

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

XAROBAN RIVAROXABAN 15 mg Comprimido Recubiertos

Industria Paraguaya

Venta Bajo Receta

BIOEQUIVALENCIA: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto de 15 mg contiene:

Rivaroxaban

15,00 mg

Excipientes c.s.:

Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Hipromelosa, Lauril sulfato de sodio, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Óxido de hierro rojo (CI 77491,) Macrogol, Dióxido de Titanio.

GRUPO TERAPÉUTICO:

Antitrombótico. Inhibidor directo del factor Xa.

Clasificación ATC: B01AF01.

INDICACIONES

Xaroban está indicado para la prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes adultos con fibrilación auricular (FA) no valvular con uno más factores de riesgo, tales como falla cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular previo o accidente isquémico transitorio.

Página 1 de 34

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°4445/22 para el producto REG. ISP N° F-26642/22.

CL--2300958

Xaroban está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP), y para la prevención de la TVP y el embolismo pulmonar (EP) recurrentes en adultos.

Población pediátrica

XAROBAN está indicado para el tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y la prevención de la recidiva del TEV en niños y adolescentes menores de 18 años con un peso superior a 30 kg después de la iniciación del tratamiento anticoagulante estándar.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción:

Rivaroxaban 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. Rivaroxaban no inhibe la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos sobre las plaquetas.

Efectos farmacodinámicos:

En los seres humanos, la inhibición de la actividad del factor Xa es dosis-dependiente. Rivaroxaban modifica el tiempo de protrombina (TP) de forma dosis-dependiente con una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas (el valor de r es igual a 0,98) si se emplea Neoplastin para el análisis. Otros reactivos proporcionarían unos resultados diferentes. La lectura del TP debe hacerse en segundos, porque el INR sólo se ha calibrado y validado en el caso de los cumarínicos y no puede utilizarse con ningún otro anticoagulante.

En un estudio de reversión de la acción farmacodinámica de rivaroxaban en adultos sanos, se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 UI/kg) de dos tipos diferentes de CCP, un CCP de 3 factores (factores II, IX y X) y un CCP de 4 factores (factores II, VII, IX y X). El CCP de 3 factores redujo los valores medios del TP (Neoplastina) en aproximadamente 1,0 segundos a los 30 minutos, en comparación con reducciones de, aproximadamente, 3,5 segundos

observadas con el CCP de 4 factores. En cambio, el CCP de 3 factores tuvo un efecto global mayor y más rápido en la reversión de los cambios en la generación de trombina endógena que el CCP de 4 factores.

El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) y el HepTest también están prolongados de forma dosis-dependiente; sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico de rivaroxaban.

No es necesario monitorizar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento con rivaroxaban en la práctica clínica. Sin embargo, si está indicado clínicamente, se pueden medir los niveles de rivaroxaban mediante ensayos cuantitativos calibrados para la actividad anti-factor Xa.

FARMACOCINÉTICA

Absorción:

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

La absorción oral de rivaroxaban es casi completa y su biodisponibilidad oral es elevada (80% al 100%) en el caso de la dosis del comprimido de 10 mg, independientemente de las condiciones de ayuno o alimentación. La ingesta de alimentos con rivaroxaban (a la dosis 10 mg) no afecta al AUC ni a la C_{max} . Los comprimidos de 10 mg de rivaroxaban pueden tomarse con o sin alimentos.

Rivaroxaban presenta una farmacocinética lineal hasta, aproximadamente, 15 mg administrados una vez al día. A dosis más altas, rivaroxaban muestra una absorción disminuida, con una reducción de la biodisponibilidad y de la tasa de absorción dosis- dependiente. Este efecto es más marcado en ayunas que después de la ingesta de alimentos.

La variabilidad de la farmacocinética de rivaroxaban es moderada; con una variabilidad interindividual (CV %) entre el 30 y el 40%, excepto el día de la intervención quirúrgica y el siguiente día, cuando la variabilidad de la exposición es alta (70%).

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

La biodisponibilidad (AUC y C_{max}) es comparable para rivaroxaban 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.

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, con un V_{ss} de 50 litros, aproximadamente.

Biotransformación y eliminación:

De la dosis administrada de rivaroxaban, 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.

Rivaroxaban 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 morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida. Rivaroxaban es sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glucoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama).

Rivaroxaban en forma inalterada, es el compuesto más abundante en el plasma humano, sin presencia de metabolitos mayores o metabolitos activos circulantes. Con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 10 l/h,

rivaroxaban puede clasificarse como una sustancia de bajo aclaramiento. Después de la administración por vía intravenosa de una dosis de 1 mg, la semivida 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 rivaroxaban del plasma se produce con una semivida de eliminación de 5 a 9 horas y en personas de edad avanzada, con una semivida de eliminación de 11 a 13 horas.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada:

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

Peso corporal:

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

Insuficiencia hepática:

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

La inhibición de la actividad del factor Xa se incrementó en un factor de 2,6 en los pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con los

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 rivaroxaban, lo que produjo una

relación farmacocinética/farmacodinámica más pronunciada entre la concentración y el TP. Rivaroxaban 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.

Insuficiencia renal:

Se observó un aumento de la exposición a rivaroxaban correlacionado con la disminución de la función renal. En sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50

- 80 mL/min), moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 mL/min) o grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 mL/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban (AUC) aumentaron 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente. Los aumentos correspondientes en 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 un factor 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 aclaramiento de creatinina < 15 mL/min. Debido a la elevada fijación a proteínas plasmáticas, no se espera que rivaroxaban sea dializable. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 mL/min. Rivaroxaban debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 mL/min.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Prevención de ACV en FA:

Método de administración:

Vía oral

Dosis habitual recomendada:

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

En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina (CrCl): <50-30 mL/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

Duración del tratamiento

La terapia debe continuarse mientras que persistan los factores de riesgo para accidente cerebrovascular y embolismo sistémico.

Método y frecuencia de administración

Un comprimido de 20 mg de Xaroban se debe tomar una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl: <50-30 mL/min) un comprimido de 15 mg de Xaroban se debe tomar una vez al día.

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

En pacientes que no pueden tragar comprimidos enteros, se pueden triturar los comprimidos de Xaroban 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 Xaroban de 15 a 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentos.

El comprimido triturado de Xaroban se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda nasogástrica en el estómago se debe confirmar antes de administrar Xaroban. 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 Xaroban de 15 mg o 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentación enteral.

Dosis olvidadas

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

No se debe tomar una dosis doble el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Dosis diaria máxima

La dosis máxima diaria recomendada es de 20 mg.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Xaroban está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía llevando a un riesgo de sangrado clínicamente relevante (ver sección "Contraindicaciones").

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

Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica. No se dispone de datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) (ver sección "Contraindicaciones", "Propiedades farmacocinéticas").

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis si Xaroban se administra en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina (CrCl): ≤ 80 -50 mL/min).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl: <50 -30 mL/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

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

El uso de Xaroban no se recomienda en pacientes con CrCl < 15 mL/min.

Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a Xaroban

El tratamiento con AVK debe interrumpirse y la terapia con Xaroban debe

Página 8 de 34

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°4445/22 para el producto REG. ISP N° F-26642/22.

CL--2300958

iniciarse una vez que el INR es ≤ 3.0 .

Cuando los pacientes cambien de AVK a Xaroban, los valores del INR estarán falsamente elevados después de tomar Xaroban. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de Xaroban y, por tanto, no debe emplearse (ver sección *“Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”*).

Cambio de Xaroban a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de Xaroban a AVK. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que Xaroban puede contribuir a un INR elevado.

En los pacientes que cambian de Xaroban a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea ≥ 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 INR. Mientras que los pacientes están con Xaroban y AVK, el INR no se debe determinar antes de 24 horas

Sexo

No se requiere ajustar la dosis en función del sexo.

Corporal

No se requiere ajustar la dosis en función del peso corporal.

Diferencias étnicas

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

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA TVP Y DEL EP RECURRENTES: POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Tratamiento y prevención de la TVP y del EP recurrentes:

Método de administración:

Vía oral

Dosis habitual recomendada

La dosis recomendada para el tratamiento inicial de TVP y EP agudos es de 15 mg de Xaroban dos veces al día durante las primeras tres semanas, seguidos de 20 mg de Xaroban una vez al día para el tratamiento continuado y la prevención de TVP y EP recurrentes.

Después de la finalización de al menos 6 meses de tratamiento para TVP o EP, se recomienda Xaroban 10 mg una vez al día o Xaroban 20 mg una vez al día con base en una evaluación individual del riesgo de TVP o EP recurrentes en comparación con el riesgo de sangrado.

Tabla 1. Dosis recomendadas

	Periodo de Tiempo	Programa de Dosis	Dosis diaria total
Tratamiento y prevención de TVP o EP recurrentes	Día 1 - 21	15mg dos veces al día	30mg
	Día 22 en adelante	20mg una vez al día	20mg
Prevención de TVP o EP recurrentes	Después de la finalización de al menos 6 meses de tratamiento para TVP o EP	10mg una vez al día o 20 mg una vez al día	10mg o 20mg

Duración del tratamiento

La terapia debe continuarse mientras persista el riesgo de TEV.

Método y frecuencia de administración

Durante las 3 semanas iniciales de tratamiento agudo deben tomarse 15 mg de Xaroban dos veces al día.

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

Después de al menos 6 meses de tratamiento deben tomarse 10 mg de Xaroban una vez al día o 20 mg una vez al día (ver la sección "Propiedades

farmacocinéticas”).

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

Los comprimidos de Xaroban de 10 mg pueden tomarse con o sin alimentos (ver la sección *“Propiedades farmacocinéticas”*).

En pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, es posible triturar los comprimidos de Xaroban 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 Xaroban de 15 mg o 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentos.

El comprimido triturado de Xaroban se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda en el estómago se debe confirmar antes de administrar Xaroban. 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 Xaroban de 15 mg o 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentación entérica (ver la sección *“Propiedades farmacocinéticas”*).

Dosis olvidadas

Es esencial cumplir la pauta posológica indicada.

Si se olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día, el paciente debe tomar Xaroban inmediatamente, para asegurarse de tomar 30 mg de Xaroban al día. En este caso pueden tomarse dos comprimidos de 15 mg a la vez. El paciente debe continuar con la toma regular de 15 mg dos veces al día, como se recomienda, al día siguiente.

Si se olvida una dosis durante la fase de tratamiento de una vez al día, el paciente debe tomar Xaroban inmediatamente, para asegurarse de tomar la dosis diaria recomendada. El paciente debe continuar con la toma regular de dosis una vez al día, como se recomienda, al día siguiente.

Dosis diaria máxima

La dosis diaria máxima recomendada es de 30 mg durante las primeras 3 semanas de tratamiento.

En la fase siguiente de tratamiento, la dosis diaria máxima recomendada es de 20 mg.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Xaroban está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía llevando a un riesgo de sangrado clínicamente relevante (ver sección “Contraindicaciones”).

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con otras enfermedades hepáticas (ver sección “Propiedades farmacocinéticas”).

Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica (ver la sección “Propiedades farmacocinéticas”).

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) (ver sección “Contraindicaciones”, “Propiedades farmacocinéticas”).

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis si Xaroban se administra en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina (CrCl): ≤ 80 a 50 mL/min) o moderada (CrCl: < 50 a 30 mL/min) (ver sección “Propiedades farmacocinéticas”).

Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia renal severa (CrCl: < 30 -15 mL/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban están aumentadas significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto,

Xaroban debe emplearse con precaución en estos pacientes (ver las *secciones “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y “Propiedades farmacocinética”*).

El uso de Xaroban no se recomienda en pacientes con $\text{CrCl} < 15 \text{ mL/min}$ (ver *sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”, “Propiedades farmacocinéticas”*).

Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a Xaroban

El tratamiento con AVK debe interrumpirse y la terapia con Xaroban debe iniciarse una vez que el INR es ≤ 2.5 .

Cuando los pacientes cambien de AVK a Xaroban, los valores del INR estarán falsamente elevados después de tomar Xaroban. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de Xaroban y, por tanto, no debe emplearse (ver *sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”*).

Cambio de Xaroban a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de Xaroban a AVK. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que Xaroban puede contribuir a un INR elevado.

En los pacientes que cambian de Xaroban a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea ≥ 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 INR. Mientras que los pacientes están con Xaroban y AVK, el INR no se debe determinar antes de 24 horas (después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de Xaroban. Después de discontinuar Xaroban, la determinación del INR puede hacerse de manera fiable 24 horas después de la última dosis (ver la *sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”*).

Cambio de anticoagulantes parenterales a Xaroban

Para los pacientes que reciben actualmente un anticoagulante por vía parenteral, empezar Xaroban 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (por ejemplo, HBPM) o en el

momento de la interrupción de un fármaco administrado continuamente por vía parenteral (por ejemplo, heparina no fraccionada por vía intravenosa).

Cambio de Xaroban a anticoagulantes parenterales

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

Niños y adolescentes (desde el nacimiento hasta 16 o 18 años, en función de la ley local)

No se han establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos

No se requiere ajustar la dosis en función de la edad.

Sexo

No se requiere ajustar la dosis en función del sexo.

Peso corporal

No se requiere ajustar la dosis en función del peso corporal.

Diferencias étnicas

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

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA RECIDIVA DEL TEV EN PACIENTES PEDIÁTRICOS: POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Tratamiento y prevención de la recidiva del TEV en pacientes pediátricos:

Método de administración Para uso oral.

Posología

Iniciación del tratamiento con Xaroban en niños y adolescentes.

El tratamiento con Xaroban en niños y adolescentes debe iniciarse después

de al menos 5 días de tratamiento inicial de anticoagulación con heparinas parenterales (ver la *sección “Propiedades farmacodinámicas”*). Xaroban se dosifica en función del peso corporal utilizando la forma farmacéutica más adecuada (ver a continuación).

- Peso corporal de 50 kg o más: se recomienda una dosis diaria única de 20 mg de rivaroxaban. Esta es la dosis máxima diaria.
- Peso corporal de 30 a 50 kg: se recomienda una dosis diaria única de 15 mg de rivaroxaban. Esta es la dosis máxima diaria.
- Para pacientes con un peso corporal inferior a 30 kg, se deben utilizar los gránulos de Xaroban para suspensión oral.

Tabla 2. Pauta posológica de Xaroban ajustado al peso corporal para niños y adolescentes con un peso superior a 30 kg en mg de comprimidos

Forma farmacéutica	Peso corporal (kg)		Esquema [mg]	Dosis diaria total [mg]
	Min	Max		
Comprimidos			1 v/d Una vez al día	
	30	<50	15 mg	15 mg
	≥50		20 mg	20 mg

Se debe monitorear el peso del niño y revisar la dosis regularmente. Esto es para asegurar que se mantenga una dosis terapéutica.

Duración del tratamiento

El tratamiento con Xaroban debe continuar por lo menos durante 3 meses en niños y adolescentes. El tratamiento puede extenderse hasta por 12 meses cuando sea clínicamente necesario. El riesgo-beneficio de la continuación del tratamiento después de tres meses debe evaluarse de forma individual, teniendo en cuenta el riesgo de trombosis recurrente frente al riesgo potencial de hemorragia.

Método y frecuencia de administración

Xaroban comprimido de 15 o 20 mg debe tomarse con los alimentos (ver la *sección “Propiedades farmacocinéticas”*).

Xaroban debe tomarse con un intervalo aproximado de 24 horas.

Cada dosis de Xaroban debe ser seguida inmediatamente por la toma de una porción habitual de líquido.

En caso de que el paciente escupa inmediatamente la dosis o vomite dentro de los 30 minutos siguientes a la recepción de la dosis, se debe administrar una nueva dosis. Sin embargo, si el paciente vomita más de 30 minutos después de la dosis, no debe volver a administrarse la dosis y la siguiente debe tomarse según lo previsto.

El comprimido no debe dividirse en un intento de proporcionar una fracción de la dosis del comprimido.

Cuando se prescriban dosis de Xaroban de 15 mg o 20 mg, éstas podrían suministrarse triturando el comprimido de 15 mg o 20 mg y mezclándolo con agua o alimentos blandos como puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrándose por vía oral (ver la *sección "Propiedades farmacocinéticas"*).

El comprimido de Xaroban triturado se puede administrar a través de una sonda de alimentación nasogástrica o gástrica. El comprimido triturado debe ser administrado en una pequeña cantidad de agua a través de una sonda de alimentación nasogástrica o gástrica. Se debe confirmar la colocación gástrica de la sonda antes de administrar Xaroban. Evite la administración de Xaroban distal al estómago. Después de la administración, la sonda de alimentación debe ser enjuagada con agua. A continuación, se debe proceder inmediatamente a la alimentación nasogástrica o gástrica (ver la *sección "Propiedades farmacocinéticas"*).

Dosis olvidadas

La dosis olvidada debe tomarse lo antes posible después de advertirse, pero sólo en el mismo día. Si esto no es posible, el paciente debe saltarse la dosis y continuar con la siguiente dosis según lo prescrito. El paciente no debe tomar dos dosis para compensar una dosis olvidada.

Al día siguiente, el niño debe continuar con la dosis regular de una vez al día.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

No se dispone de datos clínicos en niños con insuficiencia hepática.

Xaroban está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía llevando a un riesgo de sangrado clínicamente relevante (ver *sección “Contraindicaciones”*).

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con otras enfermedades hepáticas (ver *sección “Propiedades farmacocinéticas”*).

Los datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica (ver la *sección “Propiedades farmacocinéticas”*).

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) (ver *sección “Contraindicaciones”, “Propiedades farmacocinéticas”*).

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis para los niños y adolescentes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular: $50 - < 80 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), basado en datos de adultos y datos limitados de pacientes pediátricos (ver la *sección “Propiedades farmacocinéticas”*).

No se recomienda el uso de Xaroban en niños y adolescentes con insuficiencia renal moderada o grave (tasa de filtración glomerular $< 50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), ya que no se dispone de datos clínicos (ver la *sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”*).

Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a Xaroban

El tratamiento con AVK debe interrumpirse y el tratamiento con Xaroban debe iniciarse una vez que el INR sea < 2.5 .

Al cambiar pacientes de AVK a Xaroban, los valores del INR se elevan falsamente después de la toma de Xaroban. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de Xaroban y, por lo tanto, no se debe utilizar (ver sección *“Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”*).

Cambio de Xaroban a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de Xaroban a AVK. Siempre que se cambie a un tratamiento anticoagulante alternativo, se debe asegurar que la anticoagulación sea continua y adecuada. Cabe señalar que Xaroban puede contribuir a un INR elevado.

Los niños que se cambian de Xaroban a AVK necesitan continuar tomando Xaroban durante 48 horas después de la primera dosis de AVK. Después de 2 días de coadministración se debe obtener un INR antes de la siguiente dosis programada de Xaroban. Se aconseja que la coadministración de Xaroban y AVK continúe hasta que el INR sea ≥ 2.0 . Una vez que se interrumpe Xaroban, las pruebas de INR pueden realizarse de manera confiable 24 horas después de la última dosis (ver la sección *“Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”*).

Cambio de anticoagulantes parenterales a Xaroban

Para los pacientes que reciben actualmente un anticoagulante por vía parenteral, empezar Xaroban 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (por ejemplo, HBPM) o en el momento de la interrupción de un fármaco administrado continuamente por vía parenteral (por ejemplo, heparina no fraccionada por vía intravenosa).

Cambio de Xaroban a anticoagulantes parenterales

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

Sexo

No se requiere ajustar la dosis en función del sexo.

Peso corporal

No se requiere ajustar la dosis en función del peso corporal.

Diferencias étnicas

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

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del producto.
- Hemorragia activa, clínicamente significativa (por ejemplo, sangrado intracraneal, sangrado gastrointestinal).
- Lesión o enfermedad, si se considera que tiene un riesgo significativo de hemorragia mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia, 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, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, 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 a riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos (Child Pugh B y C).
- Embarazo y lactancia.

ADVERTENCIAS

Durante todo el periodo de tratamiento se recomienda una estrecha monitorización clínica del paciente, en línea con la práctica de anticoagulación.

Riesgo de hemorragia:

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

En estudios clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genitourinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) 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 y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado.

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

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

Aunque el tratamiento con rivaroxaban no requiere una monitorización rutinaria de la exposición, la determinación de los niveles de rivaroxaban mediante un ensayo anti-factor Xa cuantitativo calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales, en las que el conocimiento de la exposición a rivaroxaban puede ayudar en la toma de decisiones clínicas, como, por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia.

Otros factores de riesgo hemorrágico:

Al igual que otros agentes antitrombóticos, rivaroxaban 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:

Rivaroxaban no debe utilizarse para trombopprofilaxis 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 rivaroxaban en pacientes con prótesis valvulares cardíacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que rivaroxaban proporciona una anticoagulación adecuada en esta población. No se recomienda el tratamiento con rivaroxaban en estos pacientes.

Pacientes con síndrome antifosfolípido:

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como rivaroxaban en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolípido. 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.

Cirugía de fractura de cadera:

No se ha estudiado rivaroxaban en estudios clínicos intervencionales en pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera para evaluar la eficacia y seguridad.

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

Rivaroxaban 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 rivaroxaban en estas situaciones clínicas.

Anestesia espinal/epidural o punción lumbar:

Cuando se aplica anestesia neuraxial (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 eventos 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 espinal traumática o repetida. Se debe controlar con frecuencia la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, será necesario un diagnóstico y tratamiento urgente. Antes de la intervención neuraxial, 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 rivaroxaban 15 o 20 mg en estas situaciones.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de rivaroxaban y anestesia neuraxial (epidural/espinal) o punción espinal se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxaban. La colocación o extracción de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante de rivaroxaban es bajo. Sin embargo, se desconoce el momento exacto en el que se alcanza un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente.

Para retirar un catéter epidural deben haber transcurrido al menos 18 horas desde la última administración de rivaroxaban. Una vez retirado el catéter, deben transcurrir al menos 6 horas para poder administrar la siguiente dosis de rivaroxaban. Si se produce una punción traumática, la administración de rivaroxaban se deberá retrasar 24 horas.

Reacciones dermatológicas:

Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens- Johnson/Necrolisis Epidérmica Tóxica y síndrome de DRESS, asociadas con el uso de rivaroxaban durante la farmacovigilancia posterior a la comercialización. 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 rivaroxaban a la primera aparición de erupción cutánea grave (p.ej., extensa, intensa y/o con ampollas), o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones en las mucosas.

PRECAUCIONES:***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 rivaroxaban 10 mg, 15 mg y 20 mg, 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 rivaroxaban 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.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban podrían estar aumentadas significativamente (en promedio, 1,6 veces), lo que conllevaría un aumento del riesgo de hemorragia. Rivaroxaban debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 mL/min. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 mL/min.

Rivaroxaban se debe utilizar con precaución en los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 – 49 ml/min) que reciban concomitantemente otros medicamentos que aumenten sus concentraciones plasmáticas.

Pacientes de edad avanzada:

La edad avanzada puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Excipientes:

Rivaroxaban contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES:

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp:

La administración concomitante de rivaroxaban con ketoconazol o ritonavir produce un aumento del AUC medio y de la Cmax media de rivaroxaban, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos, lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de rivaroxaban en los 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 rivaroxaban, el CYP3A4 o la P-gp, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban en menor grado. La claritromicina, por ejemplo, considerada un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la P-gp, produce un aumento del AUC medio y de la Cmax. 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, que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la P-gp, también produce un aumento menor de la AUC y la Cmax medias de rivaroxaban. 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, el efecto de la eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal.

El fluconazol, considerado un inhibidor moderado del CYP3A4, produce un aumento del AUC medio y de la C_{máx} media de rivaroxaban. 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.

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

Anticoagulantes:

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

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

AINEs e inhibidores de la agregación plaquetaria:

No se observó una prolongación del tiempo de sangrado clínicamente relevante después de la administración concomitante de rivaroxaban y 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 administra rivaroxaban en forma concomitante con ácido acetilsalicílico.

El clopidogrel no mostró ninguna interacción farmacocinética con rivaroxaban, sin embargo, se observó un aumento del tiempo de sangrado en

algunos pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, las concentraciones de P-selectina o los receptores GPIIb/IIIa.

Se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico e inhibidores de la agregación plaquetaria. Puede considerarse el uso de un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN):

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 INSR o IRSN debido a su efecto notificado en las plaquetas. Cuando se usaron concomitantemente 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 rivaroxaban o de rivaroxaban a warfarina (RIN de 2,0 a 3,0) aumentan 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) son aditivos.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de rivaroxaban 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) reflejan únicamente el efecto de rivaroxaban.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de warfarina durante el periodo de cambio de tratamiento, se puede usar la determinación del RIN en la Ctrough de rivaroxaban (24 horas después de su anterior

administración), ya que rivaroxaban afecta mínimamente a esta prueba en este punto.

No se observó ninguna interacción farmacocinética entre warfarina y rivaroxaban.

Inductores del CYP3A4:

La administración concomitante de rivaroxaban con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, produce una disminución del AUC medio de rivaroxaban, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de rivaroxaban 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 rivaroxaban. 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 rivaroxaban 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). Rivaroxaban no inhibe ni induce ninguna isoforma mayor del CYP, como el CYP3A4.

No se observó ninguna interacción clínicamente relevante con la toma de alimentos.

Parámetros de laboratorio:

Los parámetros de la coagulación (p. ej., TP, TTPa, HepTest) se ven afectados de la forma esperada debido al mecanismo de acción de rivaroxaban.

EMBARAZO:

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de rivaroxaban 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 rivaroxaban atraviesa la barrera placentaria, su uso está contraindicado durante el embarazo.

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

LACTANCIA

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de rivaroxaban en mujeres en período de lactancia. Los datos en animales indican que rivaroxaban se excreta en la leche materna. Por lo tanto, el uso de rivaroxaban 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 rivaroxaban para evaluar los efectos sobre la fertilidad en humanos. En un estudio sobre la fertilidad en ratas macho y hembra no se observó ningún efecto.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:

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

REACCIONES ADVERSAS

En base a la información disponible y de dominio público, en la Tabla 2, se resumen las frecuencias de las reacciones adversas notificadas en asociación con el uso de rivaroxaban, según la clasificación de 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 ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras: ($\geq 1/10.000$ a $<$

1/1.000); muy raras (< 1/10.000) y no conocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones adversas observadas con el tratamiento y notificadas según información disponible de dominio público.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia (incl. respectivos parámetros de laboratorio).
	Poco frecuentes	Trombocitosis (incl. aumento del recuento de plaquetas) ^A , trombocitopenia.
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico.
	Muy raras	Reacciones anafilácticas que incluyen shock anafiláctico.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos, cefalea.
	Poco frecuentes	Hemorragia cerebral e intracraneal, síncope.
Trastornos oculares	Frecuentes	Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Taquicardia.
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión, hematoma.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis, hemoptisis.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal), dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, náuseas, estreñimiento ^A , diarrea, vómitos ^A
	Poco frecuentes	Sequedad de boca.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Transaminasas elevadas.
	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática, bilirrubina elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada ^A , GGT elevada ^A .
	Raras	Ictericia, bilirrubina conjugada elevada (con o sin elevación concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (que incluye lesión traumática hepatocelular)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado), exantema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea.
	Poco frecuentes	Urticaria.
	Muy raras	Síndrome de Stevens-Johnson/ necrosis epidérmica, síndrome DRESS.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor en las extremidades ^A
	Poco frecuentes	Hemartrosis.
	Raras	Hemorragia muscular.
	No conocida	Síndrome compartimental secundario a una hemorragia.
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia ^B), insuficiencia renal (incl. aumento de creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre) ^A
	No conocida	Insuficiencia renal /insuficiencia renal aguda secundaria a hemorragia con hipoperfusión.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fiebre ^A , edema periférico, disminución general de la fuerza y la energía (incl. fatiga y astenia).
	Poco frecuentes	Sensación de malestar (incl. malestar general).
	Raras	Edema localizado ^A
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Aumento de la LDH ^A , aumento de la lipasa ^A , aumento de la amilasa ^A ,
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Hemorragia después de una intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), contusión, secreción de la herida ^A
	Raras	Pseudoaneurisma vascular ^C

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

B: Observado en el tratamiento de la TVP, EP y prevención de sus recurrencias como muy frecuente en mujeres < 55 años.

C: Observado como poco frecuentes en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo (tras una intervención coronaria percutánea).

Debido a su mecanismo de acción farmacológica, el uso de rivaroxaban puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano que puede dar lugar a una anemia post-hemorrágica. 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.

Con más frecuencia se observaron hemorragias a nivel de mucosas (p. ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genitourinaria) y anemia. Por ello, además de un adecuado seguimiento clínico, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas 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 (ver *Riesgo de hemorragia en ADVERTENCIAS*). 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 o insuficiencia renal debida a la hipoperfusión. Por lo tanto, se debe tener en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

SOBREDOSIFICACIÓN

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 rivaroxaban 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 rivaroxaban.

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

Tratamiento de la hemorragia:

En caso de producirse una complicación hemorrágica en un paciente que recibe tratamiento con rivaroxaban, se deberá retrasar la siguiente administración de rivaroxaban o interrumpir el tratamiento si se considera conveniente.

Rivaroxaban tiene una semivida 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 (concentrado de hematíes 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 rivaroxaban, 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 rivaroxaban. La recomendación se basa también en datos no clínicos limitados. Deberá plantearse la readministración 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 rivaroxaban. La experiencia con ácido tranexámico es limitada y no hay experiencia con ácido aminocaproico y aprotinina en pacientes tratados con rivaroxaban. No hay una justificación científica sobre la ventaja ni experiencia con el hemostático sistémico desmopresina en pacientes tratados con rivaroxaban. Debido a su elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que rivaroxaban sea dializable.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura no mayor de 30° C.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

TODO MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

