

# FRENTE

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 C<sub>max</sub> 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 C<sub>max</sub>. 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 C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 C<sub>rough</sub> 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 (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 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 2:** Reacciones adversas observadas con el tratamiento y notificadas según información disponible de dominio público.

Clasificación de 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) <sup>a</sup> , 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 cardíacos	Poco frecuentes	Taquicardia.
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión, hematoma.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis, hemoptisis.
	Frecuentes	Sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal), dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, náuseas, estreñimiento <sup>a</sup> , diarrea, vómitos <sup>a</sup>
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Sequedad de boca.
	Frecuentes	Transaminasas elevadas.
Trastornos hepato biliares	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática, bilirrubina elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada <sup>a</sup> , GGT elevada <sup>a</sup> .
	Raras	Ictericia, bilirrubina conjugada elevada (con o sin elevación concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (que incluye lesión traumática hepatocelular)
	Frecuentes	Purrito (incl. casos raros de purito generalizado), exantema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea.
	Poco frecuentes	Urticaria.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Síndrome de Stevens-Johnson/ necrolisis epidérmica, síndrome DRESS.
	Frecuentes	Dolor en las extremidades <sup>a</sup>
	Poco frecuentes	Hemartrosis.
	Raras	Hemorragia muscular.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	No conocida	Síndrome compartimental secundario a una hemorragia.
	Frecuentes	Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia <sup>a</sup> ), insuficiencia renal (incl. aumento de creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre) <sup>a</sup>
Trastornos renales y urinarios	No conocida	Insuficiencia renal /insuficiencia renal aguda secundaria a hemorragia con hipoperfusión.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fiebre <sup>a</sup> , 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 <sup>a</sup>
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Aumento de la LDH <sup>a</sup> , aumento de la lipasa <sup>a</sup> , aumento de la amilasa <sup>a</sup> .
	Frecuentes	Hemorragia después de una intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), contusión, secreción de la herida <sup>a</sup>
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 <sup>a</sup>
	Raras	Pseudoaneurisma vascular <sup>c</sup>

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 hematies 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 inhibitor 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 trombina 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 Ó COMUNICARSE CON EL C.I.A.T (CENTRO DE INFORMACIÓN Y ASESORAMIENTO TOXICOLÓGICO), HOSPITAL DE CLINICAS, TEL.: 1722.**

#### CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente a no más de 30°C.

#### PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 10, 15, 20 y 30 comprimidos recubiertos.

**TODO MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

RIVA\_10-15-20\_PROSPER\_EMA\_NOL\_005\_REV 01

Fecha de última revisión: Enero/2022



Producto de FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A.  
Elaborado por FAPASA en Fernando de la Mora, Paraguay.  
Importa y Representa en:  
Uruguay: NOLVER S.A.  
Dr. Leonel Aguirre 1881, Montevideo, Uruguay.  
Ley 15.443 Reg. Lab. N° 364.

# XAROBAN®

## rivaroxaban

10 mg - 15 mg - 20 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Paraguaya

Venta bajo receta profesional

#### FÓRMULA:

**Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:**

Rivaroxaban ..... 10,00 mg

**Excipientes:** Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilmetilcelulosa, Lauril sulfato de sodio, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Óxido de hierro rojo (Ci 77491), Opadry blanco.

**Cada comprimido recubierto de 15 mg contiene:**

Rivaroxaban ..... 15,00 mg

**Excipientes:** Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilmetilcelulosa, Lauril sulfato de sodio, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Óxido de hierro rojo (Ci 77491), Opadry blanco.

**Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:**

Rivaroxaban ..... 20,00 mg

**Excipientes:** Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilmetilcelulosa, Lauril sulfato de sodio, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Óxido de hierro rojo (Ci 77491), Opadry blanco.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antitrombótico. Inhibidor directo del factor Xa.

**Clasificación ATC:** B01AF01.

#### INDICACIONES:

**XAROBAN 10 mg está indicado en:**

- Prevencción del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos.

**XAROBAN 15 mg y 20 mg está indicado en:**

- Prevencción de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio previos.
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP), y para la prevención de la TVP y el EP recurrentes en adultos.

#### 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 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.



3 36845 A000

# DORSO

0007548933



En un estudio de reversión de la acción farmacodinámica de rivaroxaban en adultos sanos, se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 U/ml/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 (Cmax) 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<sub>max</sub>. 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<sub>max</sub>, 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<sub>max</sub>) 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<sub>d</sub> 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

### Posología:

**Prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla:**

La dosis recomendada es de 10 mg de rivaroxaban, tomado una vez al día. La dosis inicial debe tomarse entre 6 y 10 horas después de la intervención quirúrgica, siempre que se haya establecido la hemostasia.

La duración del tratamiento depende del riesgo individual del paciente de presentar tromboembolismo venoso, que es determinado por el tipo de cirugía ortopédica.

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

Si se olvida una dosis, el paciente debe tomar rivaroxaban inmediatamente y seguir al día siguiente con la toma una vez al día, como antes.

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

La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP aguda o de la EP es de 15 mg dos veces al día, durante las tres primeras semanas, seguida de 20 mg una vez al día para el tratamiento continuado así como para la prevención de las recurrencias de

la TVP y de la EP.

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

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

La duración del tratamiento y la selección de la dosis deben individualizarse después de una valoración cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia

**Tabla 1:** Esquema de dosificación de rivaroxaban para tratamiento y prevención de TVP y EP.

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

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

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de una vez al día, deberá tomar inmediatamente rivaroxaban, 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.

#### Prevención del accidente cerebrovascular y de la embolia sistémica:

La dosis recomendada es de 20 mg de rivaroxaban una vez al día, que es también la dosis máxima recomendada.

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

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

**Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a rivaroxaban:** En el caso de pacientes tratados por TVP, EP y en la prevención de sus recurrencias, deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con rivaroxaban cuando el valor del RIN sea ≤ 2,5.

En el caso de pacientes tratados para la prevención del accidente cerebrovascular y de la embolia sistémica, deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con rivaroxaban cuando el valor del RIN (Razón Internacional Normalizada) sea ≤ 3,0. Al cambiar el tratamiento con AVK a rivaroxaban, los valores de RIN del paciente estarán falsamente elevados después de la toma de rivaroxaban. El RIN no es un parámetro válido para medir la actividad anticoagulante de rivaroxaban, por lo que no debe utilizarse.

**Cambio de tratamiento con rivaroxaban a antagonistas de la vitamina K (AVK):** Existe la posibilidad de una incorrecta anticoagulación durante la transición de rivaroxaban a AVK. Debe garantizarse una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe señalarse que rivaroxaban puede contribuir a un aumento del RIN.

En los pacientes que cambien de rivaroxaban a AVK, estos tratamientos deben administrarse simultáneamente hasta que el RIN sea ≥ 2,0. Durante los dos primeros días del periodo de cambio se utilizará la dosis inicial estándar de AVK, que se ajustará posteriormente en función de los resultados del RIN. Mientras los pacientes estén bajo tratamiento con rivaroxaban y AVK, el RIN puede determinarse a partir de las 24 horas

que siguen a la dosis de rivaroxaban y antes de la siguiente dosis. Una vez interrumpido el tratamiento con rivaroxaban, el RIN puede determinarse con fiabilidad pasadas 24 horas de la última dosis.

#### Cambio de tratamiento con anticoagulante parenteral a rivaroxaban:

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

#### Cambio de tratamiento con rivaroxaban a anticoagulante parenteral:

La primera dosis de anticoagulante parenteral debe administrarse en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de rivaroxaban.

#### Poblaciones especiales:

##### Insuficiencia renal:

Los escasos datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban aumentan significativamente. Por lo tanto, rivaroxaban se debe usar con precaución en estos pacientes. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina <15 ml/min.

- Para la prevención del TEV en los pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla, no es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min) o insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min).
- Para el tratamiento de la TVP y de la EP, y la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, no es necesario un ajuste de la dosis a partir de la dosis recomendada en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) se debe tratar a los pacientes con 15 mg dos veces al día durante las tres primeras semanas. Después, cuando la dosis recomendada es de 20 mg una vez al día, se deberá considerar una reducción de la dosis de 20 mg una vez al día a 15 mg una vez al día si el riesgo de sangrado valorado en el paciente supera el riesgo de recurrencia de TVP y de EP. La recomendación para el uso de 15 mg se basa en el modelo farmacocinético que no se ha estudiado en este contexto clínico. Cuando la dosis recomendada es 10 mg una vez al día, no es necesario un ajuste de la dosis a partir de la dosis recomendada. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min).
- Para la prevención del accidente cerebrovascular y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular, en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min).

#### Insuficiencia hepática:

Rivaroxaban está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos (Child Pugh B y C).

#### Pacientes de edad avanzada:

No se requiere ajuste de dosis.

#### Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxaban en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de rivaroxaban en niños menores de 18 años.

#### Forma de administración:

Vía oral.

Rivaroxaban puede tomarse con o sin alimentos para las dosis de 10 mg. En el caso de administrarse 15 o 20 mg los comprimidos deben administrarse con alimentos. Para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, el comprimido de rivaroxaban puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral. Para las dosis de 15 y 20 mg, inmediatamente después de la administración del comprimido triturado se debe administrar el alimento. El comprimido triturado también se puede administrar a través de sonda gástrica una vez que se haya confirmado la colocación correcta de la sonda. El comprimido triturado se

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

## CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del producto.
- Hemorragia activa, clínicamente significativa.
- 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 tromboprolifaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de la válvula aórtica transcathéter (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-glicoproteína 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 tromboprolifaxis. 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