

INFORMACIÓN PARA
PRESCRIBIR AMPLIA

AXOVAR[®]
El **RIVAROXABÁN** de TEVA



VEEVA: AXVR-MX-00010 N. DE AVISO: 2414102002C00410
Reg. No. 281M2023 SSA IV
MATERIAL EXCLUSIVO PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD.
Reporte cualquier sospecha de reacción adversa con el uso de este medicamento al correo safety.mexico@tevamexico.com y/o al teléfono 800 000 TEVA (8382)

teva Portafolio Cardiometabólico

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA:

AXOVAR®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA:

Rivaroxabán

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Forma farmacéutica: Tableta

Fórmula: Cada tableta contiene:

Rivaroxabán 10 mg
Excipiente cpb 1 tableta

Cada tableta contiene:

Rivaroxabán 15 mg
Excipiente cpb 1 tableta

Cada tableta contiene:

Rivaroxabán 20 mg
Excipiente cpb 1 tableta

Cada tableta de 10 mg contiene 13.94 por ciento de lactosa. Cada tableta de 15 mg y 20 mg contiene 28.57 por ciento de lactosa.

4. INDICACION TERAPÉUTICA:

Antitrombótico.

AXOVAR® 10 mg está indicado para la prevención del tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores.

AXOVAR® 15 mg y 20 mg está indicado para la prevención del evento vascular cerebral (EVC) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

AXOVAR® 15 mg y 20 mg está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) y para la prevención de la TVP y EP recurrentes.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:

Farmacodinamia

Grupo fármaco-terapéutico: Agente antitrombótico. Rivaroxabán es un inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo, con biodisponibilidad oral.

La activación del factor X para convertirse en factor Xa (FXa) por medio de las vías intrínseca y extrínseca desempeña una función fundamental en la cascada de la coagulación de la sangre. El FXa convierte directamente la protrombina en trombina por medio del complejo protrombinasa y, en última instancia, esta reacción lleva a la formación de coágulos de fibrina y a la activación de plaquetas por la trombina. Una molécula de FXa puede generar más de 1,000 moléculas de trombina debido a la naturaleza de amplificación de la cascada de la coagulación. Además, la velocidad de reacción del FXa unido a la protrombinasa aumenta en 300,000 veces, en comparación con la del FXa libre que provoca una violenta reacción que genera una gran cantidad de trombina. Los inhibidores selectivos del FXa pueden detener esta reacción exagerada de generación de trombina. En consecuencia, varias pruebas específicas y generales de coagulación son afectadas por rivaroxabán. En seres humanos se ha observado la inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa.

Efectos farmacodinámicos: En humanos se observó una inhibición de la actividad del factor Xa dependiente de la dosis. El tiempo de protrombina (TP) es afectado por rivaroxabán de manera dependiente de la dosis, con una correlación estrecha con las concentraciones plasmáticas (el valor de *r* es igual a 0.98) si se emplea Neoplastin® para el análisis. Otros reactivos proporcionarían resultados diferentes. La lectura del TP debe hacerse en segundos, porque el INR (índice normalizado internacional) sólo se ha calibrado y validado en el caso de los cumarínicos y no puede utilizarse con ningún otro anticoagulante.

En los pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores, los percentiles 5/95 del TP (Neoplastin®), de 2 a 4 horas después de tomar la tableta (es decir, en el momento del efecto máximo), variaron entre 13 y 25 segundos.

En los pacientes que reciben rivaroxabán para el tratamiento de TVP y EP y la prevención de TVP y EP recurrente, los percentiles 5/95 del TP (Neoplastin®), de 2 a 4 horas después de tomar la tableta (es decir, en el momento del efecto máximo), variaron entre 17 y 32 segundos para 20 mg una vez al día, respectivamente.

En los pacientes con fibrilación auricular no valvular que reciben rivaroxabán para la prevención del evento vascular cerebral (EVC) y del embolismo sistémico,



los percentiles 5/95 del TP (Neoplastin) 1 a 4 horas después de tomar la tableta (es decir, en el momento del efecto máximo), variaban entre 14 y 40 segundos en pacientes tratados con 20 mg una vez al día o entre 10 y 50 segundos en pacientes con insuficiencia renal moderada, tratados con 15 mg una vez al día.

El tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa) y el HepTest® son también prolongados, de manera dependiente de la dosis; sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico de rivaroxabán. La actividad anti-factor Xa también es afectada por rivaroxabán; sin embargo, no se dispone de un patrón para la calibración.

No es necesario vigilar los parámetros de coagulación durante el tratamiento con rivaroxabán.

Eficacia clínica y seguridad: El programa clínico de rivaroxabán fue diseñado para demostrar la eficacia de rivaroxabán en la prevención de muerte de origen cardiovascular (CV), el IM o el evento vascular cerebral (EVC) en sujetos con SICA reciente (infarto agudo de miocardio con elevación del ST [IAM SEST], infarto agudo de miocardio sin elevación del ST [IAM EST] o angina inestable [AI]). Se incluyeron pocos pacientes con antecedente de evento vascular cerebral o ataque isquémico transitorio (AIT). Los datos limitados en pacientes con antecedente de evento vascular cerebral o AIT no sustentan que 2.5 mg de rivaroxabán dos veces al día en combinación con AAS o con AAS más clopidogrel/ticlopidina proporcione eficacia adecuada en estos pacientes. En el estudio pivote doble ciego ATLAS ACS 2 TIMI 51, 15,526 pacientes fueron asignados aleatoriamente en proporciones 1:1:1 a uno a tres grupos de tratamiento: rivaroxabán 2.5 mg por vía oral dos veces al día, 5 mg por vía oral dos veces al día o placebo dos veces al día. La mediana de tratamiento fue de 13 meses y la duración total del tratamiento fue de hasta casi 3 años.

Se administró concomitantemente el tratamiento con AAS más tienopiridina a 93.2% de los pacientes y AAS sola a 6.8% de los pacientes. Entre los pacientes que recibieron terapia antiagregante plaquetaria doble, 98.8% recibió clopidogrel, 0.9% recibió ticlopidina y 0.3% recibió prasugrel.

De acuerdo con el objetivo primario, en comparación con placebo, rivaroxabán redujo significativamente la muerte de origen CV, IM o evento vascular cerebral. Con relación al primer objetivo secundario rivaroxabán redujo significativamente la muerte por todas las causas, IM o evento vascular cerebral (ver Tabla 2). Los sujetos con antecedente de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) se beneficiaron sustancialmente del tratamiento con rivaroxabán (ver Tabla 2).

En un análisis adicional se comprobaron diferencias en las tasas de incidencia de trombosis de la endoprótesis vascular (*stent*) en comparación con el placebo en los grupos de 2.5 mg dos veces al día (RR: 0.70, IC 95%: 0.51, 0.97) y 5 mg dos veces al día (RR: 0.70, IC 95%: 0.51, 0.98) (ver Tabla 2).

Las tasas de incidencia del objetivo primario de seguridad (ausencia de eventos hemorrágicos mayores TIMI no relacionados con revascularización aortocoronaria) fueron mayores en pacientes tratados con rivaroxabán que en los pacientes que recibieron el placebo (ver la Tabla 3), así como las tasas de incidencia de eventos hemorrágicos que ponen en riesgo la vida; pero estuvieron equilibrados entre rivaroxabán y el placebo para los componentes de eventos hemorrágicos fatales, hipotensión que requiere tratamiento con agentes inotrópicos intravenosos e intervención quirúrgica por hemorragia persistente.

Los pacientes recibieron la primera dosis de rivaroxabán cuando menos 24 horas y hasta 7 días (media: 4.7 días) después de la hospitalización y tan pronto fue posible tras la estabilización del SICA, incluyendo procedimientos de revascularización, y cuando normalmente se interrumpiría la terapia anticoagulante parenteral.

Tanto el régimen de 2.5 mg dos veces al día como el de 5 mg dos veces al día de rivaroxabán fueron eficaces para reducir la incidencia de eventos CV en presencia de la terapia antiagregante plaquetaria estándar. El régimen de 2.5 mg dos veces al día redujo la mortalidad, además de que se tiene evidencia de que la dosis más baja se acompañó de menores riesgos de hemorragia, por lo que se recomienda usar rivaroxabán en dosis de 2.5 mg para la prevención de eventos CV en los pacientes después de un SICA, en combinación con AAS sola o con AAS más una tienopiridina.

Tabla 1. Resultados de eficacia del estudio de fase III ATLAS TIMI 51.

Población del estudio	Pacientes con síndrome isquémico coronario agudo reciente ^{a)}			
	Rivaroxabán 2.5 mg oral, 2 v/día N = 5114 n (%) Razón de riesgos (IC 95%) valor de P ^{b)}	Rivaroxabán 5 mg oral, 2 v/día N = 5115 n (%) Razón de riesgos (IC 95%) valor de P ^{b)}	Combinado N = 10229 n (%) Razón de riesgos (IC 95%) valor de P ^{b)}	Placebo N = 5113 n (%)
Muerte cardiovascular, IM o evento vascular cerebral*	313 (6.1%) 0.84 (0.72, 0.97) P = 0.020	313 (6.1%) 0.85 (0.73, 0.98) P = 0.028	626 (6.1%) 0.84 (0.74, 0.96) P = 0.008	376 (7.4%)
Muerte por todas las causas, IM o evento vascular cerebral*	320 (6.3%) 0.83 (0.72, 0.97) P = 0.016	321 (6.3%) 0.84 (0.73, 0.98) P = 0.025	641 (6.3%) 0.84 (0.74, 0.95) P = 0.006	386 (7.5%)
Muerte cardiovascular	94 (1.8%) 0.66 (0.51, 0.86) P = 0.002**	132 (2.6%) 0.94 (0.75, 1.20) P = 0.633	226 (2.2%) 0.80 (0.65, 0.99) P = 0.038**	143 (2.8%)
Muerte	103 (2.0%) 0.68 (0.53, 0.87) P = 0.002**	142 (2.8%) 0.95 (0.76, 1.19) P = 0.662	245 (2.4%) 0.81 (0.66, 1.00) P = 0.044**	153 (3.0%)
IM	205 (4.0%) 0.90 (0.75, 1.09) P = 0.270	179 (3.5%) 0.79 (0.65, 0.97) P = 0.020**	384 (3.8%) 0.85 (0.72, 1.00) P = 0.047**	229 (4.5%)
Evento vascular cerebral	46 (0.9%) 1.13 (0.74, 1.73) P = 0.562	54 (1.1%) 1.34 (0.90, 2.02) P = 0.151	100 (1.0%) 1.24 (0.86, 1.78) P = 0.246	41 (0.8%)
Muerte cardiovascular, IM o evento vascular cerebral en un subgrupo de pacientes con antecedente de insuficiencia cardíaca	59/562 (10.5%) 0.58 (0.42, 0.81) P = 0.016**	64/574 (11.1%) 0.61 (0.44, 0.83) P = 0.030**	123/1136 (10.8%) 0.59 (0.45, 0.78) P = 0.006**	96/558 (17.2%)
Trombosis de la endoprótesis vascular (stent) ^{c)}	61 (1.2%) 0.70 (0.51, 0.97) P = 0.033**	61 (1.2%) 0.70 (0.51, 0.98) P = 0.034**	122 (1.2%) 0.70 (0.53, 0.92) P = 0.011**	87 (1.7%)

a) población de intención de tratar (ITT) modificada.

b) vs. placebo; valor p de rango logarítmico.

c) población ITT total.

* estadísticamente superior.

** nominalmente significativo.



Tabla 2. Resultados de seguridad del estudio de fase III ATLAS ACS 2 TIMI 51.

Población del estudio	Pacientes con síndrome isquémico coronario agudo reciente ^{a)}			
	Rivaroxabán 2.5 mg oral, 2 v/día N = 5115 n (%) Razón de riesgos (IC 95%) valor de P ^{b)}	Rivaroxabán 5 mg oral, 2 v/día N = 5110 n (%) Razón de riesgos (IC 95%) valor de P ^{b)}	Combinado N = 10225 n (%) Razón de riesgos (IC 95%) valor de P ^{b)}	Placebo N = 5125 n (%)
Evento hemorrágico mayor TIMI sin revascularización aortocoronaria*	65 (1.3%) 3.46 (2.08, 5.77) P = < 0.001	82 (1.6%) 4.47 (2.71, 7.36) P = < 0.001	147 (1.4%) 3.96 (2.46, 6.38) P = < 0.001	19 (0.4%)
Evento TIMI que pone en riesgo la vida	41 (0.8%)	57 (1.1%)	98 (1.0%)	19 (0.4%)
Evento hemorrágico fatal	6 (0.1%)	15 (0.3%)	21 (0.2%)	9 (0.2%)
Hemorragia intracraneal sintomática	14 (0.3%)	18 (0.4%)	32 (0.3%)	5 (0.1%)
Hipotensión que requiere tratamiento con agentes inotrópicos intravenosos	3 (0.1%)	8 (0.2%)	11 (0.1%)	3 (0.1%)
Intervención quirúrgica por hemorragia persistente	7 (0.1%)	6 (0.1%)	13 (0.1%)	9 (0.2%)
Transfusión de 4 o más unidades de sangre en 48 horas	19 (0.4%)	29 (0.6%)	48 (0.5%)	6 (0.1%)

a) conjunto de análisis de seguridad emergente del tratamiento.

b) vs. placebo; valor de p de rango logarítmico.

* estadísticamente significativo.

Prevención del tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores.

El programa clínico de rivaroxabán se diseñó para demostrar la eficacia de éste para la prevención de los eventos de tromboembolismo venoso (TEV), es decir, la trombosis venosa profunda (TVP), proximal y distal, y la embolia pulmonar (EP) en los pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores. En estudios clínicos de fase III, controlados y aleatorios de tipo doble ciego (programa RECORD), se estudió a más de 9,500 pacientes (7,050 con cirugía de reemplazo total de la cadera y 2,531 con reemplazo total de la rodilla).

El tratamiento con rivaroxabán, a una dosis de 10 mg una vez al día, iniciado no antes de seis horas después de la intervención quirúrgica, se comparó con la enoxaparina, a una dosis de 40 mg una vez al día, iniciado 12 horas antes de la intervención. En los tres estudios de fase III (véase la tabla 1), rivaroxabán redujo significativamente

el TEV total (TVP, EP no fatal o muerte) el TEV mayor (TVP proximal, EP no fatal y muerte relacionada con TEV), de los objetivos primarios y secundarios de eficacia.

Además, en los tres estudios, la incidencia de la TVP y el EP sintomático (TVP sintomática, EP no fatal, muerte relacionada con el TEV) fue más baja en los pacientes tratados con rivaroxabán, en comparación con los pacientes tratados con enoxaparina.

El objetivo primario de seguridad, la hemorragia mayor, mostró tasas comparables en los pacientes tratados con 10 mg de rivaroxabán, en comparación con 40 mg de enoxaparina.

El análisis conjunto de los resultados de los estudios clínicos de fase III corroboró los datos obtenidos en los estudios individuales en cuanto a la reducción de la TVP y el EP total, TEV mayor y TEV sintomático con 10 mg de rivaroxabán, una vez al día, en comparación con 40 mg de enoxaparina, una vez al día.

Tabla 3. Resultados de eficacia y seguridad de los estudios clínicos de fase III.

Población del estudio	RÉCORD 1			RÉCORD 2			RÉCORD 3		
	4,541 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera			2,509 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera			2,531 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de rodilla		
Posología y duración del tratamiento	Rivaroxabán 10 mg c/24 h 35 ± 4 días	Enoxaparina 40 mg c/24 h 35 ± 4 días	p	Rivaroxabán 10 mg c/24 h 35 ± 4 días	Enoxaparina 40 mg c/24 h 12 ± 2 días	p	Rivaroxabán 10 mg c/24 h 12 ± 2 días	Enoxaparina 40 mg c/24 h 12 ± 2 días	p
TEV total	18 (1.1%)	58 (3.7%)	<0.001	17 (2.0%)	81 (9.3%)	< 0.001	79 (9.6%)	166 (18.9%)	<0.001
TEV mayor	4 (0.2%)	33 (2.0%)	<0.001	6 (0.6%)	49 (5.1%)	< 0.001	9 (1.0%)	24 (2.6%)	0.01
TEV sintomático	6 (0.3%)	11 (0.5%)		3 (0.2%)	15 (1.2%)		8 (0.7%)	24 (2.0%)	
Hemorragia mayor	6 (0.3%)	2 (0.1%)		1 (< 0.1%)	1 (< 0.1%)		7 (0.6%)	6 (0.5%)	

Prevención de EVC en FA:

Eficacia clínica y seguridad: El programa clínico de rivaroxabán se diseñó para demostrar la eficacia de rivaroxabán para la prevención de evento vascular cerebral y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular.

En el estudio pivote, doble ciego ROCKET FA se incluyeron 14,264 pacientes que fueron asignados a 20 mg de rivaroxabán una vez al día por vía oral (15 mg una vez al día por vía oral en pacientes con insuficiencia renal moderada [DRC: < 50-30 mL/min] o a warfarina ajustada a un INR meta de 2.5 (intervalo terapéutico 2.0 a 3.0).

La mediana del tiempo en tratamiento fue 19 meses y la duración total del tratamiento fue de hasta 41 meses. Un

34.9% de los pacientes fueron tratados con AAS y 11.4% con antiarrítmicos de clase III, incluyendo amiodarona.

Con respecto a la warfarina, rivaroxabán disminuyó significativamente el objetivo primario combinado de evento vascular cerebral y embolismo sistémico fuera del SNC. Adicionalmente, los objetivos secundarios principales (combinación de evento vascular cerebral, embolismo sistémico fuera del SNC y muerte vascular y combinación de evento vascular cerebral, embolismo sistémico fuera del SNC, IM y muerte vascular) también disminuyeron significativamente (véase la Tabla 2). Las tasas de incidencia del criterio principal de seguridad (eventos de sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante) fueron similares en ambos grupos de tratamiento (véase la Tabla 3).

Tabla 4. Resultados de eficacia del estudio fase III ROCKET FA.

Población del estudio	Pacientes con fibrilación auricular no valvular ^{a)}		
	rivaroxabán 20 mg, vía oral al día (15 mg, vía oral al día en pacientes con DRC: < 50-30 mL/min) N = 7061 Tasa de eventos (100 pac-año)	Warfarina ajustada a INR meta de 2.5 (intervalo terapéutico 2.0 a 3.0) N = 7082 Tasa de eventos (100 pac-año)	Índice de riesgo (IC de 95%) valor de p
Evento vascular cerebral y embolismo sistémico fuera del SNC*	189 (1.70)	243 (2.15)	0.79 (0.65-0.95) 0.015
Evento vascular cerebral, embolismo sistémico fuera del SNC y muerte vascular*	346 (3.11)	410 (3.63)	0.86 (0.74-0.99) 0.034
Evento vascular cerebral, embolismo sistémico fuera del SNC, muerte vascular e IM*	433 (3.91)	519 (4.62)	0.85 (0.74-0.96) 0.010



Tabla 4. Resultados de eficacia del estudio fase III ROCKET FA.

Población del estudio	Pacientes con fibrilación auricular no valvular ^{a)}		
	rivaroxabán 20 mg, vía oral al día (15 mg, vía oral al día en pacientes con DRC: < 50-30 mL/min) N = 7061 Tasa de eventos (100 pac-año)	Warfarina ajustada a INR meta de 2.5 (intervalo terapéutico 2.0 a 3.0) N = 7082 Tasa de eventos (100 pac-año)	Índice de riesgo (IC de 95%) valor de p
Evento vascular cerebral	184 (1.65)	221 (1.96)	0.85 (0.70-1.03) 0.092
Embolismo sistémico fuera del SNC**	5 (0.04)	22 (0.19)	0.23 (0.09-0.61) 0.003

a) población de seguridad, en tratamiento.

* estadísticamente superior.

** nominalmente significativo.

Tabla 5. Resultados de seguridad del estudio fase III ROCKET FA.

Población del estudio	Pacientes con fibrilación auricular no valvular ^{a)}		
	rivaroxabán 20 mg, vía oral al día (15 mg, vía oral al día en pacientes con DRC: < 50-30 mL/min) N = 7111 Tasa de eventos (100 pac-año)	Warfarina ajustada a INR diana de 2.5 (intervalo terapéutico 2.0 a 3.0) N = 7125 Tasa de eventos (100 pac-año)	Índice de riesgo (IC de 95%) valor de p
Eventos de hemorragia mayor y no mayor clínicamente relevante	1,475 (14.91)	1,449 (14.52)	1.03 (0.96-1.11) 0.442
Eventos hemorrágicos mayores	395 (3.60)	386 (3.45)	1.04 (0.90-1.20) 0.576
Muerte**	27 (0.24)	55 (0.48)	0.50 (0.31-0.79) 0.003
Sangrado de órganos críticos**	91 (0.82)	133 (1.18)	0.69 (0.53-0.91) 0.007
Hemorragia intracraneal**	55 (0.49)	84 (0.74)	0.67 (0.47-0.93) 0.019
Disminución de la hemoglobina**	305 (2.77)	254 (2.26)	1.22 (1.03-1.44) 0.019
Transfusión de 2 o más unidades de paquete globular o de sangre total**	183 (1.65)	149 (1.32)	1.25 (1.01-1.55) 0.044
Eventos de hemorragia no mayor clínicamente relevante	1185 (11.80)	1151 (11.37)	1.04 (0.96-1.13) 0.345

a) población de seguridad, en tratamiento.

** Nominalmente significativo.

Tratamiento de la TVP y el EP:

Eficacia clínica y seguridad: El programa clínico de rivaroxabán se diseñó para demostrar la eficacia de rivaroxabán sobre el tratamiento inicial y continuo de TVP y EP agudos y la prevención de TVP recurrente y EP.

Se estudiaron más de 9,400 pacientes en tres estudios clínicos controlados y aleatorios de fase III (Einstein DVT, Einstein EP y Einstein Extensión) y además se hizo un análisis predefinido de los estudios combinados Einstein TVP y Einstein EP (véase la Tabla 6). La duración global del tratamiento combinado en todos los estudios fue de hasta 21 meses.

En EINSTEIN DVT se estudiaron 3449 pacientes con TVP aguda para el tratamiento de TVP y la prevención de TVP recurrente y EP. La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses, dependiendo de la valoración clínica del investigador. Para las 3 semanas iniciales de tratamiento de la TVP aguda se administraron 15 mg de rivaroxabán dos veces al día, que fueron seguidos por 20 mg de rivaroxabán una vez al día.

En EINSTEIN PE se estudiaron 4832 pacientes con EP agudo para el tratamiento del EP y la prevención de TEV recurrente (definido como TVP o EP). La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses según el criterio clínico del investigador.

Para el tratamiento inicial del EP agudo, se administraron 15 mg de rivaroxabán dos veces al día durante tres semanas. Esto fue seguido de 20 mg de rivaroxabán una vez al día.

Tanto en el estudio EINSTEIN DVT como en el Einstein PE, el régimen de tratamiento comparador consistió en enoxaparina administrada durante al menos 5 días, en combinación con un tratamiento con antagonistas de la vitamina K hasta que el TP/INR estuviera dentro del intervalo terapéutico (≥ 2.0). El tratamiento se continuó con un antagonista de la vitamina K en dosis ajustadas para mantener los valores de TP/INR dentro del intervalo terapéutico de 2.0 a 3.0.

En EINSTEIN EXTENSIÓN se estudiaron 1,197 pacientes con TVP o EP para la prevención de TVP y EP recurrente. La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses, dependiendo de la valoración clínica del investigador. Se comparó rivaroxabán 20 mg una vez al día con placebo.

Los tres estudios EINSTEIN en fase III utilizaron los mismos objetivos primarios y secundarios preespecificados de evaluación de eficacia. El objetivo primario de eficacia fue el TEV sintomático recurrente, definido como la combinación de TVP recurrente o EP fatal o no fatal. El objetivo secundario de eficacia se definió como la combinación de TVP recurrente, EP no fatal y la mortalidad por todas las causas.

En el estudio de EINSTEIN DVT (véase la Tabla 4) se demostró que rivaroxabán no era inferior a enoxaparina/AVK para la variable principal. El NCB (beneficio clínico neto, por sus siglas en inglés) preespecificado (objetivo primario de eficacia más eventos hemorrágicos mayores) se reportó con un HR de 0.67 [IC de 95% = 0.47-0.95], valor nominal de $p = 0.027$) a favor de rivaroxabán.

Las tasas de incidencia para el objetivo primario de seguridad (eventos hemorrágicos mayores o no mayores clínicamente relevantes), así como el objetivo secundario de seguridad (eventos hemorrágicos mayores), fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

En el estudio EINSTEIN PE (véase la Tabla 5) se demostró que rivaroxabán no era inferior a enoxaparina/AVK para el criterio primario de evaluación de eficacia ($p = 0.0026$) (prueba de no inferioridad); índice de riesgo: 1.12 (0.75-1.68).

El NCB preespecificado (criterio primario de evaluación de eficacia más eventos hemorrágicos mayores) se reportó con un HR de 0.85 [CI del 95% = 0.63-1.14], valor nominal de $p = 0.275$).

Se realizó un análisis predefinido combinado de los resultados de los estudios EINSTEIN DVT y PE (véase la Tabla 6).

En el estudio EINSTEIN EXTENSIÓN (véase la Tabla 7), rivaroxabán fue superior al placebo en los objetivos primarios y secundarios de eficacia. Para el objetivo primario de seguridad (eventos hemorrágicos mayores) hubo una tasa de incidencia numéricamente mayor, no significativa, para los pacientes tratados con rivaroxabán 20 mg una vez al día, en comparación con el placebo.

En el objetivo secundario de seguridad (eventos hemorrágicos mayores o no mayores clínicamente relevantes) presentó tasas mayores para los pacientes tratados con rivaroxabán 20 mg una vez al día, en comparación con el placebo.



Tabla 6. Resultados de eficacia y seguridad del estudio Fase III EINSTEIN DVT.

Población del estudio	3,449 pacientes con trombosis venosa profunda aguda sintomática	
Posología y duración del tratamiento	rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas seguidos de 20 mg una vez al día 3, 6 o 12 meses N = 1,731	Enoxaparina durante 5 días seguida de AVK 3, 6 o 12 meses N = 1,718
TEV sintomático recurrente*	36 (2.1%)	51 (3.0%)
EP sintomático recurrente	20 (1.2%)	18 (1.0%)
TVP sintomática recurrente	14 (0.8%)	28 (1.6%)
EP y TVP sintomáticas	1 (0.1%)	0
EP fatal/muerte donde no puede excluirse EP	4 (0.2%)	6 (0.3%)
Eventos hemorrágicos mayores	14 (0.8%)	20 (1.2%)

* p: < 0.001 (no inferioridad), 0.076 (superioridad).
HR: 0.68 (0.44-1.04).

Tabla 7: Resultados de eficacia y seguridad del estudio Fase III EINSTEIN PE.

Población del estudio	4,832 pacientes con embolismo pulmonar sintomático agudo	
Posología y duración del tratamiento	rivaroxabán 15 mg dos veces por día durante 3 semanas seguidos de 20 mg una vez al día 3, 6 ó 12 meses N = 2419	Enoxaparina durante 5 días seguida de AVK 3, 6 ó 12 meses N = 2413
TEV sintomático recurrente*	50 (2.1%)	44 (1.8%)
EP sintomático recurrente	23 (1.0%)	20 (0.8%)
TVP sintomática recurrente	18 (0.7%)	17 (0.7%)
EP y TVP sintomáticos	0	2 (< 0.1%)
EP fatal/muerte donde no puede excluirse EP	11 (0.5%)	7 (0.3%)
Eventos hemorrágicos mayores	26 (1.1%)	52 (2.2%)

*p: < 0.0026 (no inferioridad).
HR: 1.12 (0.75-1.68).

Tabla 8: Resultados de eficacia y seguridad de los estudios combinados EINSTEIN de fase III EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE.

Población del estudio	8,281 pacientes con trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar agudo sintomático	
Posología y duración del tratamiento	rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas seguido por 20 mg una vez al día durante 3, 6 o 12 meses N = 4150	Enoxaparina durante 5 días seguida por AVK, 3, 6 o 12 meses. N = 4131
TEV sintomático recurrente*	86 (2.1%)	95 (2.3%)
EP sintomático recurrente	43 (1.0%)	38 (0.9%)

Tabla 8: Resultados de eficacia y seguridad de los estudios combinados EINSTEIN de fase III EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE.

Población del estudio	8,281 pacientes con trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar agudo sintomático	
Posología y duración del tratamiento	rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas seguido por 20 mg una vez al día durante 3, 6 o 12 meses N = 4150	Enoxaparina durante 5 días seguida por AVK, 3, 6 o 12 meses. N = 4131
TVP sintomática recurrente	32 (0.8%)	45 (1.1%)
EP y TVP sintomáticos	1 (< 0.1%)	2 (< 0.1%)
EP fatal/muerte donde no puede excluirse EP	15 (0.4%)	13 (0.3%)
Eventos hemorrágicos mayores	40 (1.0%)	72 (1.7%)

Tabla 9. Resultados de eficacia y seguridad del estudio Fase III EINSTEIN EXTENSIÓN.

Población del estudio	1,197 pacientes continuaron el tratamiento y la prevención de tromboembolismo venoso recurrente	
Posología y duración del tratamiento	rivaroxabán 20 mg una vez al día 6 ó 12 meses N = 602	Placebo 6 ó 12 meses N = 594
TEV sintomático recurrente*	8 (1.3%)	42 (7.1%)
EP sintomático recurrente	2 (0.3%)	13 (2.2%)
TVP sintomática recurrente	5 (0.8%)	31 (5.2%)
EP fatal/muerte donde no puede excluirse EP	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Eventos hemorrágicos mayores	4 (0.7%)	0 (0.0%)

*p: < 0.001 (superioridad).
HR: 0.19 (0.09-0.39).

Poblaciones especiales de pacientes:

Diferencias étnicas (véase Farmacocinética). Personas de edad avanzada/género del paciente (véase Farmacocinética). Categorías de pesos diferentes (véase Farmacocinética). Insuficiencia hepática (véase Farmacocinética). Insuficiencia renal (véase Farmacocinética).

Farmacocinética:

Absorción y biodisponibilidad: rivaroxabán se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (C_{max}) de dos a cuatro horas después de tomar la tableta.

La absorción oral de rivaroxabán es casi completa y la biodisponibilidad oral es alta (80-100%) para la dosis de la tableta de 2.5 y de 10 mg, con independencia de

las condiciones de ayuno/alimento. La administración de la tableta de 10 mg de rivaroxabán con alimentos (comida rica en calorías y grasas) no mostró ningún efecto significativo, no afecta el ABC ni la C_{max} de rivaroxabán a la dosis de 10 mg. Las tabletas de 10 mg de rivaroxabán pueden tomarse con o sin alimentos (véase Dosis y vía de administración).

Para la tableta de 20 mg en condiciones de ayuno y por el grado reducido de absorción, se determinó una biodisponibilidad oral de 66%. Cuando las tabletas de rivaroxabán de 20 mg se toman con alimentos se observaron aumentos del ABC promedio de 39%, en comparación con la toma de tabletas en ayunas, lo que indica absorción casi completa y biodisponibilidad oral alta. Rivaroxabán 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos (véase Dosis y vía de administración).



En condiciones de alimentación, las tabletas de rivaroxabán de 10, 15 y 20 mg demostraron proporcionalidad de la dosis.

La variabilidad de las propiedades farmacocinéticas de rivaroxabán es moderada; tiene una variabilidad interindividual (CV%) entre 30% y 40%.

Distribución: En los seres humanos, la unión a las proteínas plasmáticas es alta, de aproximadamente 92% al 95%, y la albúmina sérica es el principal componente de unión. El volumen de distribución es moderado, el V_{ss} es de aproximadamente 50 litros.

Metabolismo y eliminación: rivaroxabán se elimina mediante degradación metabólica (aproximadamente 2/3 de la dosis administrada) siendo la mitad eliminado renalmente y la otra mitad se elimina por vía fecal. El otro 1/3 de la dosis administrada se elimina por excreción directa renal como principio activo inalterado en la orina, principalmente por secreción renal activa.

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

Rivaroxabán en su forma inalterada es el compuesto más importante del plasma humano, y no hay presencia de metabolitos circulantes mayores o activos. Con una depuración sistémica de aproximadamente 10 L/h, rivaroxabán puede clasificarse como fármaco de baja depuración. La eliminación de rivaroxabán del plasma se produjo con vidas medias de 5 a 9 horas en personas jóvenes, y de 11 a 13 horas en personas de edad avanzada.

Género/personas de edad avanzada (más de 65 años): Los pacientes de edad avanzada presentaron concentraciones plasmáticas más altas que los pacientes más jóvenes, y los valores del ABC media fueron aproximadamente 1.5 veces más altos, principalmente debido a la disminución (aparente) de la depuración total y renal (véase Dosis y vía de administración).

No hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas entre los pacientes varones y las mujeres (véase Dosis y vía de administración).

Categorías de pesos diferentes: Los extremos en el peso corporal (< 50 kg en comparación con > 120 kg) sólo tuvieron un efecto pequeño en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (menos de 25%) (véase Dosis y vía de administración).

Niños y adolescentes: No se han establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años (véase Dosis y vía de administración).

Diferencias interétnicas: No se observaron diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre los pacientes de raza blanca, afro-americana, latina, japonesa o china, en cuanto a las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas (véase Dosis y vía de administración).

Insuficiencia hepática: Se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de rivaroxabán en sujetos categorizados según la clasificación de Child Pugh, un procedimiento estándar en el desarrollo clínico.

El objetivo original de la clasificación de Child Pugh es evaluar el pronóstico de la hepatopatía crónica, principalmente la cirrosis.

En los pacientes a los que se pretende administrar anticoagulantes, el aspecto crítico de la insuficiencia hepática es la síntesis reducida de factores de la coagulación normal en el hígado.

Debido a que este aspecto es reflejado sólo por una de las cinco determinaciones clínicas/bioquímicas que constituyen el sistema de clasificación de Child Pugh, el riesgo de hemorragia en pacientes no puede correlacionarse claramente con este esquema de clasificación. Por tanto, la decisión de tratar a pacientes con un anticoagulante debe tomarse independientemente de la clasificación de Child Pugh.

AXOVAR® está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con coagulopatía que predispone a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia.

Los pacientes con cirrosis y con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A) sólo presentaron cambios menores en las propiedades farmacocinéticas de rivaroxabán (aumento de 1.2 veces del ABC de rivaroxabán en promedio), lo que es casi comparable a su grupo testigo equiparado sano. No se observó ninguna diferencia de importancia en las propiedades farmacodinámicas entre estos grupos.

En los pacientes con cirrosis y con insuficiencia hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el ABC promedio de rivaroxabán aumentó significativamente en 2.3 veces, en comparación con los voluntarios sanos, debido a una depuración significativamente alterada del fármaco, lo que indica enfermedad hepática significativa. El ABC libre aumentó 2.6 veces. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática severa.

La inhibición de la actividad del factor Xa fue mayor en un factor de 2.6 en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP era superior, en un factor de 2.1. La prueba de coagulación global, TP, evalúa la vía extrínseca (factores de la coagulación VII, X, V, II, I), los cuales se sintetizan en el hígado. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada eran más sensibles a rivaroxabán, dando lugar a una relación PK/PD más pronunciada entre la concentración y el TP.

No se dispone de datos en cuanto a los pacientes Child Pugh C (véase Dosis y vía de administración y Contraindicaciones).

Insuficiencia renal: Hubo un aumento de la exposición de rivaroxabán, que se correlacionó de manera inversa con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones de la depuración de creatinina.

En las personas con insuficiencia renal leve (Depuración renal de creatinina ≤ 80 a 50 mL/min), moderada (Depuración renal de creatinina < 50 a 30 mL/min) o severa (Depuración renal de creatinina $< 30-15$ mL/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (ABC) estuvieron aumentadas 1.4, 1.5 y 1.6 veces, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos (véase Dosis y vía de administración y Precauciones generales).

Los aumentos correspondientes de los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados (véase Dosis y vía de administración y Precauciones generales).

En las personas con insuficiencia renal leve, moderada o severa, la inhibición total de la actividad del factor Xa aumentó en un factor de 1.5; en la insuficiencia renal moderada, en un factor de 1.9, y en la insuficiencia renal severa, de 2.0, en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP aumentó, respectivamente, en factores de 1.3, 2.2 y 2.4.

No existen datos de pacientes con depuración renal de creatinina < 15 mL/min.

No se recomienda el uso en pacientes con depuración renal de creatinina < 15 mL/min. AXOVAR® se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa y depuración de creatinina de $< 30-15$ mL/min (véase Dosis y vía de administración y Precauciones generales).

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

Administración concomitante de inhibidores potentes del CYP 3A4: En un ensayo de fase I, la administración concomitante de rivaroxabán con el inductor potente del CYP 3A4 y de la P gp rifampicina produjo una disminución de aproximadamente el 50% del ABC media de rivaroxabán, con disminuciones paralelas de los efectos farmacodinámicos (véase Interacciones medicamentosas y de otro género).

En un ensayo de fase IIb, se estudió la PK/PD de un régimen de dosis adaptado con rivaroxabán (30 mg dos veces al día en las primeras 3 semanas de tratamiento, seguidos de 20 mg dos veces al día) en 19 pacientes tratados para la TVP o el EP que recibían tratamiento concomitante con un inductor potente del CYP 3A4 y de la P gp (rifampicina o fenitoína). El régimen de dosis adaptado en estos pacientes derivó en una exposición y farmacodinámica similar en comparación con pacientes tratados por TVP (15 mg dos veces al día en las primeras 3 semanas de tratamiento, seguidos de 20 mg una vez al día) sin la administración concomitante de un inductor potente del CYP 3A4.

6. CONTRAINDICACIONES

AXOVAR® está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a rivaroxabán o a cualquier excipiente de la tableta.

AXOVAR® está contraindicado en los pacientes con hemorragia activa, clínicamente significativa (p. ej., hemorragia intracraneal, hemorragia digestiva).

AXOVAR® está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática significativa que se asocie a coagulopatía que lleve a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de AXOVAR® en las mujeres embarazadas. Los datos en animales demuestran que rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria.



Por lo tanto, el uso de AXOVAR® está contraindicado durante el embarazo (véase Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia, Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de AXOVAR® en las mujeres en periodo de lactancia. Los datos en animales indican que rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, AXOVAR® sólo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna (véase Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia, Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

7. PRECAUCIONES GENERALES

Pacientes con válvulas protésicas: La seguridad y eficacia de rivaroxabán no se ha estudiado en pacientes con válvulas protésicas cardíacas; por tanto, no hay datos que apoyen que AXOVAR® 20 mg (15 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave) proporciona anticoagulación adecuada en esta población de pacientes.

Medicación concomitante: AXOVAR® no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol) o inhibidores de proteasa del VIH (p. ej., Ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de CYP 3A4 y Gp-P. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente significativo (en promedio 2.6 veces), lo que puede ocasionar aumento en el riesgo de hemorragia. Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A4, tiene menos efecto sobre la exposición a rivaroxabán y puede coadministrarse (véase Interacciones medicamentosas y de otro género).

Tratamiento de la TVP y el EP:

Insuficiencia renal: rivaroxabán se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración renal de creatinina < 50-30 mL/min) que reciben administración concomitante de medicamentos que aumentan las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (véase Interacciones medicamentosas y de otro género).

Tratamiento del EVC en FA, TVP y EP:

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

Debido a datos clínicos limitados, rivaroxabán debe usarse con precaución en pacientes con DRC <30-15 mL/min.

No existen datos clínicos disponibles de pacientes con insuficiencia renal severa (DRC < 15 mL/min). Por tanto, no se recomienda el uso de rivaroxabán en estos pacientes (véase Dosis y vía de administración, Farmacodinamia).

Los pacientes con insuficiencia renal severa o con riesgo de hemorragia y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de proteasa del VIH se deben monitorear cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones de hemorragia después de iniciar el tratamiento. Esto puede realizarse mediante exámenes físicos regulares, observación estrecha del drenaje de la herida quirúrgica y determinaciones periódicas de hemoglobina.

Pacientes con antecedente de evento vascular cerebral o ataques isquémicos transitorios (AIT): rivaroxabán 2.5 mg dos veces al día se debe evitar en pacientes con SICA que tengan antecedente de evento vascular cerebral o AIT. Se han estudiado pocos pacientes con SICA y antecedente de evento vascular cerebral o AIT, por lo que se dispone de pocos datos de eficacia.

Cirugía de fractura de cadera: rivaroxabán no se ha estudiado en estudios clínicos en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera.

Riesgo de hemorragia: rivaroxabán, al igual que otros medicamentos que actúan sobre la cascada de coagulación, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un aumento del riesgo de hemorragia, por ejemplo:

- Trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos.
- Hipertensión arterial grave y no controlada.
- Enfermedad ácido péptica activa.
- Ulceraciones gastrointestinales recientes.
- Retinopatía vascular.
- Hemorragia intracraneal o intracerebral reciente.

- Anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas.
- Intervención quirúrgica cerebral, vertebral u oftalmológica reciente.
- Bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar.

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

Después de un síndrome isquémico coronario agudo, los pacientes en tratamiento con rivaroxabán y AAS o rivaroxabán y AAS más clopidogrel/ticlopidina solamente deberían recibir tratamiento crónico concomitante con AINE'S si el beneficio compensa el riesgo de hemorragia.

Puede considerarse un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes que presenten riesgo de sufrir enfermedad ulcerosa gastrointestinal (véase Interacciones medicamentosas y de otro género).

Cualquier descenso inexplicado de la hemoglobina o de la presión arterial deberá llevar a una búsqueda de la localización de la hemorragia.

Anestesia neuraxial (epidural/medular): Cuando se aplica anestesia neuraxial (epidural/medular) o se realiza una punción lumbar en los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas, se tiene el riesgo de presentar un hematoma epidural o medular, que puede causar parálisis a largo plazo.

El riesgo de estos incidentes aumenta incluso por el uso de catéteres epidurales permanentes o por el uso concomitante de fármacos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o lumbar traumática o repetida.

Se debe vigilar con frecuencia en los pacientes la presencia de signos y síntomas de trastorno neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de las extremidades inferiores, o disfunción intestinal o vesical). Si se observan deficiencias neurológicas, son necesarios el diagnóstico y tratamiento urgentes.

El médico deberá tener en cuenta el posible beneficio frente al riesgo de intervención neuraxial en los pacientes

con tratamiento anticoagulante o que van a recibir anticoagulantes para la tromboprofilaxis.

Un catéter epidural no deberá retirarse antes de 18 horas después de la última administración de rivaroxabán. Rivaroxabán deberá administrarse, como mínimo, seis horas después del retiro del catéter.

Si se produce una punción traumática, la administración de rivaroxabán deberá retrasarse 24 horas.

Cirugía e intervenciones: Si se requiere un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, rivaroxabán debe interrumpirse al menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y con base a la valoración clínica del médico.

Si un paciente va a ser sometido a cirugía electiva y no se desea el efecto antiagregante plaquetario, se deberá interrumpir la administración de inhibidores de la agregación plaquetaria según las instrucciones de la información de prescripción del fabricante.

Si no se puede posponer el procedimiento, se debe evaluar el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención.

Rivaroxabán debe reiniciarse lo antes posible, después del procedimiento invasivo o de la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la situación clínica y se haya establecido una hemostasia adecuada (véase Farmacocinética/Metabolismo y eliminación).

Mujeres en edad fértil: rivaroxabán deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas eficaces.

Prolongación del intervalo QTc: No se ha observado un efecto de prolongación del intervalo QTc con rivaroxabán.

Información sobre los excipientes: Dado que este medicamento contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios y poco frecuentes de intolerancia a la lactosa o a la galactosa (por ejemplo, deficiencia de Lapp lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa) no deberían tomar rivaroxabán (véase Forma farmacéutica y formulación).

Alteración en la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria: Se han notificado síncope y mareo y pueden afectar la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria (véase Reacciones secundarias



y adversas). Los pacientes que experimenten estas reacciones adversas no deben conducir vehículos ni utilizar maquinaria.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo: No se ha establecido la seguridad y eficacia de AXOVAR® en mujeres embarazadas.

En ratas y conejos, rivaroxabán demostró una toxicidad materna pronunciada, con alteraciones placentarias relacionadas con su modo de acción farmacológico (p. ej., complicaciones hemorrágicas) que ocasiona toxicidad en la reproducción (véase Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad). No se ha identificado ningún potencial teratogéno primario.

Debido al riesgo intrínseco de hemorragia y a la evidencia de que rivaroxabán atraviesa la placenta, AXOVAR® está contraindicado en el embarazo (véase Contraindicaciones, Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

Lactancia: No se ha establecido la seguridad y eficacia de AXOVAR® en las mujeres en periodo de lactancia.

En las ratas, rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, AXOVAR® sólo puede administrarse después de interrumpir la lactancia materna (véase Contraindicaciones, Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad: Se ha evaluado la seguridad de rivaroxabán en cuatro estudios de fase III, con 6,097 pacientes expuestos a 10 mg de rivaroxabán sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores (reemplazo total de la cadera o reemplazo total de la rodilla) en 3,997 pacientes médicamente enfermos y hospitalizados, tratados durante un periodo de hasta 39 días, y en tres estudios de fase III de tratamiento de la TEV con 4,556 pacientes expuestos a 15 mg de rivaroxabán dos veces al día durante 3 semanas seguidos de 20 mg una vez al día o expuestos a 20 mg una vez al día, tratados durante un periodo de hasta 21 meses.

Más aún, se obtuvieron la seguridad de rivaroxabán en 7,750 pacientes con fibrilación auricular no valvular procedentes de dos estudios clínicos de fase III, así como en 10,225 pacientes con SICA con al menos una dosis de 2.5 mg (dos veces al día) ó 5 mg (dos veces al día) de rivaroxabán además de ASA o ASA más clopidogrel o ticlopidina.

En total, se notificaron eventos adversos emergentes del tratamiento en aproximadamente el 67% de los pacientes expuestos al menos a una dosis de rivaroxabán. Aproximadamente el 22% de los pacientes experimentaron eventos adversos que se consideraron relacionados con el tratamiento, según se evaluó por los investigadores. En pacientes tratados con 10 mg de rivaroxabán, sometidos a cirugía de reemplazo de rodilla o cadera y en pacientes médicamente enfermos y hospitalizados, se presentaron eventos hemorrágicos en aproximadamente el 6.8% de los pacientes y anemia en aproximadamente el 5.9% y 2.1% de los pacientes, respectivamente.

En pacientes tratados con 15 mg dos veces al día de rivaroxabán, seguidos de 20 mg una vez al día, para el tratamiento de TVP o EP, o con 20 mg una vez al día para la prevención de TVP recurrente y EP, se presentaron eventos hemorrágicos en aproximadamente el 27.8% de los pacientes y anemia en aproximadamente el 2.2% de los pacientes. En los pacientes tratados para la prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico se comunicó hemorragia de cualquier tipo o gravedad, con una tasa de eventos de 28 por 100 pacientes/año, y anemia con una tasa de eventos de 2.5 por 100 pacientes/año. En pacientes tratados para la prevención de muerte de origen cardiovascular y de infarto de miocardio después de un síndrome isquémico coronario agudo (SICA), se informó hemorragia de cualquier tipo o gravedad con una tasa de eventos de 22 por 100 pacientes/año. La anemia se informó con una tasa de eventos de 1.4 por 100 pacientes/año.

Debido al modo de acción farmacológico, rivaroxabán puede asociarse a un aumento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta de cualquier tejido y órgano, que puede producir anemia post-hemorrágica. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en algunos grupos de pacientes, p. ej., pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia (véase Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Los signos, síntomas y gravedad (incluso desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la magnitud de la hemorragia y/o anemia (véase Manifestaciones y manejo de la sobredosificación e ingesta accidental).

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

Se han notificado de rivaroxabán complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia grave, como síndrome

compartamental e insuficiencia renal por hipoperfusión. Por lo tanto, al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado, deberá plantearse la posibilidad de una hemorragia.

Lista tabulada de eventos adversos: Las frecuencias de los EA reportados con rivaroxabán se resumen en la tabla siguiente. Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$).

Tabla 10. Todos los eventos adversos al fármaco, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios en fase III (RÉCORD 1-4 combinados, ROCKET AF, J-ROCKET: MAGELLAN, ATLAS y EINSTEIN [TVP/EP/Extensión]).

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (incl. parámetros de laboratorio respectivos)	Trombocitosis (incl. aumento del recuento de plaquetas) ^A	
Trastornos cardiacos		Taquicardia	
Trastornos oculares	Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)		
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gingival Hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal) Dolores gastrointestinales y abdominales Dispepsia Náuseas Estreñimiento ^A Diarrea Vómitos ^A	Sequedad de boca	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre ^A Edema periférico Disminución general de energía y fuerza (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar	Edema localizado ^A .
Trastornos hepatobiliares		Función hepática anómala	Ictericia.
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica Dermatitis alérgica	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones tras procedimientos terapéuticos	Hemorragia después de la intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida) Contusión	Secreción por la herida ^A	Pseudoaneurisma vascular ^C .
Exploraciones complementarias	Aumento de las transaminasas	Aumento de la bilirrubina Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre ^A Aumento de la LDH ^A Aumento de la lipasa ^A Aumento de la amilasa ^A Aumento de la GGT ^A	Aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento concomitante de la ALT).



Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos músculo-esqueléticos, óseos y del tejido conectivo	Dolor en las extremidades ^A	Hemartrosis	
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefalea	Hemorragia cerebral e intracraneal Síncope	
Trastornos renales y urinarios	Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia ^B) Insuficiencia renal (incl. aumento de la creatinina en la sangre, aumento de la urea en la sangre) ^A		
Trastornos del tracto respiratorio	Epistaxis Hemoptisis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito (incl. casos poco frecuentes de prurito generalizado) Exantema Equimosis Hemorragia cutánea y subcutánea	Urticaria	
Trastornos vasculares	Hipotensión Hematoma		

^A observado después de cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores.

^B observado en el tratamiento de TEV como muy frecuente en mujeres < 55 años.

^C observado como poco frecuente en la terapia preventiva de SICA (después de una intervención percutánea).

< La representación de los términos EA se basa en MedDRA, versión 14.1 >.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

Interacciones farmacocinéticas: rivaroxabán se depura principalmente por medio del metabolismo hepático, mediado por el citocromo P450 (CYP 3A4, CYP 2J2), y la excreción renal del fármaco no modificado, en que intervienen los sistemas transportadores de Glucoproteína P (Gp-P) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (Bcrp).

Inhibición del CYP: rivaroxabán no inhibe el CYP 3A4 ni ninguna otra isoforma mayor del CYP.

Inducción del CYP: rivaroxabán no induce el CYP 3A4 ni ninguna otra isoforma mayor del CYP.

Efectos sobre rivaroxabán: El uso concomitante de rivaroxabán con inhibidores potentes del CYP 3A4 y de la Gp-P puede llevar a una disminución de la depuración hepática y renal y, por lo tanto, puede aumentar significativamente la exposición sistémica.

La administración concomitante de rivaroxabán con ketoconazol, un antimicótico azólico, (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la Gp-P, produjo un aumento de 2.6 veces del ABC media de rivaroxabán, en estado de equilibrio, y un aumento 1.7 veces de la C_{máx} media de rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.

La administración concomitante de rivaroxabán con ritonavir, un inhibidor de la proteasa del VIH (600 mg cada 12 horas), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la Gp-P, produjo un aumento de 2.5 veces el ABC media de rivaroxabán y un aumento de 1.6 veces de la C_{máx} media de rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.

Por lo tanto, rivaroxabán debe utilizarse con precaución en los pacientes que reciben tratamiento concomitante, por vía sistémica con antimicóticos azólicos o inhibidores de proteasa del VIH (véase Precauciones generales).

Otros principios activos que inhiben potentemente sólo una de las vías de eliminación de rivaroxabán, el CYP 3A4 o la Gp-P, son de esperar que aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán en menor extensión.

La claritromicina (500 mg dos veces al día), considerada como inhibidora potente del CYP 3A4 e inhibidora moderada de la Gp P, ocasionó un aumento 1.5 veces la ABC media de rivaroxabán y un aumento 1.4 veces la $C_{máx}$. Este aumento, próximo a la magnitud de la variabilidad normal del ABC y la $C_{máx}$, se considera no relevante clínicamente.

La eritromicina (500 mg cada 8 horas), que inhibe moderadamente el CYP 3A4 y la Gp-P, produjo un aumento de 1.3 veces el ABC y la $C_{máx}$ medias de rivaroxabán. Este aumento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la $C_{máx}$ y se considera clínicamente no relevante.

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado como inhibidor moderado del CYP 3A4, ocasionó un aumento 1.4 veces del ABC media de rivaroxabán y un aumento 1.3 veces de la $C_{máx}$ media. Este aumento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la $C_{máx}$ y se considera clínicamente no relevante.

La administración concomitante de rivaroxabán con rifampicina, un potente inductor de CYP 3A4 y de la Gp-P, produjo una disminución aproximada de 50% del ABC media de rivaroxabán, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos (véase Farmacocinética).

El uso concomitante de rivaroxabán con otros inductores potentes del CYP 3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxabán. Los inductores potentes del CYP3A4 deben coadministrarse con precaución.

Se deben usar con cautela los inductores potentes del CYP 3A4 en pacientes tratados con 2.5 mg de rivaroxabán dos veces al día.

La disminución de las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán se considera clínicamente no importante.

Interacciones farmacodinámicas: Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con rivaroxabán (dosis única de 10 mg), se

observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TPTa).

La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de rivaroxabán (véase Precauciones generales).

Clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, y después, dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró ninguna interacción farmacocinética, pero se observó un aumento pertinente de los tiempos de sangrado en un subgrupo de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, ni las concentraciones de P-selectina ni de los receptores GPIIb/IIIa (véase Precauciones generales).

No se ha observado ninguna prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de rivaroxabán y 500 mg de naproxeno. No obstante, puede haber personas con una respuesta farmacodinámica más pronunciada (véase Precauciones generales).

El cambio de los pacientes de warfarina (INR 2.0 a 3.0) a rivaroxabán (20 mg) o de rivaroxabán (20 mg) a warfarina (INR 2.0 a 3.0) aumentó el tiempo de protrombina/INR (Neoplastin) más que aditivamente (pueden observarse valores individuales de INR de hasta 12), mientras que fueron aditivos los efectos sobre TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena.

Si se desea analizar los efectos farmacodinámicos de rivaroxabán durante el periodo de conversión, puede utilizarse la actividad anti-factor Xa, el PiCT y HepTest, pues estas pruebas no se afectaron por la warfarina. A partir del día 4 en adelante, después de interrumpir la warfarina, todas las pruebas (incluyendo el TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y el PET) reflejaron sólo el efecto de rivaroxabán (véase Dosis y vía de administración).

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

No se observó interacción farmacocinética entre la warfarina y rivaroxabán.



Alimentos y productos lácteos: rivaroxabán de 10 mg puede tomarse con o sin alimentos (véase Farmacocinética). Las tabletas de rivaroxabán de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos (véase Farmacocinética).

Dado que este medicamento contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios y poco frecuentes de intolerancia a la lactosa o a la galactosa (por ejemplo, deficiencia de Lapp lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa) no deberían tomar rivaroxabán.

Ausencia demostrada de interacciones: No hubo interacciones farmacocinéticas mutuas entre el rivaroxabán y el midazolam (sustrato del CYP 3A4), la digoxina (sustrato de la glucoproteína P) ni la atorvastatina (sustrato del CYP 3A4 y la P-gp).

La administración concomitante del inhibidor de la bomba de protones omeprazol, del antagonista de los receptores H₂ ranitidina, del antiácido hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio, naproxeno, clopidogrel o enoxaparina no afectó la biodisponibilidad ni la farmacocinética de rivaroxabán.

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

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO:

Las pruebas de los parámetros de la coagulación (TP, TPTa, Hep Test®) se afectan de la manera esperada por el modo de acción de rivaroxabán.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

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

No se observó ninguna toxicidad específica de órganos con rivaroxabán hasta la dosis más alta estudiada.

Farmacología de seguridad: Las funciones cardiovasculares, respiratorias y del SNC no se afectaron. No se observó ningún potencial pro-arritmogénico.

No se observó ningún efecto clínicamente relevante sobre la motilidad gastrointestinal, la función hepática, la función renal ni la glucemia.

Toxicidad con dosis agudas y repetidas: rivaroxabán mostró una toxicidad aguda baja en ratas y ratones.

Rivaroxabán se examinó en estudios con dosis repetidas, hasta seis meses, en ratas, y hasta 12 meses, en perros. A partir del modo de acción farmacológico, no se pudo establecer un nivel sin efecto observable (NOEL, por sus siglas en inglés), debido a los efectos sobre el tiempo de coagulación. Todos los resultados adversos, salvo una ligera reducción del aumento del peso en ratas y perros, pudieron estar relacionados con un efecto farmacológico exagerado del compuesto. En perros, a exposiciones de dosis muy altas, se observaron hemorragias espontáneas graves. Los niveles sin efecto adverso observables (NOAEL, por sus siglas en inglés) después de la exposición crónica son 12.5 mg/kg en ratas, y 5 mg/kg en perros.

Carcinogénesis: Se estudió rivaroxabán a dosis de hasta 60 mg/kg/día, alcanzando niveles de exposición similares a los humanos (ratones) o de hasta 3.6 veces mayores (ratas) que en los humanos. Rivaroxabán no mostró potencial carcinogénico en ratas y ratones.

Toxicidad reproductiva: Se examinó rivaroxabán en estudios de toxicidad del desarrollo, a niveles de exposición de hasta 14 veces (en la rata), y de hasta 33 veces (en el conejo) superiores a la exposición terapéutica en los seres humanos. El perfil toxicológico se caracteriza principalmente por toxicidad materna debido a efectos farmacodinámicos exagerados. Hasta la dosis más alta examinada, no se identificó ningún potencial teratógeno principal (véase Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia).

La radiactividad relacionada con rivaroxabán marcado con [C¹⁴] penetró la barrera placentaria en ratas. En ninguno de los órganos y tejidos fetales, la exposición, en cuanto a las concentraciones máximas o ABC, sobrepasó la exposición en la sangre materna. La exposición promedio en los fetos, basada en el ABC (0-24), alcanzó aproximadamente 20% de la exposición en la sangre materna. Las glándulas mamarias tuvieron un ABC aproximadamente equivalente

a la de la sangre, lo que indica la secreción de radiactividad hacia la leche (véase Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia).

Rivaroxabán no mostró ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina, hasta 200 mg/kg (véase Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia).

Lactancia: rivaroxabán marcado con [C¹⁴] se administró por vía oral a ratas Wistar en periodo de lactancia (8^o a 10^o días después del parto) como dosis única, por vía oral, de 3 mg/kg de peso corporal.

La radiactividad relacionada con rivaroxabán marcado con [C¹⁴] se secretó por la leche de ratas en periodo de lactancia, sólo en menor grado, con relación a la dosis administrada: la cantidad estimada de radiactividad excretada por la leche fue del 2.12% de la dosis materna, en las 32 horas siguientes a la administración (véase Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia).

Genotoxicidad: No se observó genotoxicidad en una prueba de mutación génica en bacterias (prueba de Ames), una prueba *in vitro* de aberraciones cromosómicas, ni en la prueba de micronúcleos *in vivo*.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Vía oral.

Dosis habitual recomendada:

AXOVAR® 10 mg: La dosis recomendada para la prevención de tromboembolismo venoso en la cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores es de un comprimido de 10 mg, una vez al día.

Duración del tratamiento: Se recomienda administrar el tratamiento al menos por 24 meses. Después del SICA, los pacientes continúan en riesgo alto de eventos cardiovasculares, por lo que podrían beneficiarse del tratamiento prolongado.

La duración del tratamiento depende del tipo de intervención quirúrgica ortopédica mayor. Después de la cirugía mayor de cadera, los pacientes deben recibir tratamiento durante cinco semanas.

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

Forma y frecuencia de administración: Se debe tomar un comprimido de 10 mg de AXOVAR® una vez al día. AXOVAR® 10 mg puede tomarse con o sin alimentos.

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

Dosis olvidadas: Si olvida una dosis, el paciente debería continuar con la dosis habitual de AXOVAR® según las recomendaciones, a la hora programada siguiente.

Si la dosis se omite, el paciente debe tomar AXOVAR® inmediatamente y continuar al día siguiente con la toma una vez al día, como antes.

Poblaciones especiales de pacientes: Pacientes de edad avanzada (más de 65 años), género y peso corporal.

No se requiere ningún ajuste de la dosis para estas poblaciones de pacientes (véase Farmacocinética y farmacodinamia).

Debido a que no se dispone de datos clínicos en cuanto a los niños, no se recomienda su uso en menores de 18 años.

Pacientes con insuficiencia hepática: AXOVAR® está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática significativa asociada a coagulopatía que lleva a un riesgo de hemorragia clínicamente relevante.

No es necesario ningún ajuste de la dosis en los pacientes con otras enfermedades hepáticas (véase Farmacocinética).

Los datos clínicos limitados en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica. No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) (véase Contraindicaciones y Farmacocinética).

Pacientes con insuficiencia renal: No se requiere ningún ajuste de la dosis si AXOVAR® se administra en los pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina: < 80 a 50 mL/min) o moderada (depuración de creatinina < 50 a 30 mL/min) (véase Farmacocinética). Los limitados datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30-15 mL/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán están



umentadas significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto, AXOVAR® debe emplearse con precaución en estos pacientes.

El uso de AXOVAR® no se recomienda en pacientes con depuración de creatinina < 15 mL/min (véase Precauciones generales, Farmacocinética).

Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a AXOVAR®: Cuando los pacientes cambien de AVK a AXOVAR®, los valores del INR estarán falsamente elevados después de tomar AXOVAR®. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de AXOVAR® y, por tanto, no debe emplearse (véase Interacciones medicamentosas y de otro género).

Cambio de AXOVAR® a antagonistas de la vitamina K (AVK): Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de AXOVAR® a AVK. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que AXOVAR® puede contribuir a un INR elevado.

En los pacientes que cambian de AXOVAR® 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 AXOVAR® y AVK, el INR no se debe determinar antes de 24 h (después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de AXOVAR®). Después de discontinuar AXOVAR®, la determinación del INR puede hacerse de manera fiable 24 h después de la última dosis (véase Interacciones medicamentosas y de otro género y Dosis y vía de administración).

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

Cambio de AXOVAR® a anticoagulantes parenterales: Suspender AXOVAR® y administrar la primera dosis de anticoagulante por vía parenteral cuando hubiera correspondido la dosis siguiente de AXOVAR®.

Niños y adolescentes (desde el nacimiento hasta 16 o 18 años, en función de la regulación 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 (véase Farmacocinética).

Sexo: No se requiere ajustar la dosis en función del sexo (véase Farmacocinética).

Peso corporal: No se requiere ajustar la dosis en función del peso corporal (véase Farmacocinética).

Diferencias étnicas: No se requiere ningún ajuste de la dosis según las diferencias étnicas (véase Farmacocinética).

AXOVAR® 15 mg y 20 mg:

Prevención de EVC en FA-dosis y vía de administración:

Prevención de EVC en FA:

Vía de administración: Vía oral.

Prevención de EVC en FA:

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

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

Prevención de EVC en FA:

Duración del tratamiento: La terapia debe continuarse mientras que persistan los factores de riesgo para evento vascular cerebral y embolismo sistémico.

Prevención de EVC en FA:

Forma y frecuencia de administración: Un comprimido de 20 mg de AXOVAR® se debe tomar una vez al día.

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

Las tabletas de AXOVAR® de 20 mg y 15 mg deben tomarse con alimentos.

Prevención de EVC en FA:

Dosis olvidadas: Si se ha olvidado una dosis, el paciente debe tomar AXOVAR® 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.

Prevención de EVC en FA:

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

Prevención de EVC en FA:

Información adicional sobre poblaciones especiales:

Prevención de EVC en FA:

Pacientes con insuficiencia hepática: AXOVAR® está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática que se asocie a coagulopatía que lleve a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia (véase Contraindicaciones).

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con otras enfermedades hepáticas (véase Farmacocinética).

Datos clínicos limitados en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica.

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) (véase Contraindicaciones y Farmacocinética).

Prevención de EVC en FA:

Pacientes con insuficiencia renal: No se requiere ningún ajuste de la dosis si AXOVAR® se administra en los pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina [DRC]: ≤ 80 -50 mL/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada (DRC: < 50 -30 mL/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

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

El uso de AXOVAR® no se recomienda en pacientes con DRC < 15 mL/min (véase Precauciones generales, Farmacocinética).

Prevención de EVC en FA:

Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a AXOVAR®: El tratamiento con AVK debe interrumpirse y la terapia con AXOVAR® debe iniciarse una vez que el INR es ≤ 3.0 .

Cuando los pacientes cambien de AVK a AXOVAR®, los valores del INR estarán falsamente elevados después de tomar AXOVAR®. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de AXOVAR® y, por tanto, no debe emplearse (véase Interacciones medicamentosas y de otro género).

Prevención de EVC en FA:

Cambio de AXOVAR® a antagonistas de la vitamina K (AVK): Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de AXOVAR® a AVK. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Se ha de tener en cuenta que AXOVAR® puede contribuir a un aumento del INR.

En los pacientes que cambian de AXOVAR® 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 AXOVAR® y AVK, el INR no se debe determinar antes de 24 horas (después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de AXOVAR®). Después de discontinuar AXOVAR®, la determinación del INR puede hacerse de manera fiable 24 horas después de la última dosis (véase Interacciones medicamentosas y de otro género).



Prevención de EVC en FA:

Cambio de anticoagulantes parenterales a AXOVAR®:

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

Prevención de EVC en FA:

Cambio de AXOVAR® a anticoagulantes parenterales:

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

Prevención de EVC en FA:

Niños y adolescentes (desde el nacimiento hasta 16 o 18 años, en función de la legislación local): No se han establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

Prevención de EVC en FA:

Pacientes geriátricos: No se requiere ajustar la dosis en función de la edad (véase Farmacocinética).

Prevención de EVC en FA:

Género: No se requiere ajustar la dosis en función del género (véase Farmacocinética).

Prevención de EVC en FA:

Peso corporal: No se requiere ajustar la dosis en función del peso corporal (véase Farmacocinética).

Prevención de EVC en FA:

Diferencias étnicas: No se requiere ajustar la dosis en función de las diferencias étnicas (véase Farmacocinética).

Tratamiento de la TVP y el EP:

Dosis y vía de administración:

Tratamiento de la TVP y el EP recurrentes:

Vía de administración:

Tratamiento de la TVP y el EP:

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

Tratamiento de la TVP y el EP:

Duración del tratamiento: La terapia debe continuarse mientras persista el riesgo de TEV (véase Eficacia clínica y seguridad).

Tratamiento de la TVP y el EP:

Forma y frecuencia de administración: Durante las 3 semanas iniciales de tratamiento agudo deben tomarse 15 mg de AXOVAR® dos veces al día.

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

Las tabletas de AXOVAR® de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos.

Tratamiento de la TVP y el EP:

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 AXOVAR® inmediatamente, para asegurarse que toma 30 mg de AXOVAR® al día. En este caso pueden tomarse dos tabletas 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 20 mg una vez al día, el paciente debe tomar AXOVAR® inmediatamente, para asegurarse que toma 20 mg al día.

El paciente debe continuar con la toma regular de 20 mg una vez al día, como se recomienda, al día siguiente.

Tratamiento de la TVP y el EP:

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.

Tratamiento de la TVP y el EP:

Información adicional sobre poblaciones especiales:

Tratamiento de la TVP y el EP:

Pacientes con insuficiencia hepática: AXOVAR® está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática significativa asociada a coagulopatía que lleva a un riesgo de hemorragia clínicamente relevante (véase Contraindicaciones).

No es necesario ningún ajuste de la dosis en los pacientes con otras enfermedades hepáticas (véase Farmacocinética y farmacodinamia).

Los datos clínicos limitados en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica. No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) (véase Contraindicaciones, Farmacocinética y farmacodinamia).

Tratamiento de la TVP y el EP:

Pacientes con insuficiencia renal: No se requiere ningún ajuste de la dosis si AXOVAR® se administra en los pacientes con insuficiencia renal leve (depuración renal de creatinina: ≤ 80 a 50 mL/min) o moderada (depuración renal de creatinina < 50 a 30 mL/min) (véase Farmacocinética y farmacodinamia).

Los limitados datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración renal de creatinina < 30 - 15 mL/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán están aumentadas significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto, AXOVAR® debe emplearse con precaución en estos pacientes.

El uso de AXOVAR® no se recomienda en pacientes con depuración renal de creatinina < 15 mL/min (véase Precauciones generales, Farmacocinética y farmacodinamia).

Tratamiento de la TVP y el EP:

Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a AXOVAR®: El tratamiento con AVK debe interrumpirse y la terapia con AXOVAR® debe iniciarse una vez que el INR es ≤ 2.5 .

Cuando los pacientes cambien de AVK a AXOVAR®, los valores del INR estarán falsamente elevados después de tomar AXOVAR®. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de AXOVAR® y, por tanto, no debe emplearse (véase Interacciones medicamentosas y de otro género).

Tratamiento de la TEV: Cambio de AXOVAR® a antagonistas de la vitamina K (AVK): Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de AXOVAR® a AVK.

Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que AXOVAR® puede contribuir a un INR elevado.

En los pacientes que cambian de AXOVAR® 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 AXOVAR® y AVK, el INR no se debe determinar antes de 24 horas (después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de AXOVAR®). Después de discontinuar AXOVAR®, la determinación del INR puede hacerse de manera fiable 24 horas después de la última dosis (véase Interacciones medicamentosas y de otro género y Dosis y vía de administración).

Tratamiento de la TVP y el EP:

Cambio de anticoagulantes parenterales a AXOVAR®: Para los pacientes que reciben actualmente un anticoagulante por vía parenteral, empezar AXOVAR® 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (p. ej. HBPM) o en el



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

Tratamiento de la TVP y el EP:

Cambio de AXOVAR® a anticoagulantes parenterales: Suspender AXOVAR® y administrar la primera dosis de anticoagulante por vía parenteral cuando hubiera correspondido la dosis siguiente de AXOVAR®.

Tratamiento de la TVP y el EP:

Niños y adolescentes (desde el nacimiento hasta 16 o 18 años, en función de la legislación local): No se han establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

Tratamiento de la TVP y el EP:

Pacientes geriátricos: No se requiere ajustar la dosis en función de la edad (véase Farmacocinética).

Tratamiento de la TVP y el EP:

Género: No se requiere ajustar la dosis en función del género (véase Farmacocinética).

Tratamiento de la TVP y el EP:

Peso corporal: No se requiere ajustar la dosis en función del peso corporal (véase Farmacocinética).

Tratamiento de la TVP y el EP:

Diferencias étnicas: No se requiere ningún ajuste de la dosis según las diferencias étnicas (véase Farmacocinética y farmacodinamia).

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 600 mg sin complicaciones hemorrágicas ni otros eventos adversos. Debido a la absorción limitada, es de esperar un efecto techo sin incremento adicional en la exposición plasmática promedio a dosis supra terapéuticas de 50 mg o superiores.

No hay ningún antídoto específico disponible que antagonice el efecto farmacodinámico de AXOVAR®. Puede plantearse el uso de carbono activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por AXOVAR®. Debido a la elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que AXOVAR® sea dializable.

Manejo del Sangrado: Si se presentara una complicación hemorrágica en un paciente que recibe rivaroxabán, la próxima administración debe retrasarse o el tratamiento debe suspenderse, según sea necesario. Rivaroxabán tiene una vida media de aproximadamente 5 a 13 horas.

El tratamiento debe individualizarse en función de la gravedad y localización de la hemorragia.

Puede realizarse tratamiento sintomático adecuado, según sea necesario, como compresión mecánica (por ejemplo, para la epistaxis grave), hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, reemplazo de líquidos y soporte hemodinámico, hemoderivados (paquete globular o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o coagulopatía asociada) o plaquetas.

Si la hemorragia no puede controlarse por las medidas anteriores, puede considerarse la administración de un agente que revierta el efecto procoagulante específico, como concentrado de complejo de protrombina (PCC), concentrado de complejo de protrombina activada (APCC) o factor VIIa recombinante (r-FVIIa). Sin embargo, actualmente existe experiencia clínica muy limitada con el uso de estos productos en las personas que reciben AXOVAR®.

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten la actividad anticoagulante de rivaroxabán.

No hay experiencia con agentes antifibrinolíticos (ácido tranexámico, ácido aminocaproico) en las personas que reciben rivaroxabán. No hay ni justificación científica para el beneficio ni experiencia con los hemostáticos sistémicos desmopresina y aprotinina en personas que reciben AXOVAR®.

15. PRESENTACIONES:

- Caja con 30 tabletas de 10 mg
- Caja con 28 tabletas de 15 mg
- Caja con 28 tabletas de 20 mg

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:

Consérvese a no más de 25°C

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

Literatura exclusiva para el médico.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se administre en el embarazo ni en la lactancia.

Cada tableta de 10 mg contiene 13.94 por ciento de lactosa.

Cada tableta de 15 mg y 20 mg contiene 28.57 por ciento de lactosa.

Este medicamento contiene lactosa, que puede producir reacciones de hipersensibilidad

Prohibida la venta fraccionada del producto

Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso.

Reporte las sospechas de reacción adversa a los correos: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx, y safety.mexico@tevamexico.com.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:

Representaciones e Investigaciones Médicas, S.A. de C.V.

Carretera a Nogales No. 850, La Venta del Astillero, C.P. 45220, Zapopan, Jalisco, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARIA

Reg. No. 281M2023 SSA IV