidores potentes del CYP 3A4 y de la P-gp puede conducir a una disminución de la clearance hepática y renal y, por lo tanto, puede aumentar significativamente la exposición sistémica.

La administración concomitante de Rivaroxabán con el Ketoconazol, un antimicótico azólico, (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la P-gp, produjo un aumento de 2,6 veces del ABC media del Rivaroxabán, en estado de equilibrio, y un aumento 1,7 veces de la C<sub>max</sub> media del Rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.

La administración concomitante del Rivaroxabán con ritonavir, un inhibidor de la proteasa del VIH (600 mg cada 12 horas), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la P-gp, produjo un aumento de 2,5 veces del ABC media del Rivaroxabán y un aumento de 1,6 veces de la C<sub>max</sub> media del Rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.

Por lo tanto, el Rivaroxabán no está recomendado en los pacientes que reciben tratamiento concomitante, por vía sistémica con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH (ver "advertencias y precauciones especiales de empleo").

La Claritromicina (500 mg dos veces al día), considerada como inhibidora potente del CYP 3A4 e inhibidora moderada de la P-gp, ocasionó un aumento 1,5 veces del ABC media de Rivaroxabán y un aumento 1,4 veces de la C<sub>max</sub>. Este aumento, próximo a la magnitud de la variabilidad normal de ABC y C<sub>max</sub>, se considera no relevante clínicamente.

La Eritromicina (500 mg cada 8 horas), que inhibe moderadamente el CYP 3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces de la ABC y la C<sub>max</sub> medias del Rivaroxabán. Este aumento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la C<sub>max</sub>, y se considera clínicamente no relevante.

En sujetos con insuficiencia renal leve, la Eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1,8 veces del ABC media y de 1,6 veces de la C<sub>max</sub> de Rivaroxabán comparados con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la Eritromicina produjo un aumento de 2,0 veces del ABC media y de 1,6 veces de la C<sub>max</sub> de Rivaroxabán comparados con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

La administración de Fluconazol (400 mg una vez al día), considerado como un inhibidor moderado del CYP 3A4, ocasionó un aumento de 1,4 veces del ABC medio del Rivaroxabán, y un incremento de 1,3 veces en la  $C_{máx}$  media. Este incremento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y la  $C_{máx}$  y es considerada como clínicamente no relevante (ver "advertencias y precauciones especiales de empleo").

La administración concomitante de Rivaroxabán con inductores fuertes del CYP 3A4 y P-gp, como puede ser la Rifampicina, produjo una disminución aproximada del 50% en el ABC media del Rivaroxabán, con disminuciones simultáneas de sus efectos farmacodinámicos (ver "Propiedades farmacocinéticas").

El uso concomitante de Rivaroxabán con otros inductores fuertes del CYP3A4 (p.ej., Fenitoína, Carbamazepina, Fenobarbital o hierba de San Juan) también puede dar lugar a una concentración plasmática disminuida de Rivaroxabán. La disminución de las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán se considera clínicamente no importante en pacientes tratados con 10 mg de Rivaroxabán una vez al día para la prevención del TEV después de cirugías ortopédicas mayores en las extremidades inferiores. Los inductores potentes del CYP3A4 deben ser co-administrados con precaución (Ver "propiedades farmacocinéticas").

### **Interacciones farmacodinámicas**

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

El Clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, y seguido de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró ninguna interacción farmacocinética (con RIVAREX 15 mg), pero se observó un aumento relevante de los tiempos de sangrado en un subgrupo de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, ni las concentraciones de P-selectina ni de los receptores GPIIb/IIIa (ver "advertencias y precauciones especiales de empleo").

No se ha observado ninguna prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de Rivaroxabán (15 mg) y 500 mg de Naproxeno. No obstante, puede haber personas con una respuesta farmacodinámica más pronunciada (ver "advertencias y precauciones especiales de empleo").

El cambio de los pacientes de Warfarina (RIN 2,0 a 3,0) a Rivaroxabán (20 mg) o de Rivaroxabán (20 mg) a Wwarfarina (RIN 2,0 a 3,0) aumentó el tiempo de protrombina / RIN más que aditivamente (se pueden observar valores individuales de RIN de hasta 12), mientras que fueron aditivos los efectos sobre TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena.

Si se desea analizar los efectos farmacodinámicos de Rivaroxabán durante el período de conversión, se puede utilizar la actividad anti-factor Xa, el PiCT y el HepTest® debido a que estas pruebas no fueron afectadas por la warfarina. Desde el día 4 en adelante, después de suspender la Warfarina, todas las pruebas (incluido el TP, TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y PET) reflejan sólo el efecto de Rivaroxabán (ver "posología y forma de administración").

Si se desea analizar los efectos farmacodinámicos de la Warfarina durante el período de conversión, puede utilizarse la determinación del RIN a la  $C_{mínima}$  de Rivaroxabán (24 horas después de la toma previa de Rivaroxabán), pues esta prueba es mínimamente afectada por Rivaroxabán en este intervalo temporal.

No se observó interacción farmacocinética entre la Warfarina y Rivaroxabán.

No se han demostrado interacciones farmacocinéticas mutuas entre el Rivaroxabán y el Midazolam (sustrato del CYP 3A4), la Digoxina (sustrato de la glucoproteína P) ni la Atorvastatina (sustrato del CYP 3A4 y la P-gp).

La administración concomitante del inhibidor de la bomba de protones Omeprazol, del antagonista de los receptores  $H_2$  Ranitidina y del antiácido hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio no afectó la biodisponibilidad ni la farmacocinética de Rivaroxabán.

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

### **Alimentos y productos lácteos**

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

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

(Ver "Propiedades farmacocinéticas").

### **Interacciones con parámetros de laboratorio**

Las pruebas de los parámetros de la coagulación (TP, TTPa, HepTest®) se afectan de la manera esperada por el modo de acción de Rivaroxabán (ver "propiedades farmacodinámicas").

### **Embarazo y lactancia**

#### Mujeres en edad fértil / Anticoncepción

Rivaroxabán deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas eficaces.

#### Embarazo

La seguridad y eficacia de Rivaroxabán no se ha establecido en mujeres embarazadas. En ratas y conejos, el Rivaroxabán demostró una toxicidad materna pronunciada con alteraciones placentarias relacionadas con su modo de acción farmacológico (p. ej., complicaciones hemorrágicas) que ocasiona toxicidad en la reproducción.

Debido al riesgo intrínseco de hemorragia y a la evidencia de que Rivaroxabán atraviesa la placenta, Rivaroxabán está contraindicado en el embarazo (Ver "contraindicaciones" y "Datos preclínicos sobre seguridad").

#### Lactancia

La seguridad y eficacia de Rivaroxabán no se ha establecido en madres lactantes.

En las ratas, el Rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, el Rivaroxabán sólo puede administrarse después de interrumpir la lactancia materna

(ver "contraindicaciones" y "Datos preclínicos sobre seguridad").

### **Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas**

Se han reportado síncope y mareos que puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver "reacciones adversas"). Los pacientes que experimentan estas reacciones adversas no deben conducir o utilizar máquinas.

**Empleo en niños y adolescentes hasta los 18 años:** No se han establecido la seguridad y eficacia para la administración a niños y adolescentes menores de 18 años (ver "posología y forma de administración")

**Pacientes geriátricos:** ver "posología y forma de administración".

**Sexo:** ver "posología y forma de administración".

**Peso corporal:** ver "posología y forma de administración - peso corporal".

**Empleo en pacientes con insuficiencia hepática:** ver "posología y forma de administración" y "propiedades farmacocinéticas".

**Empleo en pacientes con insuficiencia renal:** ver "posología y forma de administración" y "propiedades farmacocinéticas".

**Diferencias étnicas:** ver "posología y forma de administración" y "propiedades farmacocinéticas".

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Resumen del perfil de seguridad**

En un estudio publicado, se notificaron eventos adversos emergentes del tratamiento en aproximadamente el 67% de los pacientes expuestos al menos a una dosis de Rivaroxabán. Aproximadamente el 22% de los pacientes experimentaron eventos adversos que se consideraron

relacionados con el tratamiento, según se evaluó por los investigadores. En pacientes tratados con 10 mg de Rivaroxabán, sometidos a cirugía de reemplazo de rodilla o cadera y en pacientes médicamente enfermos y hospitalizados, se presentaron eventos hemorrágicos en aproximadamente el 6,8% y 12,6% de los pacientes, respectivamente, y anemia en aproximadamente el 5,9% y 2,1% de los pacientes, respectivamente. En pacientes tratados con 15 mg dos veces al día de Rivaroxabán, seguidos de 20 mg una vez al día, para el tratamiento de TVP o EP, o con 20 mg una vez al día para la prevención de TVP recurrente y EP, se presentaron eventos hemorrágicos en aproximadamente el 27,8% de los pacientes y anemia en aproximadamente el 2,2% de los pacientes. En los pacientes tratados para la prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico se reportó hemorragia de cualquier tipo o gravedad, con una tasa de eventos de 28 por 100 pacientes/año, y anemia con una tasa de eventos de 2.5 por 100 pacientes/año. En pacientes tratados para la prevención de muerte de origen cardiovascular y de infarto de miocardio después de un síndrome coronario agudo (SCA), se informó hemorragia de cualquier tipo o gravedad con una tasa de eventos de 22 por 100 pacientes/año. La anemia se informó con una tasa de eventos de 1,4 por 100 pacientes/año.

Debido al modo de acción farmacológica, Rivaroxabán puede asociarse a un aumento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta, de cualquier tejido y órgano, que puede producir anemia post-hemorrágica. El riesgo de hemorragia puede ser mayor en determinados grupos de pacientes, p.ej., pacientes con hipertensión arterial severa no controlada y/o en tratamiento concomitante con fármacos que afecten a la hemostasia (ver "advertencias y precauciones de empleo").

Los signos, síntomas y gravedad (incluyendo desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la magnitud de la hemorragia y/o anemia (ver "Sobredosificación").

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

Como consecuencia de sangrado severo se ha informado con Rivaroxabán complicaciones secundarias como ser el síndrome compartimental e insuficiencia renal debido a la hipoperfusión.

Por lo tanto, al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado, deberá plantearse la posibilidad de una hemorragia.

### Resumen tabulado de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas comunicadas con Rivaroxabán se resumen en la tabla a continuación. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ( $\geq 1 / 10$ );

Frecuentes ( $\geq 1 / 100$  a  $< 1 / 10$ );

Poco frecuentes ( $\geq 1 / 1.000$  a  $< 1 / 100$ );

Raras ( $\geq 1 / 10.000$  y  $< 1 / 1.000$ ).

Tabla 1. Todas las reacciones adversas emergentes del tratamiento, reportadas en pacientes

ÓRGANO O SISTEMA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
TRASTORNOS DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO	Anemia (incl. Parámetros de laboratorio respectivos)	Trombosis (incl. Aumento del recuento de plaquetas)	
TRASTORNOS CARDÍACOS		Taquicardia	
TRASTORNOS OCULARES	Hemorragia ocular (incl. hemorragia de la conjuntiva)		
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	Sangrado gingival, Hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal) Dispepsia	Sequedad de la boca	

ÓRGANO O SISTEMA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	Dolor abdominal y gastrointestinal Náuseas Estreñimiento <sup>A</sup> Diarrea Vómitos <sup>A</sup>		
TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN	Fiebre <sup>A</sup> Edema periférico, disminución general de fuerzas y energía (incl. Fatiga, astenia)	Sensación de malestar	Edema localizado <sup>A</sup>
TRASTORNOS HEPATOBILIARES		Anomalía de la función hepática	Ictericia
TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO		Reacción alérgica Dermatitis alérgica	
LESIONES TRAUMÁTICAS, INTOXICACIONES Y COMPLICACIONES	Hemorragia posterior a la intervención (incluyendo la anemia postoperatoria, y la hemorragia por la herida) Contusión	Secreción de la herida <sup>A</sup>	Pseudoaneurisma vascular <sup>C</sup>
EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS	Aumento de las transaminasas	Aumento de la bilirrubina, Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea <sup>A</sup> Aumento de la LDH <sup>A</sup> , Aumento de la lipasa <sup>A</sup> Aumento de la amilasa <sup>A</sup> Aumento de la GGT <sup>A</sup>	Aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento concomitante de la ALT)
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS DEL TEJIDO CONJUNTIVO Y DE LOS HUESOS	Dolor en la extremidad <sup>A</sup>	Hemartrosis	Hemorragia muscular
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	Mareos Cefalea	Hemorragia cerebral e intracraneal Síncope	
TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS	Hemorragia del tracto urogenital (incl. Hematuria y menorragia) <sup>B</sup> Insuficiencia renal (incl. Aumento de la creatinina en la sangre, aumento de la urea en la sangre, aumento de la urea en la sangre) <sup>A</sup>		
TRASTORNOS DE LA VÍA RESPIRATORIA	Epistaxis Hemoptisis		

ÓRGANO O SISTEMA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO	Prurito (incl. Casos raros de prurito generalizado) Exantema Equimosis Hemorragia cutánea y subcutánea	Urticaria	
TRASTORNOS VACULARES	Hipotensión Hematoma		

<sup>A</sup> Observado luego de las cirugías ortopédicas mayores de las extremidades inferiores.

<sup>B</sup> Observado en el tratamiento de TEV como muy frecuente en mujeres <55 años.

<sup>C</sup> Observado como poco frecuente en la terapia preventiva de SCA (después de una intervención percutánea).

### Observaciones posteriores a la comercialización

Los siguientes eventos adversos han sido reportados después de la comercialización en relación temporal con el uso de Rivaroxabán. No se puede calcular la frecuencia de estos eventos adversos a partir de la experiencia posterior a la comercialización.

Trastornos del sistema inmunológico: Angioedema y edema alérgico.

(Estos eventos fueron poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )).

Trastornos hepatobiliares: colestasis, hepatitis (incluida lesión hepatocelular) (Estos eventos fueron raros ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1000$ )).

Trastornos hematológicos y del sistema linfático: trombocitopenia (Estos eventos fueron poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )).

*Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.*

### SOBREDOSIS

**Ante una eventualidad de sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:**

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutierrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital General de Agudos J. A. Fernandez Tel.: (011) 4808-2655

Centro de Asistencia Toxicología La Plata Tel.: (0221) 451-5555

Se han reportado casos raros de sobredosis de hasta 600 mg sin complicaciones hemorrágicas u otras reacciones adversas. Debido a la absorción limitada, es de esperar un efecto techo sin incremento adicional en la exposición plasmática promedio a dosis supratrapéuticas de 50 mg o superiores.

No hay disponible ningún antídoto específico que antagonice el efecto farmacodinámico de Rivaroxabán. Puede considerarse el uso de carbón activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por Rivaroxabán.

Debido a la elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que el Rivaroxabán sea dializable.

### Tratamiento de hemorragias

Si se presentara una complicación hemorrágica en un paciente que recibe Rivaroxabán, la próxima administración debe retrasarse o el tratamiento debe suspenderse, según sea necesario.

El Rivaroxabán tiene una vida media de aproximadamente 5 a 13 horas.

Se debe considerar la gravedad y localización de la hemorragia para el manejo de la situación.

Deberá plantearse el tratamiento sintomático adecuado, según sea necesario, como compresión mecánica (p.ej., para la epistaxis grave), hemostasis quirúrgica con procedimiento de control de la hemorragia, reemplazo de líquidos y soporte hemodinámico, hemoderivados (concentrado de eritrocitos o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o coagulopatía asociada) o plaquetas. Si la hemorragia no puede controlarse por las medidas anteriores, debe plantearse la administración de uno de los siguientes procoagulantes:

- Concentrado de complejo de protrombina activada (APCC);
- Concentrado de complejo de protrombina (PCC);
- Factor VIIa recombinante (rF VIIa).

Sin embargo, actualmente hay una experiencia clínica muy limitada con el uso de estos productos en las personas que reciben Rivaroxabán (ver sección "Propiedades farmacodinámicas").

No se espera que el Sulfato de Protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante del Rivaroxabán. Hay poca experiencia con Ácido Tranexámico y ninguna con Ácido Aminocaproico y Aprotinina en individuos que reciben Rivaroxabán.

No hay ni justificación científica para el beneficio ni experiencia con el hemostático sistémico, Desmopresina, en las personas que reciben Rivaroxabán.

### **INCOMPATIBILIDADES**

No conocidas a la fecha.

### **PRESENTACIONES**

Envases conteniendo 10, 30 y 100 comprimidos.

### **MODO DE CONSERVACIÓN**

Se aconseja conservar el producto a temperatura ambiente hasta 30°C, en su envase original.

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.**

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

### **ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

Certificado N°: 59386

**Directora Técnica:** Silvia. A. Manuel - Farmacéutica

### **EVEREX Argentina S.A.**

García de Cossio 6160, CABA, Argentina.

**Elaborado en:** Galicia 2652, CABA.

PRMA0139-01

# **Rivarex**

Rivaroxabán 10, 15 y 20 mg

 **EVEREX**  
PHARMACEUTICALS