

# Remivox®

## Rivaroxabán 10 mg

## Rivaroxabán 15 mg

## Rivaroxabán 20 mg



Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

INDUSTRIA ARGENTINA

### INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Leer esta información detenidamente antes de comenzar a tomar este medicamento.

- Conserve este prospecto, puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda consulte a su médico o farmacéutico
- Este medicamento se la ha indicado a usted. No debe darlo a otras personas ya que puede perjudicarlos aunque crea que su enfermedad sea similar a la suya.
- Si piensa que padece un evento adverso serio o siente que está sufriendo un evento adverso no mencionado en el prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### Contenido del prospecto

1. ¿Qué es Remivox® y para qué se utiliza?
2. Antes de utilizar Remivox®
3. ¿Cómo tomar Remivox®?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Remivox®?
5. Conservación de Remivox®
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. ¿Qué es Remivox® y para qué se utiliza?

Remivox® se utiliza para la prevención de que coágulos que se forman dentro de los vasos sanguíneos vayan hacia el cerebro generando un accidente cerebrovascular o ACV. Esto se da con mayor frecuencia cuando hay una arritmia (ritmo irregular del corazón) que se llama fibrilación auricular.

Remivox® se utiliza también para el tratamiento de los coágulos que se forman en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda) y los que se encuentran en los pulmones (embolismo pulmonar) y para prevenir la reaparición de esos coágulos en las venas de las piernas o en los pulmones.

Remivox® disminuye también la posibilidad de que se formen coágulos de sangre en las venas de las piernas luego de una operación ortopédica como las de rodilla y de cadera.

Rivaroxabán es un medicamento de acción antitrombótica (inhibe la formación de coágulos sanguíneos). La sangre se coagula por acción de factores de coagulación que existen en ella, como es el caso del factor Xa. Este factor es bloqueado por Rivaroxabán y de esta manera se reduce la posibilidad de que la sangre forme coágulos.

#### 2. Antes de utilizar Remivox®

**No tome Remivox® si:**

- es alérgico a cualquiera de los componentes de este medicamento,
- está teniendo una pérdida de sangre,
- tiene una enfermedad del hígado que le pueda provocar hemorragias,
- está embarazada o amamantando.

**Consulte a su médico antes de empezar a tomar Remivox® si:**

Padece una enfermedad en los riñones.

- Tiene mayor riesgo de hemorragias como por ejemplo:
- trastornos de la coagulación que producen hemorragias,
- presión arterial alta no controlada adecuadamente,
- úlcera en actividad en estómago o intestino,
- enfermedad en la retina de los ojos,

- ha tenido recientemente una hemorragia en el cerebro,
- problemas en la circulación del cerebro o de la columna,
- recientemente ha sido operado en el cerebro, la columna o los ojos,
- tiene bronquiectasias (dilatación de los bronquios de los pulmones) y ha sangrado en los pulmones.

Informe a su médico si presenta alguna de estas situaciones antes de tomar Rivaroxabán, para que pueda decidir si conviene administrarle el medicamento o hacerlo con un control más estrecho.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando otros medicamentos recetados o no, especialmente medicamentos contra infecciones micóticas, por ejemplo ketoconazol a menos que solo lo aplique en la piel, medicamentos contra VIH (ej. Ritonavir), otros anticoagulantes (ej. enoxaparina, clopidogrel, warfarina, acenocumarol). Otros medicamentos como antiinflamatorios y analgésicos (ej. Naproxeno, ácido acetil salicílico) ya que pueden aumentar el efecto de Rivaroxabán. Algunos medicamentos pueden interferir con el efecto de Rivaroxabán, como los utilizados para tratar la epilepsia (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital); herbarios (hierba de San Juan), o algunos antibióticos (rifampicina).

Ante las situaciones anteriores, consulte con su médico antes de tomar Remivox®.

#### Niños y Adolescentes

Este medicamento no está indicado en menores de 18 años, niños o adolescentes, ya que no ha sido estudiado en estos pacientes.

#### Si va a operar

Es muy importante tomar este medicamento antes y después de la cirugía exactamente en los horarios que le haya indicado su médico.

Si su operación implica colocar un catéter o una inyección en la columna vertebral (por ejemplo una anestesia epidural o raquídea o un bloqueo para reducir el dolor) es importante que tome este medicamento de acuerdo a lo indicado por su médico. Avisele de inmediato en caso de provocarse entumecimiento, debilidad en las piernas, o si padece de problemas intestinales o de vejiga luego del procedimiento. Pueda que necesite evaluación urgente.

#### Embarazo y lactancia

Si se encuentra embarazada o en lactancia no debe tomar Rivaroxabán. En caso de posibilidad de quedar embarazada durante el tratamiento, utilice anticonceptivos seguros para evitarlo y si quedara embarazada, informe inmediatamente a su médico.

#### Conducción o uso de maquinarias

Dado que durante el uso de Rivaroxabán puede sentir mareos o sufrir un desmayo no deberá conducir ni utilizar maquinarias si padece estos síntomas.

#### 3. ¿Cómo tomar Remivox®?

Tomar este medicamento tal como se lo ha indicado su médico. En caso de dudas, consúltelo nuevamente.

**1. Para la prevención de coágulos en la sangre que pudieran llegar al cerebro (accidente cerebrovascular) o a otras partes del cuerpo:** la dosis habitual es de 20 mg por día. Esta dosis puede bajarse a 15 mg por día, si sus riñones no funcionan adecuadamente

**2. Tratamiento de coágulos en las venas de las piernas o para prevenir que vuelvan a aparecer:** la dosis es de 15 mg dos veces por día durante las 3 primeras semanas. Al cabo de estas, se continúa con un comprimido diario de 20 mg.

**3. Para el tratamiento de coágulos en los vasos pulmonares o para prevenir la reaparición de coágulos:** la dosis normal es de un comprimido de 15 mg dos veces por día durante tres semanas. Al cabo de estas, se continúa con un comprimido de 20 mg una vez por día.

**Remivox®** debe tomarse con las comidas.

Tragar los comprimidos enteros con algo de agua.

En caso de no poder tragar, el comprimido de Rivoroxabán puede triturarse y mezclarse con agua o jugo o puré de manzana, inmediatamente antes de ingerirlo. Debe seguirse de alimentos. En casos necesarios, el médico puede indicar su administración por sonda nasogástrica o tubo gástrico.

**¿Cuándo tomar Remivox®?**

Tome cada día según las indicaciones del médico, en lo posible a la misma hora cada día. Su médico le indicará cuándo y cómo suspender el tratamiento.

**En caso de tomar más Remivox® que lo indicado (sobredosis)**

Dado que esto aumenta el riesgo de hemorragia, **consulte a su médico inmediatamente.** Puede necesitar atención médica.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

• Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247.

• Hospital A. Posadas: Tel.: (011) 4654-6648/(011) 4658-7777.

• Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel.: 0800-333-0160.

Para otras consultas:

Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: **0800-333-3532.**

**Si ha olvidado tomar una dosis de Remivox®**

Si ha olvidado tomar una dosis, tómela en cuanto se acuerde, en el mismo día que lo olvidó. Al día siguiente siga tomando de acuerdo a lo indicado.

No tome más de una dosis en el mismo día para compensar una dosis perdida. No tome más de un comprimido de 15 mg dos veces por día, en caso de estar tomando esa dosis. Como máximo puede tomar dos comprimidos de 15 mg juntos en un día.

**Si interrumpe el tratamiento con Remivox®**

No interrumpa el tratamiento sin consultar a su médico, ya que el tratamiento se indica para prevenir episodios graves. Si tiene otra duda, consulte a su médico o farmacéutico.

**4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Remivox®?**

Como todos los medicamentos, Rivoroxabán puede provocar efectos no deseados. En caso de padecer un evento serio o que no se menciona en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Como todos los medicamentos anticoagulantes, Rivoroxabán puede provocar hemorragias cuyo riesgo depende de la localización y de la intensidad. Una hemorragia importante puede causar caída brusca de la presión y desmayo. También podrían ocurrir hemorragias leves imperceptibles.

Informe a su médico inmediatamente en caso de hemorragia prolongada o excesiva. También informe si siente debilidad importante, cansancio, palidez, mareos, dolor de cabeza, dificultad para respirar, hinchazón, pérdida del conocimiento, dolor de pecho. Su médico puede solicitar estudios y aumentar su control.

Los siguientes eventos adversos se han reportado como:

**Frecuentes (1 cada 10 personas)**

- Hemorragia digestiva (estómago o duodeno), hemorragia urinaria o genital (incluyendo menstruación abundante), hemorragia de nariz o encías.

- Hemorragia en los ojos.

- Hematoma o moretones, sangrado en la piel o por debajo de ella.

- Hemorragia después de una operación.

- Hinchazón o dolor en las extremidades.

- Fiebre.

- Baja de glóbulos rojos, aumento de enzimas hepáticas.

- Dolor de estómago, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea.

- Alteración en el funcionamiento renal (puede detectarse en análisis indicados por su médico).

- Tos con sangre.

- Descenso de la presión arterial (mareos, desvanecimiento).

- Debilidad, cansancio, dolor de cabeza, desmayos.

- Erupción en la piel, picazón.

**Poco frecuentes (1 cada 100 personas)**

- Hemorragia en el cerebro o en el cráneo.

- Hemorragia en una articulación, con hinchazón y dolor.

- Salida de sangre o líquido de la herida quirúrgica.

- Sequedad de boca, malestar.

- Reacciones alérgicas, alergias en la piel.

- Urticaria.

- Alteración en la función del hígado (puede verse en un análisis de sangre).

- Aumentos en la bilirrubina, enzimas hepáticas o pancreáticas, plaquetas.

- Aumento de la frecuencia en los latidos cardíacos.

- Desmayo.

**Raros (1 cada 1000 personas)**

- Hemorragia en un músculo.

- Acumulación de sangre (hematoma) en la ingle como complicación después de una cirugía cardíaca en la que se introduce un catéter en la arteria de la pierna (pseudoneurisma).

- Hinchazón localizada.

- Ictericia (color amarillo en piel y ojos).

**Frecuencia desconocida (no se conoce)**

- Síndrome compartimental (sangrado dentro de una zona muscular que puede provocar en esa zona entumecimiento, dolor, hinchazón, sensibilidad alterada, dificultad en la movilidad).

- Insuficiencia renal provocada por hemorragia grave.

Desde que Rivoroxabán se encuentra en el mercado farmacéutico, se han reportado: edema alérgico e hinchazón de cara, boca, garganta (angioedema); colestasis (alteración en la circulación biliar del hígado); hepatitis (inflamación del hígado); trombocitopenia (baja en el número de plaquetas que pueden afectar la coagulación). Si usted considera que está padeciendo un evento adverso serio o un evento no mencionado en este prospecto, informe inmediatamente a su médico o farmacéutico.

**5. Conservación de Remivox®**

Conservar a temperatura ambiente inferior a 25°C, en su envase original.

No deje este medicamento al alcance de los niños.

No lo utilice después de la fecha de vencimiento (indicada en la caja y en las envolturas de los comprimidos). No tirar los medicamentos en la basura ni desagües. Consultar al farmacéutico para una eliminación responsable y no contaminante de los mismos.

**6. Contenido del envase e información adicional**

**Este medicamento contiene Lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp Lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.**

**Composición de Remivox®:** cada comprimido recubierto de Remivox® 10 mg contiene: Rivoroxabán 10 mg. Excipientes: lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, colorante rojo allura FD&C rojo N° 40 (CI 16035), alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio. Cada comprimido recubierto de Remivox® 15 mg contiene: Rivoroxabán 15 mg. Excipientes: lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, colorante amarillo tartrazina (CI 19140), alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

**Este medicamento contiene tartrazina como colorante.**

Cada comprimido recubierto de Remivox® 20 mg contiene: Rivoroxabán 20 mg. Excipientes: lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, colorante rojo allura FD & C N° 40 (CI 16035), colorante amarillo ocazo (CI 15985), alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

**Este medicamento es Libre de Gluten. Contiene Lactosa.**

Remivox® 10 mg: envases conteniendo 10 comprimidos recubiertos.

Remivox® 15 mg y 20 mg: envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Ante cualquier inconveniente con el medicamento el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.280. Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica. Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica: 0800-333-3532 | [elea.com](http://elea.com)

*"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".*

Fecha de última revisión: Septiembre/2020

507109-01 1-vu-ep



**Elea**

# REMIVOX®

RIVAROXABÁN 10 mg – 15 mg – 20 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

INDUSTRIA ARGENTINA



**COMPOSICIÓN:** Cada comprimido recubierto de REMIVOX® 10 mg contiene: Rivaroxabán 10 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, colorante rojo allura FD&C rojo N° 40 (CI 16035), alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio. Cada comprimido recubierto de REMIVOX® 15 mg contiene: Rivaroxabán 15 mg; Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, colorante rojo allura FD & C N° 40 (CI 16035), colorante amarillo oca (CI 15985), alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio. **ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Rivaroxabán es un inhibidor directo del factor Xa altamente selectivo, con biodisponibilidad oral. **GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO:** Inhibidores directos del factor Xa. Código ATC: B01AF01. **INDICACIONES - REMIVOX®** está indicado en pacientes adultos para: Reducir el riesgo de ACV y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV). Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP). Tratamiento del embolismo pulmonar (EP). Reducir el riesgo de recurrencia de TVP, y/o EP en pacientes en riesgo continuado de recurrencia de TVP y/o EP después de un tratamiento inicial de al menos 6 meses. Para la profilaxis de TVP, que puede producir EP en pacientes sometidos a reemplazo de cadera o de rodilla. **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Mecanismo de acción:** Rivaroxabán es un inhibidor directo del factor Xa altamente selectivo, con biodisponibilidad oral. La activación del factor X al factor Xa (FXa) mediante la vía intrínseca y extrínseca juega una función central en la cascada de coagulación de sangre. El FXa convierte la protrombina directamente a trombina a través del complejo de la protrombinasa y en última instancia, esta reacción deriva en la formación de coágulos de fibrina y la activación de plaquetas por la trombina. Una molécula del FXa es capaz de generar más de 1000 moléculas de trombina debido a la naturaleza amplificadora de la cascada de coagulación. Además, la tasa de reacción del FXa unido a la protrombinasa, aumenta 300,000 veces en comparación de la del FXa libre, y causa una explosión generadora de trombina. Los inhibidores selectivos del FXa pueden eliminar la explosión amplificadora generadora de trombina. Como consecuencia, varias pruebas de coagulación específicas y globales se ven afectadas por el Rivaroxabán. En seres humanos, se observó inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa. **Farmacodinamia:** En los seres humanos se ha observado una inhibición de la actividad del factor Xa dosis-dependiente. Rivaroxabán modifica el tiempo de protrombina (TP) de forma dosis-dependiente con una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas (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 RIN sólo se ha calibrado y validado en el caso de los cumarínicos y no puede utilizarse con ningún otro anticoagulante. En un estudio de farmacología clínica en la reversión de la acción farmacodinámica de Rivaroxabán en adultos sanos (n = 22), se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 UI/kg) de dos tipos diferentes de concentrados de complejo protrombínico (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 los recomienda para evaluar el efecto farmacodinámico de RRivaroxabán ya que no se dispone de un estándar de calibración. No es necesario monitorizar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento de rutina con Rivaroxabán en la práctica clínica. Sin embargo, si está indicado clínicamente, se pueden medir los niveles de RRivaroxabán mediante ensayos cuantitativos calibrados para la actividad anti-factor Xa. **Farmacocinética – Absorción:** Rivaroxabán se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (C<sub>max</sub>) de 2 a 4

horas después de tomar el comprimido. La absorción oral de RRivaroxabán es casi completa y su biodisponibilidad oral es elevada (80% al 100%) en el caso de la dosis del comprimido de 2,5 mg y de 10 mg, independientemente de las condiciones de ayuno o alimentación. La ingesta de alimentos con Rivaroxabán (a la dosis de 2,5 mg o de 10 mg) no afecta al ABC ni a la C<sub>max</sub>. Los comprimidos de 2,5 mg y de 10 mg de Rivaroxabán pueden tomarse con o sin alimentos. Rivaroxabán presenta una farmacocinética lineal hasta, aproximadamente, 15 mg administrados una vez al día. A dosis más altas, Rivaroxabán 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 RRivaroxabán es moderada; con una variabilidad interindividual (CV%) entre el 30 y el 40%. La absorción de RRivaroxabán depende del sitio donde se libera en el tracto gastrointestinal. Se ha notificado una disminución del 29% y del 56% en el ABC y la C<sub>max</sub>, en comparación con el comprimido, cuando Rivaroxabán en forma de granulado se liberó en el intestino delgado proximal. La exposición se reduce aún más cuando Rivaroxabán se libera en el intestino delgado distal o en el colon ascendente. Por lo tanto, debe evitarse la administración de Rivaroxabán de forma distal al estómago, ya que esto puede dar lugar a una reducción de la absorción y la correspondiente exposición a Rivaroxabán. La biodisponibilidad (ABC y C<sub>max</sub>) fue comparable para Rivaroxabán 20 mg, administrado por vía oral como comprimido triturado y mezclado

con puré de manzana o diluido con agua, administrado a través de una sonda gástrica y seguido de una comida líquida, en comparación con el comprimido entero. Dado el perfil farmacocinético predecible, proporcional a la dosis de Rivaroxabán, los resultados de biodisponibilidad de este estudio son probablemente aplicables a dosis más bajas de Rivaroxabán. **Distribución:** La unión a 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 RRivaroxabán se metabolizan aproximadamente 2/3; después, la mitad se elimina por vía renal y la otra mitad por vía fecal. El 1/3 restante de la dosis administrada se excreta directamente por vía renal como principio activo no modificado en la orina, principalmente mediante secreción renal activa.

Rivaroxabán se metaboliza mediante el CYP3A4, el CYP2J2 y mecanismos independientes del CYP. Las principales vías de biotransformación son la degradación oxidativa de la porción de morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida. Según investigaciones *in vitro*, Rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glucoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama). Rivaroxabán 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, RRivaroxabán 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 RRivaroxabán 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 – Sexo:** No hubo ninguna diferencia clínicamente significativa en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas entre hombres y mujeres. **Pacientes de edad avanzada:** Los pacientes de edad avanzada presentaron concentraciones plasmáticas mayores que los pacientes más jóvenes, con unos valores medios del ABC que fueron aproximadamente 1,5 veces superiores, principalmente debido a la disminución (aparente) del clearance renal y total. No es necesario un ajuste de la dosis. **Peso corporal:** Los valores extremos en el peso corporal (< 50 kg ó > 120 kg) tuvieron poco efecto en las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán (menos del 25%). No es necesario un ajuste de la dosis. **Origen étnico:** No se observaron diferencias interétnicas clínicamente significativas entre los pacientes de raza blanca, afroamericanos, de origen latinoamericano, japonés o chino, en cuanto a las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas. **Insuficiencia hepática:** Los pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A), sólo presentaron cambios menores en la farmacocinética de RRivaroxabán (aumento medio del ABC de 1,2 veces), lo que fue casi comparable al grupo control de voluntarios sanos. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el ABC media de RRivaroxabán estuvo aumentada significativamente en 2,3 veces, en comparación con los voluntarios sanos. El ABC parcial aumentó 2,6 veces. Estos pacientes también mostraron una disminución de la eliminación renal de RRivaroxabán, 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 Rivaroxabán, lo que produjo una relación farmacocinética / farmacodinámica más pronunciada entre la concentración y el TP. Remivox® está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluyendo pacientes cirróticos clasificados como Child Pugh B y C (ver sección 4.3). **Insuficiencia renal:** Se observó un aumento de la exposición a Rivaroxabán/Rivaroxabán correlacionado con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones del clearance de creatinina (ClCr). En sujetos con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina de 50 - 80 ml/min), moderada (clearance de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (clearance de creatinina de 15 a 29 ml/min), las concentraciones plasmáticas de RRivaroxabán (ABC) 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 Rivaroxabán sea dializable. No se recomienda su uso en pacientes con un clearance de creatinina < 15 ml/min. Rivaroxabán debe utilizarse con precaución en pacientes con un clearance de creatinina de 15 a 29 ml/min (ver sección 4.4). Cuando se indica Rivaroxabán en fibrilación auricular, evaluar la función renal periódicamente, con mayor frecuencia en circunstancias en que puede decaer la función renal y ajustar la dosificación acorde al resultado. Considerar el ajuste de dosis o la suspensión de Rivaroxabán en pacientes que presenten un fallo renal agudo. En la indicación de *tratamiento de la TVP, EP, y reducción del riesgo de recurrencia de TVP o EP*, evitar el uso si el ClCr <30 ml/min dado que es esperable un aumento en la exposición a RRivaroxabán y sus efectos farmacodinámicos en esta población. En el uso en *profilaxis de TVP tras cirugía de reemplazo de cadera o de rodilla*, evitar el uso en pacientes con un ClCr <30 ml/min debido al probable incremento del efecto farmacológico de RRivaroxabán. Evaluar estrechamente cualquier signo o síntoma de hemorragia en pacientes con ClCr de 30 a 50 ml/min. En pacientes que desarrollan una insuficiencia renal aguda durante el tratamiento con Rivaroxabán, debería discontinuarse el

tratamiento. **Población pediátrica:** No se ha determinado la seguridad y eficacia en niños y adolescentes hasta los 18 años.

#### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

- **Fibrilación auricular no valvular:** en pacientes con clearance de creatinina mayor de 50 ml/minuto, tomar un comprimido de 20 mg una vez por día con la cena.
- **Fibrilación auricular no valvular:** en pacientes con clearance de creatinina de 15 a 50 ml/minuto, tomar un comprimido de 15 mg una vez por día con la cena.
- **Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP) y/o embolismo pulmonar (EP):** inicialmente tomar un comprimido de 15 mg dos veces por día con las comidas durante 21 días. Transcurridos los 21 días, seguir con un comprimido de 20 mg una vez por día con las comidas hasta completar el tratamiento indicado.
- **Reducción del riesgo de recurrencia de TVP y/o EP en pacientes con riesgo continuado de TVP y/o EP:** tomar un comprimido de 10 mg por día, con o sin alimentos, después de haber transcurrido al menos 6 meses del tratamiento anticoagulante estándar.
- **Profilaxis de TVP a continuación de cirugía de reemplazo de cadera o de rodilla:** tomar un comprimido de 10 mg diariamente, con o sin alimentos. Para reemplazo de cadera es recomendable continuar este tratamiento durante 35 días. En reemplazo de rodilla se recomienda continuar durante 12 días.

Los comprimidos recubiertos de **REMOVIX®** se deben tomar por vía oral.

#### CONTRAINDICACIONES

- sangrado patológico activo.
- reacción de hipersensibilidad severa a Rivaroxabán o a alguno de los excipientes incluidos en su formulación.
- embarazo y Lactancia.

**ADVERTENCIAS ESPECIALES DE USO - Riesgo de sangrado:** Rivaroxabán puede provocar sangrado serio y fatal. Evaluar urgentemente los signos y síntomas de pérdida de sangre y considerar la necesidad de transfusión. Cuando se prescribe Rivaroxabán, debe sopesarse el riesgo de sangrado contra el riesgo de trombosis. Interrumpir el tratamiento con Rivaroxabán en caso de hemorragia patológica en curso. La vida media terminal de Rivaroxabán es de 5 a 9 horas en individuos sanos de 20 a 45 años de edad. El uso concomitante de otras drogas que afectan la homeostasis incrementa el riesgo de hemorragia. Estas incluyen aspirina, inhibidores plaquetarios P2Y<sub>12</sub>, otros agentes antitrombóticos, fibrinolíticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, e inhibidores de la recaptación de norepinefrina serotonina. El uso concomitante de drogas inhibidores fuertes de CYP3A4 y de la P-gp aumentan la exposición a Rivaroxabán y pueden incrementar el riesgo de sangrado.

**Reversión del efecto anticoagulante:** No se cuenta con un antídoto específico de Rivaroxabán. Dado que se une firmemente a las proteínas plasmáticas, no se espera que sea dializable. No se espera que la vitamina K ni el sulfato de protamina afecten la actividad anticoagulante de Rivaroxabán. Se ha visto reversión parcial de la prolongación del tiempo de protrombina tras la administración de concentrados de complejo de protrombina activada en voluntarios sanos. No se ha evaluado el uso de otros agentes procoagulantes como concentrado de complejo de protrombina activada o factor VIIa recombinante.

**Prótesis valvulares:** No se recomienda el uso de Rivaroxabán en esta indicación.

**Incremento del riesgo de episodios trombóticos tras interrumpir el tratamiento con Rivaroxabán** - La interrupción prematura de Rivaroxabán, al igual que con cualquier anticoagulante, incrementa el riesgo de episodios trombóticos. En pacientes con fibrilación auricular tratados con Rivaroxabán que fueron cambiados a tratamiento con warfarina en un estudio clínico, se observó un incremento de episodios isquémicos cerebrales durante el periodo de transición. Si Rivaroxabán no se interrumpe por sangrado patológico o por haber completado el tratamiento, debe considerarse la administración de otro anticoagulante.

**Anestesia epidural o punción lumbar:** Tener en cuenta que los pacientes tratados con Rivaroxabán que sean sometidos a estos procedimientos corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal que puede resultar en parálisis transitoria o permanente. Para reducir el riesgo en el caso de deber administrarse Rivaroxabán durante estos procedimientos, tener en cuenta el periodo de disponibilidad más bajo de Rivaroxabán antes de la próxima dosis, considerando los datos farmacocinéticos. Sin embargo, los periodos de eliminación de Rivaroxabán pueden variar en cada paciente. Un catéter permanente epidural o intratecal antes de al menos transcurridas dos vidas medias de Rivaroxabán (ejemplo 18 horas en pacientes jóvenes de 20 a 40 años de edad o de 26 horas en pacientes de 60 a 76 años) después de la última administración de Rivaroxabán. La próxima dosis de Rivaroxabán no debería administrarse antes de transcurridas 6 horas desde la remoción del catéter. En caso de punciones traumáticas, postergar la administración de Rivaroxabán por 24 horas. En caso de que el médico decida administrar Rivaroxabán en el contexto de una anestesia o analgesia epidural o punción lumbar, monitorear frecuentemente la aparición de trastornos neurológicos, tales como dolor dorsomedial, déficit motor o sensorial (adormecimiento, entumecimiento o debilidad en miembros inferiores), trastornos intestinales o vesicales. Instruir a los pacientes para que reporten inmediatamente si sufren alguno de estos síntomas o signos. En caso de sospecha de hematoma espinal, realizar urgente el diagnóstico e iniciar tratamiento incluso considerando la descompresión de la medula espinal aunque ese tratamiento pueda no prevenir o revertir secuelas neurológicas. **PRECAUCIONES** - La interrupción prematura de **REMOVIX®** aumenta el riesgo de eventos trombóticos, como con cualquier anticoagulante. Para reducir el riesgo, considere la posibilidad de reemplazarlo con otro anticoagulante si la razón de la interrupción no se debe a sangrado patológico o haber completado la dosificación terapéutica indicada. Hematoma epidural / espinal: han ocurrido casos de hematoma epidural o espinal en pacientes tratados con Rivaroxabán al recibir anestesia neuroaxial o punción epidural. Estos hematomas pueden resultar en parálisis de largo plazo o permanente. Controlar frecuentemente a los pacientes por signos y síntomas de trastorno neurológico y si esto ocurre, tratarlos urgentemente. Considerar los riesgos y beneficios antes de realizar intervención neuroaxial en pacientes que están tratados o necesitan tratamiento anticoagulante. Los factores que pueden aumentar este riesgo incluyen:

- uso de catéter epidural permanente.

- uso concomitante con otras drogas que afectan la hemostasis como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), inhibidores plaquetarios, otros anticoagulantes.
- antecedentes clínicos de punciones vertebrales o epidurales traumáticas o repetidas.
- antecedentes de deformidad vertebral o cirugía de columna vertebral.
- no se conoce el tiempo óptimo que debe transcurrir entre la administración de Rivaroxabán y procedimientos en el neuroeje.

**Cambio a o desde Rivaroxabán:** Cuando se cambian pacientes tratados con warfarina a Rivaroxabán: interrumpir la administración de warfarina y comenzar el tratamiento con Rivaroxabán en cuanto la razón internacional normalizada (RIN) esté debajo de 3, para evitar periodos de anticoagulación inadecuada. **El cambio de Rivaroxabán a warfarina:** no ha sido evaluado con estudios clínicos. Dado que Rivaroxabán modifica el RIN, las mediciones de esta razón pueden no ser útiles para determinar la dosificación de warfarina más adecuada. Un procedimiento puede comenzar el cambio con la administración de un anticoagulante parenteral y warfarina oral en el momento en que se debería haber administrado la dosis de Rivaroxabán. **Cambio de Rivaroxabán a otros anticoagulantes que no sean warfarina:** para cambiar de Rivaroxabán a otros anticoagulantes de rápido comienzo de acción, discontinuar Rivaroxabán y dar la primera dosis (oral o parenteral) del otro anticoagulante en lugar de la dosis de Rivaroxabán. **Cambio de otros anticoagulantes a Rivaroxabán:** Para pacientes que estén recibiendo otro anticoagulante que no sea warfarina, comenzar con Rivaroxabán de 0 a 2 horas antes del momento en el que se debía tomar la otra droga. Cuando se administra heparina no fraccionada por infusión continua, parar la infusión y comenzar con Rivaroxabán al mismo tiempo. **Interrupción de Rivaroxabán para cirugías y otras intervenciones:** En caso que deba discontinuarse el tratamiento con Rivaroxabán para disminuir el riesgo de sangrado por cirugía u otros procedimientos, la toma de Rivaroxabán debe ser interrumpida al menos 24 horas antes del procedimiento. En caso de urgencia, debe sopesarse el riesgo de posponer la intervención durante 24 horas o correr el riesgo de sangrado ante la urgente necesidad del procedimiento. En cuanto se haya realizado el procedimiento, la administración de Rivaroxabán debería reiniciarse en cuanto se regularice la homeostasis, teniendo en cuenta que el comienzo de acción de Rivaroxabán es prácticamente inmediato. En el caso de que la vía oral no este disponible, debe considerarse la posibilidad de administrar anticoagulantes por vía parenteral. **Dosis olvidada:** En caso de que una dosis no se tome a la hora planeada, administrarla tan pronto como sea posible en el mismo día, teniendo en cuenta lo siguiente:

- Pacientes tratados con 15 mg dos veces por día: tomar Rivaroxabán 15 mg inmediatamente, para asegurar cumplir con la administración de 30 mg al día. También pueden administrarse en estos casos, dos comprimidos de 15 mg juntos. Al día siguiente continuar como estaba planificado.
- Para pacientes tomando 10, 15 o 20 mg una vez por día: Tomar la dosis olvidada inmediatamente.

**Opciones de administración de REMOVIX®** - En caso de que el paciente no pueda tragar los comprimidos enteros, los comprimidos de 10, 15 ó 20 mg pueden ser molidos y mezclados en jugo de manzana inmediatamente antes de la administración. La administración debe ser seguida de ingesta de alimentos inmediatamente. Administración por tubo nasogástrico (NG) o tubo gástrico de alimentación: una vez confirmado el emplazamiento gástrico del tubo, el comprimido de 10, 15 ó 20 mg puede ser molido y suspendido en 50 ml de agua para su administración por el tubo NG o tubo gástrico. Dado que Rivaroxabán se absorbe dependiendo del sitio de liberación, debe evitarse la administración distal al estómago, dado que esto puede disminuir la absorción y la disponibilidad de Rivaroxabán. Después de la administración intragástrica de Rivaroxabán, debe administrarse la alimentación enteral inmediatamente. Se ha comprobado que Rivaroxabán molido y suspendido en agua o jugo de manzanas tiene una estabilidad que se mantiene hasta 4 horas y no es absorbida por los tubos de PVC o siliconados que se utilizan en los tubos NG. **Interacciones con otros medicamentos y alimentos:**

- Evitar el uso concomitante con otros anticoagulantes. Hay evidencia limitada sobre el uso de warfarina bien controlada y Rivaroxabán para evitar el riesgo de ACV.
- Evitar el uso concomitante con inhibidores y/o inductores potentes de la P-gp y CYP3A4.

**Uso en poblaciones especiales – Población pediátrica:** No se ha determinado la seguridad y eficacia en niños y adolescentes hasta los 18 años. **Insuficiencia renal:** Evite el uso de Rivaroxabán o ajuste la dosis según la indicación y el clearance de creatinina. **Insuficiencia Hepática:** Evite el uso de Rivaroxabán en cualquier grado de enfermedad hepática asociada a coagulopatía. Evitar el uso en pacientes con falla hepática Child-Pugh B y C. **Mujeres en edad fértil:** En las mujeres en edad fértil Rivaroxabán deberá utilizarse solo con medidas anticonceptivas efectivas. **Embarazo y hemorragia:** Rivaroxabán debe usarse con precaución en mujeres embarazadas debido al riesgo potencial de hemorragia obstétrica y/o parto emergente. Evaluar rápidamente los síntomas y signos de hemorragia. **Pacientes con válvulas cardíacas protésicas:** No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Rivaroxabán en esta indicación. Por consiguiente, su uso no esta recomendado en esta condición. **Edema pulmonar agudo en pacientes hemodinámicamente inestables o pacientes que requieren trombolisis o embolectomía pulmonar:** No se recomienda iniciar el tratamiento con Rivaroxabán en estos episodios agudos como alternativa a heparina no fraccionada en este tipo de pacientes que pueden ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar. **FERTILIDAD, EMBARAZO, LACTANCIA - Mujeres en edad fértil/anticoncepción:** En mujeres en edad fértil Rivaroxabán solo debe usarse con medidas anticonceptivas efectivas. **Embarazo:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxabán en mujeres embarazadas. Rivaroxabán mostró una toxicidad materna marcada en ratas y conejos, con cambios placentarios relacionados con su mecanismo de acción farmacológico (p. ej. complicaciones hemorrágicas) que ocasiona toxicidad reproductiva. No se ha identificado ningún potencial teratogénico primario. Debido al riesgo intrínseco de hemorragia y a la evidencia de que Rivaroxabán atraviesa la placenta, Removox® está contraindicado en el embarazo. **Lactancia:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxabán en mujeres en período de lactancia. En ratas Rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por esta razón Removox® solo deberá administrarse después de interrumpir la lactancia materna.

**Datos preclínicos de seguridad:** Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad con dosis única y dosis repetidas sobre fototoxicidad, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva. Los efectos observados en los estudios con dosis repetidas se debieron principalmente a la actividad farmacodinámica incrementada de Rivaroxabán. En ratas se observó un aumento de las concentraciones plasmáticas de IgG e IgA a niveles de exposición clínicamente relevantes. No se observó ningún efecto sobre la fertilidad en las ratas macho o hembra. Los estudios en animales han demostrado una toxicidad reproductiva relacionada con el modo de acción farmacológica de Rivaroxabán (p. ej. complicaciones hemorrágicas). A concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes se observó toxicidad embriofetal (pérdida después de la implantación, retraso o adelanto de la osificación, varias manchas hepáticas de color claro) y un aumento de la incidencia de malformaciones frecuentes, así como cambios placentarios. En el estudio pre y postnatal en ratas, se observó una disminución de la viabilidad de las crías a dosis que fueron tóxicas para las madres. Farmacología de seguridad: La función cardiovascular, respiratoria y del sistema nervioso central no se vieron afectadas. No se observó un potencial pro-arritmogénico. No se observaron efectos clínicamente relevantes en relación con la motilidad gastrointestinal, la función hepática, la función renal y los niveles de glucosa en sangre. **Toxicidad aguda y dosis repetidas:** Rivaroxabán demostró toxicidad aguda baja en ratas y ratones. Rivaroxabán se investigó en estudios de dosis repetidas de hasta 6 meses en ratas y de hasta 12 meses en perros. En base al modo de acción farmacológico, no se pudo establecer un nivel sin efecto observable (NOEL) debido a los efectos en el tiempo de coagulación. Todo hallazgo adverso, excepto por una ligera reducción en el aumento de peso en ratas y en perros, se pudo relacionar con un efecto farmacológico exagerado del compuesto. En perros a niveles de exposición muy altos, se observaron hemorragias espontáneas graves. Los niveles sin efecto adverso observable (NOAEL) posteriores a la exposición crónica son de 12.5 mg/kg en ratas y 5 mg/kg en perros. **Carcinogénesis:** Rivaroxabán se investigó hasta 60 mg/kg/día, alcanzando niveles de exposición similares a los de seres humanos (ratones) o hasta 3.6 veces más (ratas) que en seres humanos. Rivaroxabán no demostró potencial carcinogénico en ratas y ratones. **Toxicidad reproductiva:** Rivaroxabán se investigó en estudios de toxicidad en el desarrollo a niveles de exposición de hasta 14 veces (ratas) y hasta 33 veces (conejos) por encima de la exposición terapéutica en seres humanos. El perfil toxicológico se caracteriza principalmente por la toxicidad materna debido a efectos farmacodinámicos exagerados. Hasta la dosis más alta investigada, no se identificó ningún potencial teratogénico primario. La radioactividad relacionada con Rivaroxabán penetró la barrera placentaria en las ratas. En ninguno de los órganos y tejidos fetales, la exposición en términos de concentraciones máximas o ABC, excedió la exposición en la sangre materna. La exposición promedio en los fetos, en base a un ABC (0-24), alcanzó cerca del 20% de la exposición en la sangre materna. Las glándulas mamarias tuvieron un ABC aproximado equivalente en sangre, lo que indica la secreción de radioactividad en la leche. Rivaroxabán no mostró un efecto sobre la fertilidad masculina o femenina hasta 200 mg/kg. **Lactancia:** Rivaroxabán se administró oralmente a ratas Wistar lactantes (día 8 a 10 posparto), en forma de una dosis oral única de 3 mg/kg de peso corporal. La radioactividad relacionada con Rivaroxabán se excretó en la leche de las ratas lactantes sólo en poca medida, en relación con la dosis administrada. La cantidad calculada de radioactividad excretada con la leche fue del 2.12% de la dosis materna dentro de las 32 horas posteriores a la administración. **Genotoxicidad:** No se observó genotoxicidad en una prueba de detección de mutación genética en bacteria (prueba de Ames), ni en una prueba *in vitro* de aberraciones cromosómicas ni en una prueba *in vivo* del micronúcleo. **Conducción o uso de maquinarias** - Dado que durante el uso de Rivaroxabán se han comunicado eventos adversos como mareos o pérdidas de conocimiento no se deberán conducir ni utilizar maquinarias si existe el riesgo de ocurrencia de estos síntomas. **REACCIONES ADVERSAS (DESCRITAS EN PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS ESPECIALES DE USO)** - Se consideraron las siguientes reacciones adversas: aumento del riesgo de accidente cerebro vascular (ACV) tras la discontinuación en fibrilación auricular no valvular. Hematoma Espinal/Epidural. **Experiencia en estudios clínicos:** Se han realizado estudios clínicos en las indicaciones aprobadas en 18560 pacientes. De ellos, 7111 pacientes recibieron Rivaroxabán 15 a 20 mg oral diariamente durante una media de 19 meses para observar la reducción de ACV o TE en fibrilación auricular no valvular. En este estudio se demostró no inferioridad de Rivaroxabán vs warfarina. Seis mil novecientos sesenta y dos pacientes recibieron Rivaroxabán 15 mg dos veces por día durante tres semanas, seguidos de 20 mg diarios para tratar TVP o EP para reducir el riesgo de recurrencia de TVP y/o EP; y 4487 pacientes que recibieron 10 mg diarios para la profilaxis de TVP después de una cirugía de reemplazo de cadera o de rodilla. En cuanto a las reacciones adversas más comunes fueron complicaciones hemorrágicas. **Fibrilación auricular no valvular:** en los estudios clínicos, la reacción adversa más común que llevó a la discontinuación permanente de Rivaroxabán fueron eventos hemorrágicos, con una incidencia de 4.3% en Rivaroxabán y 3.1% para Warfarina. La incidencia de discontinuación no debida a eventos de sangrado, fue similar para ambos grupos de tratamiento. La incidencia de eventos adversos con Rivaroxabán versus warfarina fue la siguiente: Sangrado mayor 3.6% vs. 3.5%, Hemorragia intracranial (HIC) 0.5% vs 0.7% Accidente Cerebrovascular (ACV) Hemorrágico: 0.5% vs 0.7%, ACV no hemorrágico: 0.2% vs 0.2%, Eventos hemorrágicos gastrointestinales (GI): 2.0% vs 1.2%, Hemorragia fatal: 0.2% vs 0.5%. **En estudios en el tratamiento de TVP y/o EP:** las reacciones adversas que llevaron a discontinuación permanente fueron eventos hemorrágicos. En los que los índices para Rivaroxabán fueron de 1.7% Vs 1.5% para enoxaparina/ antagonista de Vitamina K. (duración media de tratamiento de 208 días vs 204 días, respectivamente). Evento de sangrado mayor: 1.0% Rivaroxabán vs 1.7% enoxaparina/ antagonista de Vit K. Sangrado fatal: 0.1% vs. 1.7%. Intracranial: 0.1% vs 0.1%. Sangrado crítico no fatal: 0.2% vs 0.7%. Sangrado menor: 0.7% vs 0.9%. Descenso de Hb  $\geq$  2 g/dl: 0.7% vs 0.6%. Cualquier sangrado: 28.3% vs 28.0%. En los estudios de profilaxis de TVP siguiente a cirugía de reemplazo de cadera o de rodilla, los eventos de sangrado fueron: Cualquier tipo de sangrado: 5.8% (Rivaroxabán 10 mg) vs. 5.6% (enoxaparina 40 mg). Más del 60% de las complicaciones de sangrado relacionadas a Rivaroxabán ocurrieron durante la primera semana de tratamiento después de la cirugía. Otras reacciones adversas: En el estudio en TVP fueron: Trastornos

gastrointestinales: 2.7% (Rivaroxabán) vs. 1.5% (enoxaparina/ antivitamina K). Fatiga: 1.4% vs 0.9%. Dolor de espalda: 2.9% vs 1.8%. Calambres musculares: 1.3% vs 0.8%. Mareos: 2.2% vs 1.3%. Ansiedad: 1.4% vs 0.6%. Depresión: 1.2% vs 0.6%. Insomnio: 1.6% vs 1.1%. Prurito: 2.2% vs 1.1%. Los eventos adversos relacionados al fármaco, emergentes del tratamiento, que fueron reportados en pacientes en estudios fase III se mencionan según frecuencia a continuación. Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ( $\geq$  1/10). Frecuentes ( $\geq$  1/100 a  $<$  1/10). Poco frecuentes ( $\geq$  1/1.000 a  $<$  1/100). Raras ( $\geq$  1/10.000 a  $<$  1/1.000). Muy raras ( $<$  1/10.000). Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Frecuentes:** Anemia; hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival); hemorragia gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incluyendo hemorragia rectal); dolores gastrointestinales y abdominales; dispepsia; náuseas; constipación; diarrea; vómitos; fiebre; edema periférico; disminución general de energía y fuerza (fatiga y astenia); hemorragia después de una intervención (incluyendo anemia postoperatoria y hemorragia de la herida); contusión; aumento de las transaminasas; dolor en las extremidades; mareos; cefalea; hemorragia del tracto urogenital (incluyendo hematuria y menorragia); insuficiencia renal (incluyendo aumento de la creatinina en la sangre, aumento de la urea en la sangre); epistaxis; hemoptisis; prurito; exantema; equimosis; hemorragia cutánea y subcutánea; hipotensión; hematoma. **Poco frecuentes** - Trombocitosis (incl. aumento del recuento de plaquetas); taquicardia; sequedad de boca; sensación de malestar; función hepática anormal; reacción alérgica; dermatitis alérgica; secreción por la herida; aumento de la bilirrubina; aumento de la fosfatasa alcalina en sangre; aumento de la LDH; aumento de la lipasa; aumento de la amilasa; aumento de la GGT; hemartrosis; hemorragia cerebral e intracranial; síncope; urticaria. **Raros:** Edema localizado; ictericia; pseudoaneurisma vascular; aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento concomitante de la ALT); hemorragia muscular. **De frecuencia desconocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Síndrome compartimental secundario a una hemorragia; trastornos renales y urinarios; insuficiencia renal/insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente para causar hipoperfusión. **Experiencia post comercialización** - Tras la comercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas en asociación temporal con el uso de Rivaroxabán. No se ha podido estimar la frecuencia de estas reacciones adversas. **Trastornos del sistema inmunológico:** angioedema y edema alérgico (en los ensayos de fase III agrupados, estos eventos fueron poco frecuentes ( $\geq$  1/1.000 a  $<$  1/100)). **Trastornos hepatobiliares:** colestasis, hepatitis (incluyendo lesión hepatocelular) (en los ensayos de fase III agrupados, estos eventos fueron raros ( $\geq$  1/10.000 a  $<$  1/1.000)). **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** trombocitopenia (en los ensayos de fase III agrupados, estos eventos fueron poco frecuentes ( $\geq$  1/1.000 a  $<$  1/100)). **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (en los ensayos clínicos de fase III agrupados, estos eventos se estimaron como muy raros ( $<$  1/10.000)). Sin poder estimarse la epidemiología ni la relación causal por tratarse de reportes espontáneos, se comunicaron casos de: **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** agranulocitosis, trombocitopenia. **Trastornos gastrointestinales:** hemorragia retroperitoneal. **Trastornos hepatobiliares:** ictericia, colestasis, hepatitis. **Trastornos del sistema inmune:** hipersensibilidad, reacción anafiláctica, shock anafiláctico, angioedema. **Trastornos del sistema nervioso:** hemorragia cerebral, hematoma subdural, hematoma epidural, hemiparesis. **Trastornos de piel y tejido celular subcutáneo:** Síndrome de Stevens-Johnson. Es importante notificar sospechas de efectos adversos al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio ELEA PHOENIX S.A, enviando un correo electrónico a [farmacovigilancia@elea.com](mailto:farmacovigilancia@elea.com) o telefónicamente al 0800-333-3532.

**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 Rivaroxabán o superiores, se espera un efecto techo sin un aumento posterior de la exposición plasmática media. No se dispone de un antídoto específico que antagonice el efecto farmacodinámico de Rivaroxabán. Se puede considerar el uso de carbono activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por Rivaroxabán. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247. HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-777. CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160 Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532.

**PRESENTACIÓN REMIVOX® 10 mg:** Envases conteniendo 10 comprimidos recubiertos. REMIVOX® 15 mg y 20 mg: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:** Conservar a temperatura ambiente inferior a 25°C, en su envase original. No utilizar este medicamento si observa algún deterioro o indicios de manipulación del envase del medicamento. **Este medicamento contiene Lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp Lactasa o mala absorción de glucosagalactosa no deben tomar este medicamento.**

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

Especialidad Médica Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Alfredo Boccardo, Farmacéutico.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. J.G. Lemos 2809, Los Polvorines, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532. [www.elea.com](http://www.elea.com).

Última revisión:

**Elea**