

PROYECTO DE PROSPECTO

Drinax R 15 - 20 **Rivaroxabán 15 - 20 mg** **Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA



FÓRMULA

Drinax R 15: cada Comprimido Recubierto contiene: Rivaroxabán 15,00 mg. Excipientes: Laurilsulfato de Sodio 1,20 mg, Lactosa 35,40 mg, Hipromelosa 3,60 mg, Carboximetilcelulosa Reticulada 3,60 mg, Estearato de Magnesio 1,20 mg, Celulosa Microcristalina c.s.p. 120,00 mg, Alcohol Polivinílico 1,44 mg, Dióxido de Titanio 0,90 mg, Polietilenglicol 0,72 mg, Talco 0,54 mg, Rojo Óxido Férrico 0,225 mg.

Drinax R 20: cada Comprimido Recubierto contiene: Rivaroxabán 20,00 mg. Excipientes: Laurilsulfato de Sodio 1,60 mg, Lactosa 47,20 mg, Hipromelosa 4,80 mg, Carboximetilcelulosa Reticulada 4,80 mg, Estearato de Magnesio 1,60 mg, Celulosa Microcristalina c.s.p. 160,00 mg, Alcohol Polivinílico 1,92 mg, Dióxido de Titanio 1,20 mg, Polietilenglicol 0,96 mg, Talco 0,72 mg, Rojo Óxido Férrico 0,30 mg.

Este Medicamento es Libre de Gluten

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antitrombótico, inhibidor directo del factor Xa. **Código ATC: B01AF01.**

INDICACIONES

- Prevención del accidente cerebrovascular y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes *mellitus*, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio previos.
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

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

En los seres humanos se ha observado una inhibición de la actividad del factor Xa dosis-dependiente. Rivaroxabán modifica el tiempo de protrombina (TP) de forma dosis-dependiente, con una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas, si se emplea neoplastin para el análisis del TP. Otros reactivos proporcionarían unos resultados diferentes. La lectura del TP debe hacerse en segundos, porque la Razón Internacional Normalizada (RIN) sólo se ha

calibrado y validado en el caso de los cumarínicos y no puede utilizarse con ningún otro anticoagulante.

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

Farmacocinética

Absorción

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

La absorción oral de Rivaroxabán es casi completa y su biodisponibilidad oral es elevada (80% al 100%) independientemente de las condiciones de ayuno o alimentación. La ingesta de alimentos con Rivaroxabán no afecta al área bajo la curva (ABC) ni a la C_{máx}.

Debido a la disminución de la absorción, se determinó una biodisponibilidad del 66% con el comprimido de 20 mg en condiciones de ayuno. Cuando los comprimidos de Rivaroxabán 20 mg se tomaron junto con alimentos, se observaron aumentos del ABC media del 39% en comparación con la toma de comprimidos en condiciones de ayuno, lo que indica una absorción casi completa y una biodisponibilidad oral elevada. Los comprimidos recubiertos de **Drinax R 15 - 20** deben tomarse con alimentos.

Rivaroxabán presenta una farmacocinética lineal hasta, aproximadamente, 15 mg administrados una vez al día. Administrados junto a los alimentos los Comprimidos Recubiertos de Rivaroxabán de 10, 15 y 20 mg han demostrado proporcionalidad con la dosis. A dosis más altas, Rivaroxabán muestra una disolución limitada, con una reducción de la biodisponibilidad y de la tasa de absorción al aumentar la dosis.

La variabilidad de la farmacocinética de Rivaroxabán es moderada; con una variabilidad interindividual (CV%) entre el 30% y el 40%.

La absorción de Rivaroxabán depende del sitio donde se libera en el tracto gastrointestinal. Se ha notificado una disminución del 29% y del 56% en el ABC y la C_{máx}, en comparación con el comprimido, cuando Rivaroxabán en forma de granulado se liberó en el intestino delgado proximal. La exposición se reduce aún más cuando Rivaroxabán se libera en el intestino delgado distal o en el colon ascendente. Por lo tanto, debe evitarse la administración de Rivaroxabán de forma distal al estómago, ya que esto puede dar lugar a una reducción de la absorción y la correspondiente exposición a Rivaroxabán.

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

Distribución

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

Biotransformación y eliminación

De la dosis administrada de Rivaroxabán, se metaboliza aproximadamente 2/3; después, la mitad se elimina por la vía renal y la otra mitad por vía fecal. El 1/3 restante de la dosis

administrada se excreta directamente como principio activo no modificado en la orina, principalmente mediante secreción renal activa.

Rivaroxabán se metaboliza mediante el CYP3A4, el CYP2J2 y mecanismos independientes del CYP. Las principales vías de biotransformación son la degradación oxidativa de la porción de morfolina y la hidrólisis de los enlaces amida. Según investigaciones in vitro, Rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras glucoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

Rivaroxabán en forma inalterada es el compuesto más abundante en el plasma humano, sin presencia de metabolitos mayores o metabolitos activos circulantes. Con un *clearance* sistémico de aproximadamente 10 l/h, Rivaroxabán puede clasificarse como una sustancia de baja eliminación. Después de la administración por vía intravenosa de una dosis de 1 mg, la vida media de eliminación es de aproximadamente 4,5 horas. Después de la administración por vía oral, la eliminación se ve limitada por la tasa de absorción. En personas jóvenes, la eliminación de Rivaroxabán del plasma se produce con una vida media de eliminación de 5 a 9 horas y en personas de edad avanzada, con una vida media de eliminación de 11 a 13 horas.

Poblaciones especiales

Sexo

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

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

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

Peso corporal

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

Etnia

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

Insuficiencia hepática

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

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

Drinax R 15 - 20 está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluyendo pacientes cirróticos clasificados como Child Pugh B y C (ver “Contraindicaciones”).

Insuficiencia renal

Se observó un aumento de la exposición de Rivaroxabán, correlacionado con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones del *clearance* de creatinina. En personas con insuficiencia renal leve (*clearance* de creatinina de 50 a 80 ml/min), moderada (*clearance* de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (*clearance* de creatinina de 15 a 29 ml/min), las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán (ABC) aumentaron 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente.

Los aumentos correspondientes de los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados. En sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, la inhibición total de la actividad del factor Xa aumentó en factores de 1,5, 1,9 y 2,0 respectivamente, en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP aumentó en factores de 1,3, 2,2 y 2,4, respectivamente. No hay datos en pacientes con un *clearance* de creatinina < 15 ml/min. Debido a la elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que Rivaroxabán sea dializable.

No se recomienda el uso en pacientes con un *clearance* de creatinina < 15 ml/min. Rivaroxabán debe utilizarse con precaución en pacientes con *clearance* de creatinina de 15 a 29 ml/min.

Datos farmacocinéticos en pacientes

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

Datos preclínicos sobre seguridad

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

Los efectos observados en los estudios con dosis repetidas se debieron principalmente a la actividad farmacodinámica incrementada de Rivaroxabán. En ratas se observó un aumento de las concentraciones plasmáticas de IgG e IgA, a niveles de exposición clínicamente relevantes. No se observó ningún efecto sobre la fertilidad en las ratas macho o hembra. Los estudios en animales han demostrado una toxicidad reproductiva relacionada con el modo de acción farmacológica de Rivaroxabán (por ejemplo, complicaciones hemorrágicas). A concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes se observó toxicidad embrio-fetal (pérdida después de la implantación, retraso o adelanto de la osificación, varias manchas hepáticas de color claro) y un aumento de la incidencia de malformaciones frecuentes, así como cambios placentarios. En el estudio pre y post-natal en ratas, se observó una disminución de la viabilidad de las crías a dosis que fueron tóxicas para las madres.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis se adaptará según criterio médico al cuadro clínico del paciente. Como posología de orientación se recomienda:

Prevención del accidente cerebrovascular y de la embolia sistémica

La dosis recomendada es de 1 Comprimido Recubierto de **Drinax R 20** (20 mg de Rivaroxabán) una vez al día, que es también la dosis máxima recomendada.

El tratamiento con **Drinax R 20** debe continuarse a largo plazo siempre que el beneficio de la prevención del accidente cerebrovascular y de la embolia sistémica sea superior al riesgo de hemorragia.

Si se olvida una dosis, el paciente debe tomar inmediatamente **Drinax R 20** y seguir al día siguiente con la dosis de una vez al día recomendada. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP

La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP aguda o de la EP es de 1 Comprimido Recubierto de **Drinax R 15** (15 mg de Rivaroxabán) dos veces al día, durante las tres primeras semanas, seguida de 1 Comprimido Recubierto de **Drinax R 20** (20 mg de Rivaroxabán) una vez al día para el tratamiento continuado, así como para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP.

Se debe considerar una duración corta del tratamiento (por lo menos 3 meses) en los pacientes con TVP o EP provocada por factores mayores de riesgo transitorio (es decir, cirugía mayor o traumatismo recientes). Se debe considerar una duración más prolongada del tratamiento en los pacientes con TVP o EP provocada, no relacionada con factores mayores de riesgo transitorio, TVP o EP no provocada, o antecedentes de TVP o EP recurrente.

Cuando está indicada la prevención extendida de la TVP o EP recurrente (después de finalizar por lo menos 6 meses de tratamiento de la TVP o la EP), la dosis recomendada es de 10 mg de Rivaroxabán una vez al día. Se debe considerar la administración de una dosis de 20 mg de Rivaroxabán una vez al día en los pacientes en los que se considera que el riesgo de TVP o EP recurrente es alto, por ejemplo, los que tienen comorbilidades complicadas, o los que han presentado TVP o EP recurrente con la prevención extendida con 10 mg de Rivaroxabán una vez al día.

La duración del tratamiento y la selección de la dosis deben individualizarse después de una valoración cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver “Advertencias y precauciones”).

	Período	Programa de dosificación de Rivaroxabán	Dosis total diaria
Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrente	Días 1-21	15 mg dos veces al día	30 mg
	Día 22 en adelante	20 mg una vez al día	20 mg
Prevención de TVP y EP recurrente	Después de finalizar al menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP	10 mg una vez al día o 20 mg una vez al día	10 mg o 20 mg

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día (días 1 a 21), éste deberá tomar inmediatamente **Drinax R 15** para garantizar una toma de 30 mg de Rivaroxabán al día. En este caso, se pueden tomar dos comprimidos de 15 mg a la vez y al día siguiente se deberá seguir con la pauta habitual recomendada de 15 mg dos veces al día.

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de una vez al día, deberá tomar inmediatamente **Drinax R 20**, y seguir al día siguiente con la pauta recomendada de una vez al día. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a Drinax R 15 - 20

En el caso de pacientes tratados para la prevención del accidente cerebrovascular y de la embolia sistémica, deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con **Drinax R 15 - 20** cuando el valor de la Razón Internacional Normalizada (RIN) sea $\leq 3,0$.

En el caso de pacientes tratados por TVP, EP y en la prevención de sus recurrencias, deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con **Drinax R 15-20** cuando el valor del RIN sea $\leq 2,5$.

Al cambiar el tratamiento con AVK a **Drinax R 15 - 20**, los valores de RIN del paciente estarán falsamente elevados después de la toma de **Drinax R 15 - 20**. El RIN no es un parámetro válido para medir la actividad anticoagulante de **Drinax R 15 - 20**, por lo que no debe utilizarse.

Cambio de tratamiento con Drinax R 15 - 20 a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Existe la posibilidad de una incorrecta anticoagulación durante la transición de **Drinax R 15 - 20** a AVK. Deberá garantizarse una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe señalarse que **Drinax R 15 - 20** puede contribuir a un aumento del RIN.

En los pacientes que cambien de **Drinax R 15 - 20** a AVK, estos tratamientos deben administrarse simultáneamente hasta que el RIN sea $\geq 2,0$. Durante los dos primeros días del periodo de cambio se utilizará la dosis inicial estándar de AVK, que se ajustará posteriormente en función de los resultados del RIN. Mientras los pacientes están bajo tratamiento con **Drinax R 15 - 20** y AVK, el RIN puede determinarse a partir de las 24 horas que siguen a la dosis de **Drinax R 15 - 20** y siempre antes de la siguiente dosis. Una vez interrumpido el tratamiento con **Drinax R 15 - 20**, el RIN puede determinarse con fiabilidad pasadas 24 horas de la última dosis.

Cambio de tratamiento con anticoagulante parenteral a Drinax R 15 - 20

Los pacientes que están recibiendo un anticoagulante por vía parenteral deben interrumpir el tratamiento anticoagulante por vía parenteral e iniciar el tratamiento con **Drinax R 15 - 20** de 0 a 2 horas antes de la siguiente administración programada del medicamento por vía parenteral (por ejemplo, heparina de bajo peso molecular). En el caso de un anticoagulante parenteral administrado por perfusión continua (por ejemplo, heparina no fraccionada intravenosa) **Drinax R 15 - 20** deberá administrarse en el momento de la suspensión del anticoagulante parenteral.

Cambio de tratamiento con Drinax R 15 - 20 a anticoagulante parenteral

La primera dosis de anticoagulante parenteral debe administrarse en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de **Drinax R 15 - 20**.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Los escasos datos clínicos sobre los pacientes con insuficiencia renal grave (*clearance* de creatinina de 15 a 29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán están aumentadas significativamente. Por lo tanto, Rivaroxabán debe usarse con precaución en estos pacientes. No se recomienda su uso en los pacientes con un *clearance* de creatinina < 15 ml/min. En pacientes con insuficiencia renal moderada (*clearance* de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (*clearance* de creatinina de 15 a 29 ml/min) se recomiendan las siguientes pautas posológicas:

- para la prevención del accidente cerebrovascular y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.
- para el tratamiento de la TVP y de la EP, y la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP: se debe tratar a los pacientes con 15 mg dos veces al día durante las tres primeras semanas. Después, cuando la dosis recomendada es de 20 mg una vez al día, deberá

considerarse una reducción de la dosis de 20 mg una vez al día a 15 mg una vez al día si el riesgo de sangrado valorado en el paciente supera el riesgo de recurrencia de TVP y de EP. La recomendación para el uso de 15 mg se basa en el modelo farmacocinético que no se ha estudiado en este contexto clínico.

Cuando la dosis recomendada es 10 mg una vez al día, no es necesario un ajuste de la dosis a partir de la dosis recomendada.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (*clearance* de creatinina de 50 a 80 ml/min).

Insuficiencia hepática

Rivaroxabán está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y a riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C (ver “Contraindicaciones”; “Farmacocinética”).

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ningún ajuste de dosis.

Peso corporal

No se requiere ajuste de dosis.

Sexo

No se requiere ajuste de dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxabán en niños menores de 18 años. No se dispone de datos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Rivaroxabán en niños menores de 18 años.

Pacientes sometidos a cardioversión

El tratamiento con Rivaroxabán se puede iniciar o continuar en pacientes que requieran cardioversión.

Para una cardioversión guiada por ecocardiografía transesofágica (ETE) 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. En todos los pacientes, se deberá confirmar antes de la cardioversión que el paciente ha tomado Rivaroxabán según lo prescrito. En las decisiones sobre inicio y duración del tratamiento, se tendrán en cuenta las recomendaciones de las guías establecidas para el tratamiento anticoagulante en pacientes sometidos a cardioversión.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) con colocación de stent

Se dispone de experiencia limitada con el uso de una dosis reducida de 15 mg de Rivaroxabán una vez al día (o 10 mg de Rivaroxabán una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada -*clearance* de creatinina de 30 a 49 ml/min-), además de un inhibidor del P2Y₁₂, durante un máximo de 12 meses en pacientes con fibrilación auricular no valvular que requieran anticoagulación oral y se sometan a ICP con colocación de stent.

Modo de administración

Drinax R 15 - 20 se administra por vía oral.

Los comprimidos deben administrarse con alimentos.

Para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, el comprimido de **Drinax R 15 - 20** puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral. Inmediatamente después de la administración del comprimido triturado se debe administrar el alimento.

El comprimido triturado también se puede administrar a través de sonda gástrica una vez se haya confirmado la colocación correcta de la sonda. El comprimido triturado se administra

diluido con una pequeña cantidad de agua a través de la sonda gástrica, procediendo seguidamente a un lavado adicional de la sonda con agua. Inmediatamente después de la administración del comprimido triturado de **Drinax R 15 - 20**, se debe administrar el alimento mediante sonda gástrica.

CONTRAINDICACIONES

Drinax R 15 - 20 está contraindicado en:

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la formulación.
- hemorragia activa clínicamente significativa.
- lesión o enfermedad, si se considera que tiene un riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.
- tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, por ejemplo, heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux), anticoagulantes orales (warfarina, acenocumarol, dabigatran etexilato, apixaban, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.
- hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.
- embarazo y lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Durante todo el período de tratamiento se recomienda un estrecho control clínico del paciente, siguiendo la práctica habitual de anticoagulación.

Riesgo de hemorragia

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

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (por ejemplo, epistaxis, gingival, gastrointestinal, genitourinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían Rivaroxabán a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se explica a continuación, presentan un mayor riesgo de hemorragia. En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y anemia después del inicio del tratamiento.

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

Aunque durante el tratamiento con Rivaroxabán no se necesita una monitorización rutinaria de los parámetros de la coagulación, la determinación de los niveles de Rivaroxabán mediante el ensayo anti-Factor Xa cuantitativo calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en las

que el conocimiento de la exposición a Rivaroxabán pueda ayudar en la toma de decisiones desde el punto de vista clínico, como por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de urgencia.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (*clearance* de creatinina < 30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán podrían estar aumentadas significativamente (en promedio, 1,6 veces), lo que conllevaría un aumento del riesgo de hemorragia. **Drinax R 15 - 20** debe utilizarse con precaución en pacientes con un *clearance* de creatinina de 15 a 29 ml/min. No se recomienda su uso en pacientes con un *clearance* de creatinina < 15 ml/min.

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (*clearance* de creatinina de 30 a 49 ml/min) que reciban concomitantemente otros medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán, **Drinax R 15 - 20** se debe utilizar con precaución.

Interacción con otros medicamentos

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

Debe tenerse cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ácido acetil salicílico (AAS) e inhibidores de la agregación plaquetaria o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRN). Para los pacientes con riesgo de sufrir una enfermedad gastrointestinal ulcerosa, deberá considerarse un tratamiento profiláctico adecuado.

Otros factores de riesgo hemorrágico

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

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

Pacientes con prótesis valvulares

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

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

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

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

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

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

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

Anestesia espinal / epidural o punción lumbar

Cuando se aplica anestesia neuroaxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos acontecimientos puede estar aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o lumbar traumática o repetida. Se debe controlar con frecuencia la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, será necesario un diagnóstico y tratamiento urgentes. Antes de la intervención neuroaxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir medicamentos anticoagulantes para la trombopprofilaxis. No se dispone de experiencia clínica sobre el uso de Rivaroxabán 15 mg en estas situaciones.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado 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 extracción de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante de Rivaroxabán es bajo. Sin embargo, se desconoce el momento exacto en el que se alcanza un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente.

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

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

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

Si es necesario realizar un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, se interrumpirá la administración de Rivaroxabán por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y basándose en el criterio clínico del médico.

Si la intervención no puede retrasarse, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención.

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

Pacientes de edad avanzada

La edad avanzada puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Reacciones dermatológicas

Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por su sigla en idioma inglés) asociados con el uso de Rivaroxabán durante la farmacovigilancia poscomercialización. Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento: la aparición de la reacción ocurre en la mayoría de los casos durante las primeras semanas de tratamiento. Se debe interrumpir el tratamiento con Rivaroxabán a la primera aparición de erupción cutánea grave (por ejemplo, extensa, intensa y/o con ampollas) o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones en las mucosas.

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Inhibidores del CYP3A4 y de la Glicoproteína P (P-gp)

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

Las sustancias activas que inhiben intensamente sólo una de las vías de eliminación de Rivaroxabán, el CYP3A4 o la P-gp, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán en menor grado.

La claritromicina (500 mg dos veces al día), por ejemplo, considerada un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la P-gp, produjo un aumento de 1,5 veces del ABC media de Rivaroxabán y un aumento de 1,4 veces de la C_{máx}. La interacción con claritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.

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

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

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

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

Anticoagulantes

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

Debido al aumento del riesgo de hemorragia, se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante.

AINE e inhibidores de la agregación plaquetaria

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

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

El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró ninguna interacción farmacocinética con Rivaroxabán (15 mg); sin embargo, se observó un aumento del tiempo de sangrado en un subgrupo de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, las concentraciones de P-selectina o los receptores GPIIb / IIIa.

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

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (ISRN)

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

Warfarina

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

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de Rivaroxabán durante el periodo de cambio de tratamiento, puede utilizarse la actividad anti-factor Xa, PiCT y Heptest, ya que la warfarina no afecta a estas pruebas. Al cuarto día tras la última dosis de warfarina, todas las pruebas (incluyendo TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y PTE) reflejaron únicamente el efecto de Rivaroxabán.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de warfarina durante el período de cambio de tratamiento, se puede usar la determinación del RIN en la concentración más baja alcanzada de Rivaroxabán inmediatamente antes de la siguiente dosis (24 horas después de su anterior administración), ya que Rivaroxabán afecta mínimamente a esta prueba en este punto.

No se observó ninguna interacción farmacocinética entre warfarina y Rivaroxabán.

Inductores del CYP3A4

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

Otros tratamientos concomitantes

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

Parámetros de laboratorio

Los parámetros de la coagulación (por ejemplo, TP, TTPa, HepTest) se ven afectados de la forma esperada debido al mecanismo de acción de Rivaroxabán.

Embarazo

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

Las mujeres en edad fértil deben utilizar algún método anticonceptivo eficaz para evitar el embarazo durante el tratamiento con Rivaroxabán.

Lactancia

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

Fertilidad

No se han realizado estudios específicos con Rivaroxabán para evaluar los efectos sobre la fertilidad en humanos. No se observó ningún efecto sobre la fertilidad en un estudio llevado a cabo en ratas macho y hembra.

Pacientes con intolerancia a la lactosa

Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Rivaroxabán puede influir ligeramente en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Se han descrito reacciones adversas como síncope y mareos. Los pacientes que sufran estas reacciones adversas no deben conducir ni utilizar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

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

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

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: anemia (incluyendo respectivos parámetros de laboratorio).

Poco frecuentes: trombocitosis (incluyendo recuento de plaquetas elevadas) (1), trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema, edema alérgico.

Muy raras: reacciones anafilácticas que incluyen shock anafiláctico.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareo, cefalea.

Poco frecuentes: hemorragia cerebral e intracraneal, síncope.

Trastornos oculares

Frecuentes: hemorragia ocular (incluye hemorragia conjuntival).

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: taquicardia.

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipotensión, hematomas.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: epistaxis, hemoptisis.

Muy raras: neumonía eosinofílica.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incluyendo hemorragia rectal), dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, náuseas, constipación (1), diarrea, vómitos (1).

Poco frecuentes: sequedad de boca.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: elevación de transaminasas hepáticas.

Poco frecuentes: insuficiencia hepática, bilirrubina elevada, fosfatasa alcalina sérica aumentada (1), gammaglutamil transpeptidasa elevada (1).

Raras: ictericia, bilirrubina conjugada elevada (con o sin elevación concomitante de alanina aminotransferasa), colestasis, hepatitis (que incluye lesión traumática hepatocelular).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: prurito (incluyendo casos raros de prurito generalizado), exantemas, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea.

Poco frecuentes: urticaria.

Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica, síndrome DRESS.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: dolor en las extremidades (1).

Poco frecuentes: hemartrosis.

Raras: hemorragia muscular.

Frecuencia no conocida: síndrome compartimental secundario a una hemorragia.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: hemorragia del tracto urogenital (incluyendo hematuria y menorragia (2)), insuficiencia renal (incluyendo creatinina y urea elevadas en sangre).

Frecuencia no conocida: insuficiencia renal/insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente para causar hipoperfusión, nefropatía relacionada con anticoagulantes.

Trastornos generales

Frecuentes: fiebre (1), edema periférico, disminución general de la fuerza y energía (incluyendo fatiga y astenia).

Poco frecuentes: sensación de malestar (indisposición) (incluyendo malestar general).

Raros: edema localizado (1).

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: LDH elevada (1), amilasa elevada (1), lipasa elevada (1).

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuentes: hemorragia después de una intervención (incluyendo anemia posoperatoria y hemorragia de la herida), contusión, secreción de la herida (1).

Raras: pseudoaneurisma vascular (3).

(1): observado en la prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

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

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Debido a su mecanismo de acción farmacológica, el uso de Rivaroxabán puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano que puede dar lugar a una anemia poshemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia, la anemia o ambas. En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (por ejemplo, epistaxis, gingival, gastrointestinal, genitourinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían Rivaroxabán a largo plazo con respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un adecuado seguimiento clínico, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en ciertos grupos de pacientes, como por ejemplo, en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante que afecte a la hemostasia. El sangrado menstrual puede ser más intenso y/o prolongarse. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, cefalea o tumefacción inexplicada, disnea o *shock* de causa desconocida. En algunos casos, a consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de isquemia cardíaca, como dolor torácico o angina de pecho.

Se han notificado complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia, como el síndrome compartimental e insuficiencia renal debida a la hipoperfusión o nefropatía relacionada con anticoagulantes. Por lo tanto, se debe tener en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

SOBREDOSIS

Se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 600 mg sin complicaciones hemorrágicas u otras reacciones adversas. Debido a la escasa absorción a dosis supratrapéuticas de 50 mg

de Rivaroxabán o superiores, se espera un efecto techo sin un aumento posterior de la exposición plasmática media.

Se dispone de un agente de reversión específico (andexanet alfa) que antagoniza el efecto farmacodinámico de Rivaroxabán.

Se puede considerar el uso de carbono activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por Rivaroxabán.

Tratamiento de la hemorragia

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

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

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante de Rivaroxabán. La experiencia con ácido tranexámico es limitada y no hay experiencia con ácido aminocaproico y aprotinina en pacientes tratados con Rivaroxabán. No hay una justificación científica sobre la ventaja ni experiencia con el hemostático sistémico desmopresina en pacientes tratados con Rivaroxabán. Debido a su elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que Rivaroxabán sea dializable.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.*

PRESENTACIONES

Drinax R 15: envases que contienen 10, 15, 30, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos color rosa oscuro, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Drinax R 20: envases que contienen 15, 30, 60, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos color rosa oscuro, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **DRINAX R 15 - 20** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Esta especialidad medicinal se encuentra incluida dentro de un Plan de Gestión de Riesgo.

Para información adicional del producto comunicarse con el Servicio de Orientación Integral Bagó al 0800-666-2454 / soibago@bago.com.ar.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 59.591.
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Elaborado en: calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Argentina.



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.



HRYCIUK Nadina Mariana

CUIL 27205366208

PP DRI 15-20 CoR V01

17

IF-2025-104272589-APP/DERM#ANMAT



Ética al servicio de la salud