

# Rixatyl 15/20

## Rivaroxabán 15/20 mg



Baliarda

Ecuador/Rep. Dominicana/Paraguay: Venta bajo receta

Uruguay: Venta bajo receta profesional  
Industria Argentina

### Comprimidos recubiertos

#### Vía oral

#### FORMULA:

##### Rixatyl 15:

Cada comprimido recubierto contiene:

Rivaroxabán 15 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, croscar-melosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetil-celulosa E15, povidona, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido férrico rojo (Ci 77491), c.s.p. 1 comprimido.

##### Rixatyl 20:

Cada comprimido recubierto contiene:

Rivaroxabán 20 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, croscar-melosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetil-celulosa E15, povidona, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido férrico rojo (Ci 77491), c.s.p. 1 comprimido.

#### ACCION TERAPEUTICA:

Inhibidor directo del factor Xa. (Código ATC: B01AF01)

#### INDICACIONES:

- Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y de la embolia sistémica (ES) en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular en quienes la anticoagulación sea apropiada según sus factores de riesgo (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio previo).

- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia de pulmón (EP) en pacientes adultos y para la prevención de la TVP y de la EP recurrentes.

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS /

##### PROPIEDADES:

##### ACCION FARMACOLOGICA

Rivaroxabán es un inhibidor directo del factor Xa, altamen-

te selectivo, con biodisponibilidad oral. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínsecas y extrínsecas de la cascada de coagulación de la sangre, inhibiendo la formación de trombina y de coágulos sanguíneos. Rivaroxabán no inhibe a la trombina activada (factor II activado) y no se ha demostrado que tenga efectos sobre las plaquetas.

##### FARMACODINAMIA:

Se ha observado inhibición de la actividad del factor Xa dependiente de la dosis. Rivaroxabán afecta el tiempo de protrombina (TP) de manera dependiente de la dosis, con una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas.

No es necesario monitorear los parámetros de la coagulación durante el tratamiento clínico de rutina con rivaroxabán. Sin embargo, de ser necesario, los niveles de rivaroxabán pueden medirse mediante el uso de tests cuantitativos y calibrados anti-factor Xa.

##### FARMACOCINETICA:

**Absorción y biodisponibilidad:** rivaroxabán se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas luego de 2 a 4 horas de la administración por vía oral.

Con dosis de 20 mg se observó una biodisponibilidad de 66% en condiciones de ayuno. Cuando rivaroxabán se administra junto con las comidas, en comparación a la administración en ayunas, se observaron aumentos del ABC promedio y de la C<sub>max</sub>, del 39% y 76% respectivamente; indicando una absorción casi completa y una biodisponibilidad elevada.

La farmacocinética de rivaroxabán es aproximadamente lineal hasta dosis de 15 mg una vez al día. Se demostró una proporcionalidad en la dosis, cuando se administraron dosis de 15 mg y 20 mg de rivaroxabán junto con las comidas. A dosis más altas, rivaroxabán muestra una absorción limitada por la disolución: ante el aumento de dosis, la biodisponibilidad y la tasa de absorción se encuentran disminuidas. Esto es más pronunciado en ayunas que con alimento. Rivaroxabán presenta una variabilidad interindividual de 30-40%.

La absorción de rivaroxabán depende del sitio de liberación del medicamento en el tracto gastrointestinal. Se han reportado disminuciones del 29% y 56% en el ABC y la C<sub>max</sub>, respectivamente, de rivaroxabán (comprimido) en comparación con la liberación de rivaroxabán (granulado) en el intestino delgado proximal. La exposición disminuye aún más si se libera el medicamento en la porción distal del intestino delgado o en el colon ascendente. Por lo tanto, se debe evitar la administración de rivaroxabán distal al estómago ya que puede disminuir la absorción y la exposición al medicamento.

**Distribución:** la unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 92-95% (principalmente a albúmina). El volumen de distribución en el estado estacionario es de aproximadamente 50 litros. **Metabolismo y eliminación:** de la dosis administrada de rivaroxabán, aproximadamente 2/3 sufre degradación metabólica, donde la mitad es eliminada por vía renal y la otra mitad por vía fecal. El 1/3 restante se elimina mediante excreción directa renal como droga inalterada en la orina.

Rivaroxabán se metaboliza principalmente por vía CYP3A4, CYP2J2 y por mecanismos independientes del CYP. El metabolismo se basa principalmente en la degradación oxidativa. En estudios *in vitro* se han observado que rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glicoproteína P) y BCRP (proteína de resistencia al cáncer de mama).

La forma inalterada de rivaroxabán es el compuesto más importante en el plasma humano. Presenta una depuración sistémica de aproximadamente 10 litros/hora. Luego de la administración intravenosa de una dosis de 1 mg de rivaroxabán, la vida media de eliminación es de alrededor de 4,5 horas. Luego de la administración oral, la eliminación de rivaroxabán del plasma ocurre con vidas medias terminales de 5 a 9 horas en individuos jóvenes, y con vidas medias terminales de 11 a 13 horas en pacientes de edad avanzada.

##### Poblaciones especiales:

##### Pacientes de edad avanzada:

debido a la disminución (aparente) de la depuración total y renal, los pacientes de edad avanzada presentan concentraciones plasmáticas mayores y valores medios de ABC, aproximadamente 1,5 veces más altos que los pacientes jóvenes.

**Pacientes pediátricos:** no se ha establecido la seguridad ni la eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

**Insuficiencia hepática:** estudios clínicos en pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) han mostrado cambios menores en las propiedades farmacocinéticas de rivaroxabán (aumento de 1,2 veces el ABC de rivaroxabán), en comparación con el grupo control. En pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), el ABC de rivaroxabán aumentó significativamente en 2,3 veces, en comparación con voluntarios sanos. Asimismo, estos pacientes presentaron una eliminación renal disminuida de rivaroxabán, similar a los pacientes con insuficiencia renal moderada. No hay datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) (véase CONTRAINDICACIONES).

**Insuficiencia renal:** se observó un aumento en la exposición a rivaroxabán inversamente proporcional a la disminución de la función renal. En pacientes con insuficiencia renal leve (Cl<sub>cr</sub> de 80 a 50 ml/min), moderada (Cl<sub>cr</sub> de 49 a 30 ml/min) o severa (Cl<sub>cr</sub> de 29 a 15 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (ABC) aumentaron 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos (véase PRECAUCIONES). No hay datos disponibles de pacientes con clearance de creatinina <15 ml/min.

#### POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

- **Prevención del ACV y de la ES en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular:**

La dosis recomendada es de 20 mg de rivaroxabán, una vez al día. Dosis máxima: 20 mg/día.

Duración del tratamiento: se debe continuar el tratamiento mientras persistan los factores de riesgo para ACV y ES, y siempre que el beneficio de la prevención sobrepase el riesgo de san-

grado.

- **Tratamiento y prevención de la recurrencia de la TVP y de la EP:** La dosis inicial recomendada para el tratamiento de la TVP y de la EP agudas es de 15 mg de rivaroxabán, dos veces al día, durante las primeras 3 semanas de tratamiento, seguido de 20 mg de rivaroxabán, una vez al día para el tratamiento continuo y la prevención de TVP y de EP recurrentes.

Se debe continuar el tratamiento mientras persistan los factores de riesgo para TVP y siempre que el beneficio de la prevención sobrepase el riesgo de sangrado.

Se debe considerar una duración corta del tratamiento (por lo menos 3 meses) en los pacientes con TVP o EP provocadas por factores mayores de riesgo transitorios (es decir, cirugía mayor o traumatismos recientes). Se debe considerar una duración más prolongada del tratamiento en los pacientes con TVP o EP no relacionadas con factores mayores de riesgo transitorios, con TVP o EP no provocada o con antecedentes de TVP o EP recurrentes. Para aquellos casos en que sea necesaria la prevención de TVP o EP recurrentes, luego de haber completado al menos 6 meses de terapia para TVP o EP, la dosis recomendada es de 10 mg, una vez al día. En caso de que el riesgo de TVP o EP recurrentes sea alto o que el paciente haya desarrollado TVP o EP recurrentes durante el tratamiento con la dosis de 10 mg, una vez al día, se deberá considerar una dosis de 20 mg de rivaroxabán, una vez al día.

##### Situaciones posológicas particulares:

**Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a rivaroxabán:** en los pacientes tratados para la prevención de ACV y ES, se debe interrumpir el tratamiento con AVK y se debe iniciar la terapia con rivaroxabán cuando el RIN sea ≤ 3,0. En los pacientes tratados para prevenir las recurrencias de TVP y EP, se debe interrumpir el tratamiento con AVK y se debe iniciar la terapia con rivaroxabán cuando el RIN sea ≤ 2,5. Al cambiar de un AVK a rivaroxabán, los valores del RIN se encontrarán falsamente elevados después de tomar rivaroxabán. Por lo tanto, el RIN no es válido para medir la actividad anticoagulante de rivaroxabán.

**Cambio de rivaroxabán a antagonistas de la vitamina K (AVK):** existe la posibilidad que los pacientes padezcan una anticoagulación inadecuada durante la transición de rivaroxabán a AVK. Se debe garantizar una anticoagulación adecuada y continua durante la transición de rivaroxabán a un anticoagulante alternativo. Se debe observar que rivaroxabán puede contribuir a un RIN elevado.

En los pacientes que cambian el tratamiento de rivaroxabán a AVK, el AVK se debe administrar simultáneamente hasta que el RIN sea ≥ 2,0. Durante los dos primeros días del período de cambio, se debe emplear una dosis inicial estándar de AVK, seguida por dosis de AVK orientadas por la determinación del RIN. Durante el tratamiento combinado de rivaroxabán y AVK, el RIN no se debe determinar antes de 24 horas posteriores a la dosis previa de rivaroxabán pero antes de la próxima dosis de rivaroxabán. Luego de discontinuar el tratamiento de rivaroxabán, la determinación del RIN se puede hacer 24 horas después de la última

dosis.

**Cambio de anticoagulantes parenterales a rivaroxabán:** los pacientes que reciben un anticoagulante por vía parenteral, deben discontinuar la administración parenteral e iniciar el tratamiento con rivaroxabán entre 0 y 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (como heparina de bajo peso molecular), o en el momento que se discontinúa la administración continua de un fármaco parenteral (como heparina no fraccionada intravenosa).

**Cambio de rivaroxabán a anticoagulantes parenterales:** se debe suspender el tratamiento con rivaroxabán y se debe administrar la primera dosis del anticoagulante por vía parenteral en el momento en que hubiera correspondido la siguiente dosis de rivaroxabán. **Cardioversión:** la administración de rivaroxabán se puede iniciar o mantener en los pacientes que podrían requerir de una cardioversión.

Para cardioversión guiada por ecocardiografía transesofágica en pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, el tratamiento con rivaroxabán se debe iniciar al menos 4 horas antes de la cardioversión para asegurar una adecuada anticoagulación.

##### Poblaciones especiales:

##### Pacientes con insuficiencia renal:

- **Prevención del ACV y de la ES en pacientes con fibrilación auricular no valvular:** en pacientes con insuficiencia renal leve no se requiere ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa se recomienda una dosis de 15 mg de rivaroxabán, una vez al día. Los datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal severa son limitados. Por lo tanto, rivaroxabán se debe emplear con precaución en esta población.

- **Tratamiento y prevención de la recurrencia de la TVP y de la EP:** en pacientes con insuficiencia renal leve no se requiere ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa, la dosis recomendada es de 15 mg, dos veces al día durante las primeras tres semanas. Luego, cuando la dosis recomendada es de 20 mg, una vez al día, se debe considerar una reducción en la dosis de rivaroxabán de 20 mg/día a 15 mg/día si el riesgo de sangrado en el paciente supera el riesgo de recurrencia de TVP y EP. Cuando la dosis recomendada es de 10 mg, una vez al día, no se requiere ajuste de dosis. Los datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal severa son limitados. Por lo tanto, rivaroxabán se debe emplear con precaución en esta población.

No se recomienda el uso de rivaroxabán en pacientes con un Cl<sub>cr</sub> < 15 ml/min.

**Pacientes con insuficiencia hepática:** en pacientes con enfermedades hepáticas asociadas a coagulopatías y a riesgos de hemorragia clínicamente significativos, incluyendo pacientes con cirrosis, rivaroxabán está contraindicado.

**Pacientes de edad avanzada:** no se requiere ajuste de la dosis en esta población etaria.

##### Modo de administración

Los comprimidos se deben ingerir junto con las comidas.

En pacientes que no puedan tragar los comprimidos enteros, se puede triturar el comprimido de rivaroxabán y mezclarlo con agua

o algún alimento blando como puré de manzana, inmediatamente antes de su administración por vía oral. La administración de los comprimidos triturados de rivaroxabán de 15 mg y 20 mg debe ir inmediatamente seguida de alimentos.

El comprimido triturado de rivaroxabán se puede administrar también por sonda nasogástrica. Se debe administrar en un volumen pequeño de agua por la sonda nasogástrica, irrigándola posteriormente con agua para su vaciado en el estómago. La administración de los comprimidos triturados de rivaroxabán de 15 mg y 20 mg debe ir inmediatamente seguida de alimentación entérica.

##### Omisión de dosis:

Se aconseja seguir el siguiente esquema:

<b>Prevención del ACV y de la ES</b>	Si el paciente olvida una dosis, debe tomar Rixatyl inmediatamente, y continuar al día siguiente con la pauta recomendada de una vez al día. No debe tomar una dosis doble para compensar la dosis individual perdida.
<b>Tratamiento y prevención de la recurrencia de la TVP y de la EP.</b>	- Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día (días 1 a 21), deberá tomar inmediatamente Rixatyl para garantizar una toma de 30 mg 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 (día 22 en adelante), deberá tomar inmediatamente Rixatyl, 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.

#### CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a rivaroxabán o a cualquiera de los componentes del producto.

- Hemorragia activa clínicamente significativa (como hemorragia intracraneal o gastrointestinal).

- Enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado clínicamente significativo, incluyendo pacientes con cirrosis con insuficiencia hepática moderada y severa.

- Lesión o enfermedad que se considera un factor de riesgo significativo de sangrado mayor (como úlcera gastrointestinal activa o reciente, neoplasias malignas, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, várices esofágicas conocidas o sospechadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas o anomalidades vasculares intraesplénicas o intracerebrales mayores).

- Tratamiento concomitante con otro anticoagulante (como heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, derivados de la heparina), anticoagulantes orales, excepto bajo las circunstancias específicas de un cambio de terapia anticoagulante, o en los casos en que la heparina no fraccionada se administre

en las dosis necesarias para mantener abierto un catéter arterial o venoso central.

- Embarazo.

- Lactancia.

#### ADVERTENCIAS:

1) La decisión de iniciar o no el tratamiento anticoagulante se debe tomar de forma individualizada, a partir de la evaluación del riesgo trombótico y hemorrágico de cada paciente.

2) Debido a que estos fármacos no cuentan, aún, con un antídoto específico que revierta su efecto, se recomienda al personal de salud realizar un seguimiento clínico continuado de los pacientes, evaluando el cumplimiento terapéutico, teniendo en cuenta las situaciones clínicas en las que sea necesario interrumpir o ajustar el tratamiento anticoagulante (como aparición de sangrados y/u otras reacciones adversas, intervenciones quirúrgicas, ajuste de dosis por variación en la función renal, posibles interacciones farmacológicas que pudieran llegar a presentarse, cambio del tipo de anticoagulante, etc.).

3) Advertir a sus pacientes acerca de:

- La importancia de la adherencia a dicho tratamiento, con el fin de evitar posibles complicaciones.

- Signos y síntomas de alarma y cuando sea necesario solicitar la atención de un profesional.

- La necesidad de que informen siempre a otros médicos, enfermeros, dentistas, farmacéuticos o cualquier personal de la salud que se encuentren bajo tratamiento anticoagulante, a la hora de someterse a cualquier cirugía o a un procedimiento invasivo.

- Que durante el tratamiento con anticoagulantes, las inyecciones intramusculares pueden causar hematomas, por lo que deben evitarse. Las inyecciones subcutáneas e intravenosas, por otra parte, no conducen a tales complicaciones.

4) No prescribir anticoagulantes orales concomitantemente con medicamentos que aumenten el riesgo de producir hemorragias, como agentes antiplaquetarios, heparinas, agentes fibrinolíticos y AINEs en uso crónico.

5) Se recomienda utilizar con precaución en condiciones que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración debe interrumpirse en caso de presentar hemorragia.

6) Se recuerda a los profesionales sanitarios la necesidad de notificar las sospechas de reacciones adversas, en particular por tratarse de fármacos de reciente comercialización.

7) La discontinuación temprana de cualquier anticoagulante oral, incluyendo rivaroxabán, en ausencia de una alternativa anticoagulante adecuada, incrementa el riesgo de eventos trombóticos. Si se discontinúa rivaroxabán por un motivo distinto al sangrado patológico o la finalización del tratamiento, se debe considerar la posibilidad de cubrir con otro anticoagulante.

**Riesgo de sangrado:** los pacientes bajo tratamiento con rivaroxabán, al igual que con otros anticoagulantes, deben ser observados cuidadosamente en busca de signos de sangrado.

Si bien el tratamiento con rivaroxabán no requiere un monitoreo rutinario de la exposición al fármaco, medir las concentraciones de rivaroxabán mediante un ensayo cuantitativo antifactor Xa calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales, donde la exposición a rivaroxabán puede servir para tomar decisiones clínicas (como casos de sobredosis o cirugías de emergencia).

Los factores que incrementan el riesgo de sangrado incluyen:

- trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos.

- hipertensión arterial grave no controlada.

- enfermedad gastrointestinal sin ulceración activa que pueda causar complicaciones hemorrágicas (como enfermedad inflamatoria gastrointestinal, esofagitis, gastritis, reflujo gastroesofágico).  
- retinopatía vascular.

- bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar.

**Anestesia epidural o punción espinal:** cuando se aplica anestesia neuroaxial (epidural/espinal) se realiza una punción lumbar en pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas, existe el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que puede provocar una parálisis permanente a largo plazo.

El riesgo de estos incidentes aumenta con el uso postoperatorio de catéteres epidurales permanentes, el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, y debido a punciones epidurales/lumbares a repetición o traumáticas. Por lo tanto, se debe monitorear frecuentemente la presencia de signos y síntomas de trastorno neurológico (como adormecimiento o debilidad en las extremidades inferiores, o disfunción intestinal o vesical).

Para reducir el potencial riesgo de sangrado asociado con el uso concomitante de rivaroxabán y la anestesia neuroaxial o punción espinal/lumbar, se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxabán. La colocación o remoción de un catéter epidural o una punción lumbar se puede realizar con mayor seguridad en el paciente, en el momento en que el efecto anticoagulante de rivaroxabán sea bajo. Sin embargo, el momento exacto en que el efecto anticoagulante alcanza niveles suficientemente bajos en cada paciente no se conoce.

Para la remoción de un catéter epidural, se debe esperar como mínimo 18 horas en pacientes jóvenes y 26 horas en pacientes de edad avanzada, luego de la última administración de rivaroxabán. Luego de la remoción del catéter epidural, se debe esperar 6 horas, como mínimo, para administrar la siguiente dosis de rivaroxabán. Si ocurre una punción traumática en el paciente, la administración de la siguiente dosis de rivaroxabán se debe retrasar por 24 horas.

**Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieren trombólisis o embolectomía pulmonar:** rivaroxabán no debe utilizarse para tromboprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de la válvula aórtica transcáteter. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de rivaroxabán en este grupo de pacientes. Por lo tanto, no se recomienda el uso de rivaroxabán como una alternativa a la heparina no fraccionada en estas situaciones clínicas.

**Pacientes con prótesis cardíacas valvulares:** rivaroxabán no debe

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

**Pacientes con síndrome antifosfolípido:** no se recomienda el uso de rivaroxabán en pacientes con antecedentes de trombosis a quienes se les haya diagnosticado síndrome antifosfolípido. En aquellos pacientes positivos tanto para anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína I y anticoagulante lúpico, el tratamiento con rivaroxabán podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

#### PRECAUCIONES:

**Dosis recomendadas antes y después de cirugías e intervenciones:** si el paciente requiere un procedimiento invasivo o una cirugía, se deberá interrumpir la terapia con rivaroxabán al menos 24 horas antes de la intervención. Si no es posible posponer el procedimiento, se deberá evaluar el riesgo incrementado de sangrado vs la urgencia de la intervención. Se debe reiniciar el tratamiento con rivaroxabán tan pronto como sea posible luego del procedimiento invasivo o la cirugía, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una adecuada hemostasia.

**Reacciones dermatológicas:** se han notificado reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica y síndrome DRESS, asociadas con el uso de rivaroxabán durante la farmacovigilancia postcomercialización. Se ha observado que los pacientes tienen mayor 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 (ya sea extensa, intensa y/o con ampollas) o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones en las mucosas.

**Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinaria:** se han notificado casos de síncope y mareo. Por lo tanto, los pacientes deberán abstenerse de operar maquinarias peligrosas o conducir automóviles hasta que conozcan su susceptibilidad personal al fármaco.

**Insuficiencia renal:** en pacientes con insuficiencia renal que reciban tratamiento concomitante con medicamentos que pueden elevar las concentraciones plasmáticas del rivaroxabán se debe usar con precaución (véase Interacciones medicamentosas).

En pacientes con insuficiencia renal severa ( $Cl_{CR}$  de 29 a 15 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden estar aumentadas significativamente, y resultar en un aumento en el riesgo de sangrado. Por lo tanto, se debe utilizar con precaución en esta población.

**Pacientes de edad avanzada:** esta población etaria puede presentar un incremento en el riesgo de sangrado (véase FARMA-

COCINETICA).

**Pacientes pediátricos:** no se recomienda el uso de rivaroxabán en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

**Embarazo:** no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de rivaroxabán en mujeres embarazadas. Estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva. Debido al potencial de causar toxicidad reproductiva, al riesgo intrínseco de sangrado, y a la evidencia de que rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria, este medicamento se encuentra contraindicado en el embarazo.

**Lactancia:** Se desconoce si esta droga se excreta en la leche humana. Dado que numerosas drogas pasan a la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes, dependiendo de la importancia de rivaroxabán para la madre que amamanta se decidirá respecto a interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento.

**Interacciones medicamentosas:**

Rivaroxabán no induce ni inhibe el CYP3A4 ni ninguna otra isoforma mayor del CYP.

**Inhibidores de CYP3A4 y de glicoproteína P (P-gp):** se ha observado que inhibidores fuertes de sólo una de las vías de eliminación de rivaroxabán, ya sea CYP3A4 o P-gp, provocan un menor aumento en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán y, por lo tanto, el riesgo de hemorragia es menor.

**- Ketoconazol:** la administración concomitante de rivaroxabán con 400 mg/día de ketoconazol (potente inhibidor de CYP3A4 y de P-gp), produjo un aumento de 2,6 veces en el ABC medio en estado estacionario, y de 1,7 veces en la  $C_{max}$  media de rivaroxabán. Esto puede resultar en un riesgo de sangrado mayor. No se recomienda el uso de rivaroxabán en pacientes que reciben tratamiento concomitante con antimicóticos azólicos (como ketoconazol, itraconazol, voriconazol) por vía sistémica.

**- Ritonavir:** la administración concomitante de rivaroxabán con 600 mg dos veces al día de ritonavir (potente inhibidor de CYP3A4 y de P-gp), produjo un aumento de 2,5 veces en el ABC medio y de 1,6 veces en la  $C_{max}$  media de rivaroxabán. Esto puede ocasionar un riesgo de sangrado mayor, por lo que el uso de rivaroxabán no está recomendado en los pacientes que reciben tratamiento concomitante con inhibidores de la proteasa por vía sistémica.

**- Claritromicina:** el uso concomitante de rivaroxabán y 500 mg de claritromicina dos veces al día, (inhibidor fuerte de CYP3A4 e inhibidor moderado de P-gp), ocasionó un aumento de 1,5 veces en el ABC medio de rivaroxabán y de 1,4 veces en la  $C_{max}$ .

**- Eritromicina:** el uso concomitante de rivaroxabán y 500 mg de eritromicina tres veces al día (inhibidor moderado de CYP3A4 y de P-gp), produjo un aumento de 1,3 veces en el ABC y en la  $C_{max}$  medios de rivaroxabán.

En sujetos con insuficiencia renal leve, eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1,8 veces en el ABC y un aumento de 1,6 veces en la  $C_{max}$  medios de rivaroxabán, en comparación con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2,0 veces en el ABC y de 1,6 veces en la  $C_{max}$  medios de rivaroxabán, en comparación con

sujetos con función renal normal sin medicación concomitante.  
**- Fluconazol:** el uso concomitante de rivaroxabán y 400 mg de fluconazol una vez al día (inhibidor moderado de CYP3A4), ocasionó un aumento de 1,4 veces en el ABC y de 1,3 veces en la  $C_{max}$  medios de rivaroxabán.

**- Dronedarona:** debido a que la experiencia clínica de esta coadministración es limitada, se debe evitar la terapia concomitante de rivaroxabán con dronedarona.

**Anticoagulantes:** luego 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 antifactor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, aPTT). Enoxaparina no afectó las propiedades farmacocinéticas de rivaroxabán.

**AINEs y antiagregantes plaquetarios:** no se observó prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado luego de la administración concomitante de 15 mg de rivaroxabán y 500 mg de naproxeno.

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

La coadministración con clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró interacción farmacocinética con 15 mg de rivaroxabán, pero se observó un incremento del tiempo de sangrado en un subgrupo de pacientes, no relacionado con la agregación plaquetaria, la selectina P o los niveles de receptores GPIIb/IIIa.

**Warfarina:** el cambio de warfarina (RIN 2,0 a 3,0) a rivaroxabán (20 mg), o al revés, provoca un aumento aditivo en el tiempo de protrombina/RIN (se pueden observar valores individuales de RIN de hasta 12), los efectos sobre el aPTT, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena.

No se observó interacción farmacocinética entre warfarina y rivaroxabán.

**Inductores de CYP3A4:** la administración concomitante de rivaroxabán con rifampicina, un potente inductor de CYP3A4 y de P-gp, produjo una disminución de aproximadamente el 50% en el ABC medio de rivaroxabán. El uso concomitante de rivaroxabán con otros inductores potentes de CYP3A4 (como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxabán. Por lo tanto, la administración concomitante de rivaroxabán con inductores potentes de CYP3A4 se debería evitar, a menos que el paciente sea monitoreado cuidadosamente en busca de signos y síntomas de trombosis.

**Otras terapias concomitantes:** no se han observado efectos farmacocinéticos o interacciones farmacodinámicas clínicamente significativos en la coadministración de rivaroxabán con midazolam (sustrato del CYP3A4), digoxina (sustrato de la P-gp), atorvastatina (sustrato de CYP3A4 y de P-gp) u omeprazol.

#### REACCIONES ADVERSAS:

Se evaluó la seguridad de rivaroxabán en 11 estudios de fase III,

incluyendo a más de 30.000 pacientes tratados con rivaroxabán. La reacción adversa más comúnmente reportada en pacientes tratados con rivaroxabán fue: sangrado. Las formas de sangrado mayormente reportadas ( $\geq 4\%$ ) fueron: epistaxis (5,9%) y hemorragia del tracto gastrointestinal (4,2%). En total, aproximadamente 67% de los pacientes expuestos a por lo menos una dosis de rivaroxabán reportaron reacciones adversas emergentes del tratamiento. Alrededor del 22% de los pacientes presentaron reacciones adversas consideradas como relacionadas al tratamiento. A continuación, se describen las reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos controlados, con una incidencia  $\geq 1\%$  y superior a placebo:

**Hematológicas:** anemia.

**Neurológicas:** mareo, cefalea.

**Oculares:** hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival). **Gastrointestinales:** hemorragia gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incluyendo hemorragia rectal), dolor abdominal, dolor gastrointestinal, dispepsia, náusea, constipación, diarrea, vómitos.

**Vasculares:** hipotensión, hematoma.

**Respiratorias:** epistaxis, hemoptisis.

**Dermatológicas:** prurito (incluyendo raros casos de prurito generalizado), rash, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea. **Musculosqueléticas:** dolor en las extremidades.

**Urogenitales:** hemorragia del tracto urogenital (incluyendo hematuria y menorragia), insuficiencia renal (incluyendo aumento de creatinina y urea en sangre).

**Otras:** fiebre, edema periférico, cansancio generalizado (incluyendo fatiga y astenia), hemorragia luego de procedimientos quirúrgicos (incluyendo anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), contusión, secreción de la herida.

**Laboratorio:** aumento de las transaminasas en sangre.

Otras reacciones adversas observadas, con menor frecuencia, fueron: trombocitemia (incluyendo recuento elevado de plaquetas), reacción alérgica, dermatitis alérgica, hemorragia cerebral e intracranéal, síncope, taquicardia, sequedad bucal, función hepática anormal, urticaria, hemartrosis, sensación de malestar, y valores aumentados en sangre de bilirrubina, fosfatasa alcalina, LDH, lipasa, amilasa y GGT.

El sangrado menstrual puede intensificarse o prolongarse con el uso de rivaroxabán.

Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse con síntomas como cansancio, palidez, mareo, cefalea, hinchazón, disnea, y shock. En algunos casos, y como consecuencia de anemia, se han observado síntomas de isquemia cardíaca como dolor en el pecho o *angina pectoris*.

También se han reportado complicaciones secundarias a hemorragia severa con el uso de rivaroxabán, como síndrome compartimental y falla renal debido a hipoperfusión.

**Reacciones adversas postcomercialización:** desde la introducción de rivaroxabán en el mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas (que pueden no tener relación causal con la droga debido a que estas reacciones se informaron volun-

tariamente de una población de tamaño incierto): angioedema, edema alérgico, colestasis, hepatitis (incluyendo injuria hepatocelular) y trombocitopenia.

#### SOBREDOSIFICACION:

Se han reportado raros casos de sobredosis de hasta 600 mg de rivaroxabán, sin complicaciones hemorrágicas u otras reacciones adversas. Debido al límite de absorción de rivaroxabán, se espera un efecto techo sin incremento adicional en la concentración plasmática promedio a dosis supratrapéuticas de 50 mg o superiores. No se dispone de un antídoto específico que antagonice el efecto farmacodinámico de rivaroxabán. Se puede considerar el uso de carbón activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por rivaroxabán. Debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas se espera que rivaroxabán no sea dializable.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano (en Uruguay consultar al CIAT - Tel.: 1722 y en Paraguay acudir al Centro Paraguayo de Toxicología. Avda. Gral. Santos y F. R. Moreno, Tel.: 021 204 800).

#### Manejo de hemorragias

Si se presentara una complicación hemorrágica en un paciente bajo tratamiento con rivaroxabán, la próxima administración se debe retrasar o el tratamiento se debe suspender, según sea necesario. Rivaroxabán tiene una vida media de aproximadamente 5-13 horas. El manejo se debe individualizar en función de la gravedad y localización de la hemorragia. Se puede realizar un tratamiento sintomático adecuado según sea necesario, como compresión mecánica para la epistaxis grave, hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, reemplazo de líquidos y soporte hemodinámico, hemoderivados (concentrado de eritrocitos o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o coagulopatía asociada) o plaquetas.

Si la hemorragia no se puede controlar utilizando las medidas anteriormente nombradas, se debe considerar la administración de un agente de reversión pro-coagulante específico, como concentrado de complejo de protrombina (PCC), concentrado del complejo de protrombina activada (APCC) o factor recombinante Vila (r-FVIIa). Sin embargo, actualmente se dispone de experiencia clínica limitada con el uso de estos productos en personas bajo tratamiento con rivaroxabán.

Se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K no afecten la actividad anticoagulante de rivaroxabán.

Se dispone de experiencia clínica limitada con el uso de ácido tranexámico en personas bajo tratamiento con rivaroxabán. No hay experiencia clínica disponible sobre el uso de ácido aminocaproico, aprotinina y desmopresina en personas tratadas con rivaroxabán.

#### PRESENTACION:

**Rixatyl 15:**

*Ecuador/ Rep. Dominicana/ Uruguay:* Envases conteniendo 10, 15, 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

*Paraguay:* Envases conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Y 15 Comprimidos redondos, de color rosa oscuro, codificados en una cara con "Y" y "15".

**Rixatyl 20:**

*Ecuador/ Rep. Dominicana/ Uruguay:* Envases conteniendo 10, 15, 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

*Paraguay:* Envases conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Y 20 Comprimidos redondos, de color rojo, codificados en una cara con "Y" y "20".

#### CONDICIONES DE CONSERVACION:

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

Elaborado por Baliarda S.A. Buenos Aires - Argentina  
Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Producto de uso delicado  
Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica

Ecuador: Importado por Labobrandt S.A.  
Reg. San. N° XXXX  
Rep. Dominicana: Distribuido por Distribuidora Dres Mallén Guerra S.A.

Reg. Sant. N° XXXX  
Paraguay: Importado y distribuido por Bioethic Pharma S.A. Ta-

cuary 221, esq. Eligio Ayala, Asunción, Paraguay.  
Tel: 595 21 492032/4. Regente: Q.F. Andrea J. Paciello Reg. Prof. 4.637.

Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria R.S. N° XXX

Uruguay: Importador y Representante exclusivo Brandt Laboratorios del Uruguay S.A.

Blas Basualdo 3621 - Montevideo.  
Director Técnico: Marisol Fernandez, QF.

N° Registro XXX