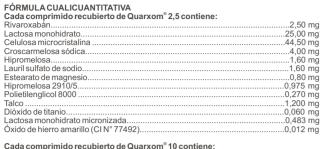
QUARXOM® RIVAROXABÁN 2.5 mg. 10 mg, 15 mg y 20 mg Comprimidos recubiertos Vía oral

Venta Baio Receta Industria Argentina



Cada comprimido recubierto de Quarxomº 10 contiene: Rivaroxabán... .10.00 ma Lactosa monohidrato .37,00 mg Celulosa microcristalina 4.00 mc Croscarmelosa sódica. Lauril sulfato de sodio .1.60 mg Hipromelosa 2910/5 0.975 mg Polietilenglicol 8000 0.270 mg .1,200 mg Dióxido de titanio 0.050 mg .0,495 mg Óxido de hierro rojo (CI N° 77491). ..0.010 ma

Cada comprimido recubierto de Quarxomº 15 contiene: 15.00 mg Rivarovahán Lactosa monohidrato ..37,50 mg ..55,50 mg Celulosa microcristalina ..6,00 mg Croscarmelosa sódica. .2.40 ma Hipromelosa.. Lauril sulfato de sodio 2.40 mg Estearato de magnesio Hipromelosa 2910/5 1 462 mg ..0,398 mg ..1,778 mg etilenglicol 8000 Talco... Dióxido de titanio 0.074 mg Lactosa monohidrato n 0.068 mc Óxido de hierro rojo (CI N° 77491).

Cada comprimido recubierto de Quarxomº 20 contiene: 20 00 mg Rivaroxabán..... Lactosa monohidrato... .50.00 ma Celulosa microcristalina 74 00 mg Croscarmelosa sódica... 3 20 mg Hipromelosa Lauril sulfato de sodio .3.20 m Estearato de magnesio .1.60 mg Hinromelosa 2010/5 1 950 m olietilenglicol 8000 Talco 1 890 mg Dióxido de titanio. .0,060 mg ..0,990 mg Lactosa monohidrato micronizada 0.360 mc Óxido de hierro rojo (CI N° 77491) Óxido de hierro amarillo (CI N° 77492) 0.210 mg

ADVERTENCIAS:

A) La interrupción temprana de Quarxom[®] aumento el riesgo de eventos trombóticos La discontinuación de cualquier anticoagulante oral, incluyendo Quarxom[®], aumenta el ries-go de eventos trombóticos. Si se discontinúa la anticoagulación con Quarxom[®] por alguna otra razón que el sangrado patológico o compleción del curso de tratamiento, considere otro anticoagulante. (Ver Posología, Advertencias y Precauciones y Estudios clínicos).

B) Hematoma espinal/epidural

Han ocurrido casos de hematomas espinales o epidurales en pacientes tratados con Quarxom[®] que recibieron anestesia neuraxial o se han sometido a una punción espinal. Estos hematomas pueden dar como resultado parálisis a largo plazo o permanente. Considere estos riesgos al momento de indicarle al paciente alguno de estos procedi-mientos. Los factores que pueden aumentar el riesgo de desarrollar hematomas epidurales o espinales en estos pacientes incluven:

Uso de catéteres epidurales permanentes.
 Uso concomitante de otros medicamentos que afectan la hemostasis como drogas anti-

inflamatorias no esteroides (AINE), inhibidores de plaquetas y otros anticoagulantes - Historial de punciones espinales traumáticas o repetidas.

Historial de deformidad espinal o cirugía espinal.

- Se desconoce el tiempo óptimo entre la administración de Quarxom® y procedimientos neuroaxiales (Ver Advertencias y Precauciones).

Monitoree a los pacientes de manera frecuente por señales y síntomas de impedimento neurológico. Si llegara a notar compromiso neurológico, se necesitará tratamiento de

manera urgente (Ver Advertencias y Precauciones).

Considere los beneficios y riesgos neuroaxiales en pacientes anticoagulados o a ser anticoagulados por tromboprofilaxis (Ver Advertencias y Precauciones).

Agentes antitrombóticos, inhibidores directos del factor Xa. Clasificación ATC: B01AF01.

INDICACIONES

- Reducción del riesgo de accidente cardiovascular y embolismo sistémico en fibrilación atrial no valvular
Quarxom® está indicado para reducir el riesgo de accidente cardiovascular y embolismo

sistémico en pacientes adultos con fibrilación atrial no valvular. Hay pocos datos disponibles acerca de la relativa eficacia de Quarxom® y warfarina de

reducir el riesgo de accidente cardiovascular y embolia sistémica cuando la terapia con neie de manera bien controlada.

- Tratamiento de Trombosis Venosa Profunda (TVP)

Quarxom[®] está indicado para el tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP)

- Tratamiento de embolia pulmonar

- Reducción del riesgo de recurrencia de Trombosis Venosa Profunda y/o Embolismo Pulmonar

Ouaryom[®] está indicado para la reducción del riesgo de recurrencia de TVP v/o EP en pacientes adultos con riesgo continuo de TVP y/o EP luego de haber completado el tratamiento inicial con una duración de al menos 6 meses

- Profilaxis de Trombosis Venosa Profunda Juego de una cirugía de reeplazo de ca-

Quarxom[®] está indicado para la profilaxis de TVP la cual, puede desencadenar en EP en pacientes adultos que se someten a una cirugía de reemplazo de cadera o rodilla

- Profilaxis de Tromboembolismo Venoso en Pacientes médicos con aqudeza de grado III y en riesgo de complicaciones trombo

Quarxom[®] está indicado para la profilaxis de tromboembolismo venoso (TVP) y muerte relacionada a TVP durante la hospitalización y posterior alta del hospital en pacientes adultos admitidos por enfermedad aguda que no estén en riesgo de complicaciones mbólicas debido a una falta de movilidad moderada o severa y otros factores de riesgo para TVP v sin un alto riesgo de sangrado.

- Reducción de riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con Enfermedad de las Arterias Coronarias (EAC) Quarxom®, en combinación con aspirina, está indicado para reducir el riesgo de eventos

cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente carrascular) en pacientes adultos con enfermedad de las arterias coronarias

- Reducción del riesgo de Eventos Vasculares Trombóticos Mayores en pacientes con Enfermedad Arterial Periférica (PAD), incluyendo pacientes luego de una revascularización de las extremidades inferiores debido a PAD sintomático

Quarxom®, en combinación con aspirina, está indicado para reducir el riesgo de eventos vasculares trombóticos mayores (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia aguda de las extremidades y amputación mayor de etiología vascular) en pacientes adultos con PAD, incluyendo pacientes que hayan sido sometidos a procedimientos de revascularización de las extremidades baias debido a PAD sintomático

- Tratamiento del Tromboembolismo Venoso Profundo y reducción del riesgo de tromboembolismo venoso profundo en pacientes pediátricos Quarxom® está indicado para el tratamiento de tromboembolismo venoso profundo

(TVP) y la reducción del riesgo de TVP recurrente en pacientes pediátricos hasta los 18 años con un peso corporal mayor a 30 Kg, luego de al menos 5 días del inicio de tratamiento con anticoaquilante parenteral

- Tromboprofilaxis en pacientes pediátricos con cardiopatía congénita luego de un procedimiento de Fontan

Quarxom[®] está indicado para la tromboprofilaxis en pacientes pediátricos de mayores a 2 años con un peso mayor o igual a 50 Kg con cardiopatía congénita que hayan sido sometidos al procedimiento de Fontan.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica Mecanismo de acción

aroxabán es un inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo, con biodisponibili dad oral. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de coagulación de la sangre, inhibiendo tanto la formación de trombina como la for-mación de trombos. Rivaroxabán no inhibe la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos sobre las plaquetas.

Propiedades farmacodinámicas

En los seres humanos se ha observado una inhibición de la actividad del factor Xa dosis pendiente. Rivaroxabán modifica el tiempo de protrombina (TP) de forma dosis dependiente, con una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas (el valor de r fue de 0,98, cuando se empleó un kit de determinación del tiempo de protrombina para el análisis, basado en tromboplastina liofilizada/solvente acuoso que contiene calvos proporcionarían unos resultados diferentes.

La lectura del TP debe hacerse en segundos, porque el índice internacional normalizado (INR) sólo se ha calibrado y validado en el caso de los cumarínicos, y no puede utilizarse con ningún otro anticoagulante.

En los pacientes que recibieron rivaroxabán 10 mg, sometidos a una intervención de cirugía ortopédica mayor, tratados con los percentiles 5/95 del TP (se empleó un kit de deminación del tiempo de protrombina para el análisis, basado en tromboplastina liofilizada/solvente acuoso que contiene calcio), de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido, es decir, en el momento del efecto máximo, variaron entre 13 y 25 seg. (valores basales antes de la intervención 12 a 15 seg.).
En pacientes que recibieron rivaroxabán 15 mg y 20 mg para el tratamiento de la TVP y

P, y para la prevención de sus recurrencias, los percentiles 5/95 del TP (se empleó un de determinación del tiempo de protrombina para el análisis, basado en tromboplastina liofilizada/solvente acuoso que contiene calcio) de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido, es decir, en el momento del efecto máximo, variaron de 17 a 32 seg. en el caso de rivaroxabán 15 mg dos veces al día, y de 15 a 30 seg. en el caso de rivaroxabán 20 mg una vez al día. En el momento de la C_{min}. (8 - 16 h después de la toma del comprimido) los percentiles 5/95 para la dosis de 15 mg dos veces al día variaron de 14 a 24 seg. y para la dosis de 20 mg una vez al día (18 - 30 h después de la toma del comprimido) varia-

ron de 13 a 20 seg. En pacientes con fibrilación auricular no valvular que recibieron rivaroxabán para la pre vención del ictus y de la embolia sistémica, en el momento del efecto máximo (1 a 4 h después de la toma del comprimido) los percentiles 5/95 del TP (se empleó un kit de determinación del tiempo de protrombina para el análisis, basado en tromboplastina liofilirada/solvente acuoso que contiene calcio) variaron de 14 a 40 seg. en los pacientes tratados con 20 mg una vez al día, y de 10 a 50 seg. en los pacientes con insuficiencia renal

moderada tratados con 15 mg una vez al día. En el momento de la C_{\min} (16 - 36 h de la toma del comprimido) los percentiles 5/95 para los pacientes tratados con la dosis de 20 mg una vez al día variaron de 12 a 26 seg. y para los pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con la dosis de 15 mg una vez al día variaron de 12 a 26 seg.

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 reduio los valores medios del TP (se empleó un kit de determinación del tiempo de protrombina para el análisis, basado en tromboplastina liofilizada/solvente acuoso que contiene calcio) en aproximadamente 1.0 segundo 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 (TTPa) y el HepTest también están prolongados de forma dosis dependiente: sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico del rivaroxabán. No es necesario monitorizar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento con rivaroxabán en la práctica clínica. Sin embar-

go, si está indicado clínicamente, se pueden medir los niveles de rivaroxabán mediante

idios cuantitativos calibrados para la actividad anti-factor Xa.

Rivaroxabán 15 mg y 20 mg Población pediátrica

La determinación del TP (reactivo de determinación del tiempo de protrombina para el análisis, basado en tromboplastina liofilizada/solvente acuoso que contiene calcio), TTPa v ensavo anti-Xa (con una prueba cuantitativa calibrada) muestra una estrecha coción con las concentraciones plasmáticas en los niños.

más altos o más bajos en comparación con las concentraciones plasmáticas correspondientes. Durante el tratamiento clínico con rivaroxabán no es necesario realizar una vigilancia rutinaria de los parámetros de coagulación. Sin embargo, si está clínicamente indicado, las concentraciones de rivaroxabán se pueden medir con pruebas cuantitativas alibradas de anti-factor Xa en mcd/l

uando se use la prueba de anti-Xa para cuantificar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán en niños, debe tenerse en cuenta el límite inferior de cuantificación. No se ha ablecido ningún umbral de acontecimientos de eficacia o seguridad.

Propiedades farmacocinéticas

La siguiente información se basa en los datos obtenidos en adultos.

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

La absorción oral de rivaroxabán 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, independienmente de las condiciones de ayuno o alimentación. La ingesta de alimentos con rivaroabán (a la dosis de 2,5 mg o de 10 mg) no afecta al AUC ni a la C_{mix}.. Los comprimidos de .5 mg v de 10 mg de rivaroxabán pueden tomarse con o sin alimentos. ido a la disminución de la absorción, se determinó una biodisponibilidad oral del 66%

con el comprimido de 20 mg en condiciones de ayuno. Cuando los comprimidos de rivaoxabán 20 mg se tomaron junto con alimentos, se observaron aumentos del AUC media lel 39% en comparación con la toma de comprimidos en condiciones de ayuno, lo que indica una absorción casi completa y una biodisponibilidad oral elevada. Rivaroxabán 15 ng y 20 mg deben tomarse con alimentos. Rivaroxabán presenta una farmacocinética lineal hasta, aproximadamente, 15 mg admi-

nistrados una vez al día. En condiciones de alimentación reciente, rivaroxabán en comprimidos de 10 mg,15 mg y 20 mg demostró proporcionalidad con la dosis. A dosis más altas rivaroxabán muestra una absorción disminuida, con una reducción de la biodisponibilidad y de la tasa de absorción al aumentar la dosis.

Para el caso de rivaroxabán 2,5 mg y 10 mg, este efecto es más marcado en ayunas que

después de la ingesta de alimentos. La variabilidad de la farmacocinética de rivaroxabán es moderada; con una variabilidad terindividual (CV%) entre el 30 y el 40%, excepto para pacientes tratados con rivaroxa-

án 10 mg, el día de la intervención quirúrgica y el siguiente día, cuando la variabilidad de la exposición es alta (70%). a absorción de rivaroxabán depende del sitio donde se libera en el tracto gastrointestinal. La exposición de rivaroxabán se reduce cuando rivaroxabán se libera en el intestino lgado distal o en el colon ascendente. Por lo tanto, debe evitarse la administración de aroxabán de forma distal al estómago, ya que esto puede dar lugar a una reducción de

La biodisponibilidad (AUC y C_{max}) 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 on probablemente aplicables a dosis más baias de rivaroxabán

Población pediátrica tratada con rivaroxabán 15 mg v 20 mg

la absorción y la correspondiente exposición a rivaroxabán

Los niños recibieron un comprimido de rivaroxabán 15 mg y 20 mg durante o inmediatamente después de la alimentación o la ingesta de alimentos y con una cantidad normal de líquido para garantizar una dosificación fiable en niños. Al igual que en los adultos, riraroxabán 15 mg v 20 mg se absorbe en los niños fácilmente después de su administra-

No se dispone de datos sobre la PK tras la administración intravenosa a niños, por lo que se desconoce la biodisponibilidad absoluta de rivaroxabán 15 mg y 20 mg en niños. Se encontró una disminución de la biodisponibilidad relativa con dosis crecientes (en mg/kg de peso corporal), lo que sugiere limitaciones de la absorción para dosis más altas, incluo cuando se toman junto con alimentos Los comprimidos de rivaroxabán 15 mg y 20 mg deben tomarse luego de una comida o

Distribución

iunto con la comida

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 lerado, con un Vss de 50 litros, aproximadamente

Población pediátrica tratada con rivaroxabán 15 mg v 20 mg

No se dispone de datos específicos para los niños sobre la unión a proteínas plasmáticas de rivaroxabán. No se dispone de datos en niños sobre la PK tras la administración intravenosa de rivaroxabán. El Vss estimado mediante la modelización de la PK poblacional en niños (intervalo de edad de 0 a <18 años) tras la administración oral de rivaroxabán, pende del peso corporal y puede describirse con una función alométrica, con un promedio de 113 l para un sujeto con un peso corporal de 82,8 kg.

Biotransformación y eliminación

De la dosis administrada de rivaroxabán, se metaboliza 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 ad-ministrada se excreta directamente por vía renal como principio activo no modificado en la orina principalmente mediante secreción renal activa

varoxabán se metaboliza mediante el CYP3A4, el CYP2J2 y mecanismos indepen dientes 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) v BCRP (proteína de resistencia al cáncer de mama). Rivaroxabán en forma inalterada es compuesto más abundante en el plasma humano, sin presencia de metabolitos mayoes o metabolitos activos circulantes. Con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 10 l/h, rivaroxabán puede clasificarse como una sustancia de bajo aclara

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 vi oral, la eliminación se ve limitada por la tasa de absorción. En personas jóvenes, la elim nación de rivaroxabán del plasma se produce con una semivida de eliminación de 5 a 9 horas y en personas ancianos, con una semivida de eliminación de 11 a 13 horas.

Poblaciones especiales

No hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas rfarmacodinámicas entre hombres y mujeres. In análisis exploratorio no reveló diferencias relevantes en la exposición a rivaroxabán

15 mg y 20 mg entre niños y niñas. Pacientes ancianos

Los pacientes ancianos presentaron concentraciones plasmáticas mayores que los pacientes más jóvenes, con unos valores medios del AUC que fueron aproximadamente 1.5 veces superiores, principalmente debido a la disminución (aparente) del aclaramien renal y total. No es necesario un ajuste de la dosis

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

En los niños, rivaroxabán 15 mg y 20 mg, se dosifica en función del peso corporal. Un análisis exploratorio no reveló un efecto relevante del peso insuficiente o la obesidad en exposición a rivaroxabán en los niños.

En los adultos, no se observaron diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre los pacientes de etnia blanca, afroamericanos, de origen latinoamericano, japonés o chino en cuanto a las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas. n análisis exploratorio no reveló diferencias interétnicas relevantes en la exposición a

Los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A), sólo presentaron cambios menores en la farmacocinética de rivaroxabán (aumento medio del AUC de 1,2 veces), lo que fue casi comparable al grupo control de voluntarios sanos. En los nacientes cirróticos con insuficiencia henática moderada (clasificados como Child Pugh B), el AUC media de rivaroxabán estuvo aumentada significativamente en 2.3 veces, en comparación con voluntarios sanos. El AUC libre aumentó 2.6 veces. Estos pacientes también mostraron una disminución de la eliminación renal de rivaroxabán, similar a los pacientes con insuficiencia renal moderada. No hay datos en pacientes con insuficiencia henática grave

La inhibición de la actividad del factor Xa se incrementó en un factor de 2,6 en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con voluntarios sanos: de manera similar, la prolongación del TP se incrementó en un factor de 2,1. Los pacientes con insufi-ciencia hepática moderada fueron más sensibles a rivaroxabán, lo que produjo una relación farmacocinética/farmacodinámicamás pronunciada entre la concentración y el TP. Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluyendo pacientes cirróticos clasi-

ficados como Child Pugh B y C.

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

En los adultos, se observó un aumento de la exposición de rivaroxabán, correlacionado con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones del aclaramiento de creatinina. En sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave elaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (AUC) aumentaron 1.4. 1.5 v 1.6 veces, respectivamente.

Los aumentos correspondientes de 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 factores de 1.5, 1.9 y 2.0 respectivamente, en comparación ntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP aumentó en factores de 1.3. 2.2 v 2.4, respectivamente. No hay datos en pacientes con un aclaramiento de crea-

Debido a la elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que rivaroxabán sea dializable. No se recomienda el uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina <15 ml/min. Rivaroxabán debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaraniento de creatinina de 15 a 29 ml/min. No se dispone de datos clínicos de rivaroxabán 15 mg y 20 mg, en niños de 1 año o más,

con insuficiencia renal moderada o grave (tasa de filtración glomerular <50 ml/min/1.73 m²).

Rivaroxabán 2 5 mg

En los pacientes que recibieron rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con SCA, la concentración media cométrica (intervalo de predicción del 90%) a las 2 - 4 h y a las 12 h aproximadamente después de la dosis (lo que representa aproximadamente la concentración máxima y mí-nima durante el intervalo entre dosis) fue de 47 (13 - 123) y de 9.2 (4.4 - 18) µg/l, respecti-

Rivaroxabán 10 ma

En los pacientes que recibieron rivaroxabán 10 mg una vez al día para la prevención del FEV. la concentración media geométrica (intervalo de predicción del 90%) a las 2 - 4 h y a las 24 h. aproximadamente después de la dosis (lo que representa an tración máxima y mínima durante el intervalo entre dosis) fue de 101 (7 - 273) y de 14 (4 - 51) ug/l, respectivamente.

En los pacientes que recibieron rivaroxabán 20 mg una vez al día para el tratamiento de la TVP aguda, la concentración media geométrica (intervalo de predicción del 90%) a las 2 - 4 h y a las 24 h, aproximadamente después de la dosis (lo que representa aproximate las concentraciones máxima y mínima durante el intervalo entre dosis) fue de 215 (22 - 535) y de 32 (6 - 239) µg/l, respectivamente.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Se ha evaluado la relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) entre la concenación plasmática de rivaroxabán y varios criterios de valoración PD (inhibición del fac tor Xa, tiempo de protrombina (TP), TTPa, Heptest) después de la administración de un amplio rango de dosis (de 5 a 30 mg dos veces al día). La relación entre la concentración e rivaroxabán y la actividad del factor Xa se describió de manera óptima por un modelo En el caso del TP, por lo general, el modelo de intersección lineal describió mejor los

Dependiendo de los diferentes reactivos usados en el TP, la pendiente varió considera blemente. Cuando se empleó un kit de determinación del tiempo de protrombina para el análisis (tromboplastina liofilizada/solvente acuoso que contiene calcio), el TP basal fue de aproximadamente 13 seg., y la pendiente fue de aproximadamente 3 - 4 seg/ (100 µg/I). Los resultados de los análisis de la relación PK/PD en la fase II y III fueron consistentes con los datos establecidos en sujetos sanos.

En pacientes tratados con rivaroxabán 10 mg, los valores iniciales del factor Xa y del TP se vieron afectados por la intervención quirúrgica y dieron como resultado una diferencia en la pendiente de concentración-TP entre el día después de la intervención y el estado

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia para las indicaciones de SCAy EAC/EAP en niños y adolescentes hasta los 18 años. Rivaroxabán 10 mg

No se ha establecido la seguridad y eficacia para la indicación de la prevención primaria el TEV en niños y adolescentes hasta los 18 años.

 - Rivaroxabán 15 mg y 20 mg
 No se ha establecido la seguridad y eficacia para la indicación de prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular en niños y adoles centes hasta los 18 años

Alimentes/Tiemne**

POSOI OGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Cancidaraciones Desig

Tabla 1: Dosis recomendada en adultos

indicación	Consideraciones	DOSIS	Allmentos/ Hempo
	renales*		
Reducción de riesgo de	CICr<50mL/min	20 mg una vez por día	Tomar con la cena
accidente cardiovascular en fibrilación atrial no valvular	CICr≤50mL/min****	15 mg una vez por día	Tomar con la cena
Tratamiento de TVP y/o EP	CICr≥15mL/min****	15 mg dos veces por día ▼ Luego de 21 días, transición a▼ 20 mg por día	a la misma hora cada día
	CICr<15mL/día	Evite el uso	
Reducción del riesgo de recurrencia de TVP y/o EP en pacientes con riesgo continuo de TVP y/o EP	CICr≥15mL/min****	10 mg una vez por día, luego de al menos 6 meses de tratamiento anticoagulante estándar	Tomar con o sin alimentos
,	CICr<15mL/min	Evite el uso	
Profilaxis de TVP luego de:			
Cirugía de reemplazo de cadera ^e	CICr≥15mL/min****	10 mg una vez por día por 35 días, 6 a 10 horas luego de la cirugía y una vez que se haya establecido hemostasis	Tomar con o sin alimentos
	CICr<15mL/min	Evite el uso	

Cirugía de reemplazo de rodilla ^s	CICr≥15mL/min	10 mg una vez al día por 12 días, 6 a 10 horas luego de la cirugía y una vez que se haya establecido hemostasis	Tomar con o sin alimentos
	CICr<15mL/min	Evite el uso	
Profilaxis de TVP en pacientes agudos de grado Ill en riesgo de complicaciones tromboembólicas sin riesgo alto de sangrado	CICr≥15mL/min****	10 mg una vez por día, er hospital y luego del alta del hospital por una duración total recomendada de 31 a 39 días	Tomar con o sin alimentos
_	CICr<15mL/min		el uso
Reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores (CV, Muerte, IM, ACV) en CAD	No se necesita ajuste de dosis en base a CICr	2,5 mg dos veces por día, más aspirina (75-100 mg) una vez al día	
Reducción del riesgo de eventos mayores trombóticos vasculares en PAD, incluyendo pacientes con revascularización de las extremidades inferiores debido a PAD sintomático	No se necesita ajuste de dosis en base a CICr	2,5 mg dos veces por día, más aspirina (75-100 mg) una vez al día Al comenzar el tratamiento luego de un procedimiento exitoso de revascularización de las extremidades inferiores iniciar una vez que se haya establecido hemostasis	

* Calcular CICr en base al peso actual (Ver advertencias y Precauciones y Poblaciones Especiales) ** Ver farmacología clínica.

** No se ha estudiado a pacientes con CICr <30 mL/min, pero la administración de Quarxom® se espera resulte en concentraciones en suero de rivaroxabán similares a aquellas en pacientes con insuficiencia renal moderada (CICr 30 a < 50 mL/min) (Ver Poblaciones Especiales)

Dosis recomendada en pacientes pediátricos Tratamiento de Tromboembolismo Venoso Profundo y Reducción del riesgo de

Tromboembolismo Venoso recurrente en pacientes pediátricos

Tabla 2: Dosis recomendada en pacientes pediátricos menores de 18 años para el tratamiento de v reducción del riesgo de recurrencia de TVP*,

15 mg	15 mg	
20 mg	20 mg	

Todas las dosis deben ser tomadas con alimentos dado que la exposición coincide con los 20 mg diarios en

Para incrementar la absorción todas las dosis deben ser tomadas con alimentos trole el peso corporal de los niños y revise periódicamente la dosis. Esto es para asegurar que se mantenga una dosis terapéutica.

Pacientes pediátricos con trombosis relacionada al uso de catéter (excepto <2 años): La terania con Quaryom[®] debe ser discontinuada nor al menos 3 meses en niños con rombosis. El tratamiento puede extenderse por hasta 12 meses cuando sea cli te necesario. El beneficio de la terapia continua por más de 3 meses debe ser evaluada de acuerdo a cada caso individual tomando en cuenta como base el riesgo de trombosis recurrente versus el riesgo potencial de sangrado.

Tromboprofilaxis en pacientes pediátricos con Cardiopatía Congénita luego del procedimiento de Fontan

Tabla 3: Dosis recomendada para tromboprofilaxis en pacientes pediátricos con cardiopatía congénita.

Peso corporal	1 vez por día*	Dosis total*
≥ 50 kg	10 mg	10 mg

Todas las dosis deben ser tomadas con alimentos dado que la exposición coincide con los 10 mg diarios en Una vez por día: aproximadamente cada 24 horas

Administración en pacientes pediátricos - Efecto de los alimentos

Para el tratamiento de TVP en niños, la dosis debe ser tomada con alimentos para incrementar la absorción. Para tromboprofilaxis luego de un procedimiento de Fontan, la dosis puede ser tomada con o sin alimentos.

Vómito o esputo Si el paciente vomita o escupe la dosis dentro de los 30 minutos luego de haber recibido la dosis, se le deberá administrar una nueva dosis. Si el paciente vomita luego de más de 30 minutos desde la toma, la dosis no deberá ser readministrada y la próxima dosis deberá tomarse de acuerdo al tratamiento indicado. Si el paciente vomita o escupe repetidamente, deberá contactarse con su médico.

os comprimidos de Quarxom[®] no deben ser partidos con fines de dosificación No se recomienda el uso de comprimidos de 2,5 mg en pacientes pediátricos.

Uso en insuficiencia renal en pacientes pediátricos - Insuficiencia renal leve (eGFR: 50 a ≤80 mL/min/1.73m²): no se requiere ajuste de dosis.

- Insuficiencia renal moderada o severa (eGFR: <50 mL/min/1.73m²): evite el uso. Los datos clínicos son limitados. La tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) puede estimarse utilizando la fórmula

actualizada de Schwartz, eGFR (Scwartz) = (0,413 x altura en cm) /suero de creatinina en mg/dL, si el suero de creatinina (SCr) se mide con un método de creatinina enzimático que haya sido calibrado para ser trazable al isótopo espectrometría de masas por dilu-Si el SCr se mide con métodos de rutina que no han sido recalibrados para ser trazables

a IDMS (p. ej., la reacción de Jaffé tradicional), la eGFR debe obtenerse con la fórmula original de Schwartz original: eGFR (ml/min/1,73 m²) = k * altura (cm)/SCr (mg/dL), don-

k= 0.70 en niños > 13 v < 18 años Cambio de tratamiento de v hacia Quarxom[®]

Al intercambiar el tratamiento de warfarina a Quarxom[®] – cambiar la medicación de pacientes que toman warfarina a Quarxom[®], discontinúe la warfarina y comience Quarxom[®] cuando el Tiempo de Protrombina (RIN) se encuentre por debajo de 3,0 en adultos y por debajo de 2,5 en pacientes pediátricos para evitar períodos de anticoagulación inadecuada.

Cambio de tratamiento de Quarxom[®] a warfarina

-Adultos: No se hay datos clínicos disponibles que puedan ser utilizados como quía para cambiar el tratamiento con Quarxom[®] a warfarina. Quarxom[®] afecta el RIN, por consi-guiente, las mediciones de RIN realizadas durante la coadministración con warfarina oueden no resultar útiles para determinar la dosis apropiada de warfarina. Un enfoque es discontinuar Quarxom[®] y comenzar un régimen con anticoagulante parenteral y warfarina al momento en el que la próxima dosis de Quarxom[®] debería tomarse.

ción de Quarxom[®] hacia warfarina, continúe Quarxom[®] por al menos 2 días luego de la primera dosis de warfarina. Después de 2 días de coadministración, se deberá obtener un RIN previo a la próxima dosis de Quarxom. Se aconseja continuar con la coadminis-tración de Quarxom⁹ y warfarina hasta que el RIN sea ≥ 2,0.

Una vez que se hava discontinuado Quarxom[®] el examen de RIN podrá llevarse a cabo de manera confiable 24 horas luego de la última dosis.

Cambio de tratamiento de Quarxom[®] a otros anticoagulantes que no sean warfarina Para pacientes adultos y pediátricos que se encuentren en tratamiento con Quarxom[®] y transicionen hacia un anticoagulante de inicio rápido, discontinuar Quarxom[®] y comer zar la primera dosis de otro anticoagulante (oral o parenteral) al momento de la siguiente dosis de Quarxom

Cambio de tratamiento de anticoagulantes que no sean warfarina a Quarxom[®]

Para pacientes adultos y pediátricos que reciben un anticoagulante que no sea warfarina, comenzar Quarxom de 0 a 2 horas previas a la próxima administración planificada del medicamento (ei, heparina de bajo peso molecular o anticoagulante oral que no sea warfarina) y omitir la administración de otro anticoagulante. Para heparina no fracciona-da que se administre vía infusión continua, detener la infusión y comenzar Quarxom[®] al

Discontinuación por cirugía y otras intervencionesSi debe discontinuarse la anticoagulación para reducir el riesgo de sangrado debido a

procedimientos quirúrgicos u otros, se deberá detener el tratamiento con Quarxom[®] a menos 24 horas antes del procedimiento para reducir el riesgo de sangrado. Al decidir si el procedimiento debiera ser retrasado hasta 24 horas luego de la última dosis de Quarxom®, se deberá tener en cuenta el aumento en el riesgo de sangrado contra la urgencia de una intervención. El tratamiento con Quarxom[®] deberá ser reiniciado luego de la cirugía o cualquier otro

procedimiento tan pronto como se establezca una adecuada hemostasis, y teniendo en cuenta que el tiempo del inicio del efecto terapéutico es corto. Si la medicación oral no puede ser tomada durante o luego de una intervención quirúrgica, considere la administración de un anticoagulante parenteral.

Dosis olvidada

- Para pacientes que reciben una dosis de 2,5 mg dos veces por día: si olvida una dosis, el paciente debe tomar una dosis de 2,5 mg de Quarxom[®] de acuerdo a lo recomendado en la siguiente toma planificada

Para pacientes que reciben una dosis de 15 mg dos veces por día: el paciente debe tomar Quarxom[®] inmediatamente para asegurarse una toma de 30 mg de Quarxom[®] por día. Deberá tomar dos comprimidos de 15 mg.

- Para pacientes que reciben 20 mg, 15 mg o 10 mg una vez por día: El paciente debe tomar la dosis olvidada de Quarxom inmediatamente. La dosis no debe ser duplicada el

mismo día para compensar por la dosis olvidada.

- Si toma Quarxom[®] una vez por día, el paciente debe tomar la dosis olvidada tan pronto

como sea posible pero solamente durante ese mismo día. Si esto no es posible, el pa-ciente deberá saltear la dosis y continuar con la próxima dosis de acuerdo al tratamiento indicado. El paciente no debe tomar dos dosis para compensar una dosis olvidada · Si toma Quarxom[®] dos veces por día, y olvida tomar su primera dosis del día, el paciente debe tomarla lo antes posible. Una primera dosis olvidada puede tomarse junto con la se gunda dosis del día. Si olvida tomar la segunda dosis del día deberá tomarla el mismo día. - Si toma Quarxom® tres veces por día, y olvida una dosis, el paciente debe saltear la do-

sis olvidada y retomar el tratamiento regular de acuerdo a lo indicado a la misma hora sin compensar una dosis olvidada. Al siguiente día el paciente debe continuar con su régimen regular

Poblaciones especiales

Embarazo

Los datos disponibles respecto al uso de rivaroxabán en mujeres embarazadas son limitados e insuficientes para informar acerca de riesgos asociados al desarrollo. Utilice Quarxom[®] con precaución en pacientes embarazadas dado el potencial de hemorragia relacionada al embarazo v/o parto de emergencia.

El efecto anticoagulante de Quarxom® no puede ser monitoreado de manera confiable con procedimientos de examinación de laboratorio estándar. Considere los beneficios y los riesgos asociados al uso de Quarxom[®] tanto para la madre como para el feto al pres

cribir Quarxom® a mujeres embarazadas. Los resultados adversos en el embarazo pueden ocurrir independientemente de la salud de la madre o del uso de medicamentos. El riesgo estimado de defectos congénitos ma-yores y aborto espontáneo para esta población es desconocido. En estudios realizados en población norteamericana, el riesgo estimado de defectos mayores de nacimiento y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20% res-

Consideraciones clínicas

pectivamente

Riesgo fetal/v/o enfermedades asociadas a la maternidad

El embarazo es un factor de riesgo para tromboembolismo venoso y este riesgo se ve incrementado en mujeres con trombofilias adquiridas o hereditarias. Las mujeres embarazadas con enfermedad trombótica tienen un mayor riesgo de complicaciones asociadas al embarazo incluvendo pre-eclampsia. La enfermedad tromboembólica maternal incrementa el riesgo de restricción de crecimiento intrauterino, desprendimiento de placenta y pérdida temprana o tardía del embarazo.

Reacciones adversas del feto/neonato En base a la actividad farmacológica de los inhibidores de factor Xa y el potencial que estos tienen para atravesar la placenta, pueden ocurrir eventos de sangrado en el feto/neonato.

Todos los pacientes que reciben anticoaquiantes, incluvendo muieres embarazadas, tie nen riesgo de sangrado y este riesgo puede verse incrementado durante el parto o naci-miento. El riesgo de sangrado debe ser balanceado junto al riesgo de eventos trombóticos al considerar el uso de Quarxom® en este contexto.

- Datos en humanos

No hay estudios bien controlados con rivaroxabán en mujeres embarazadas, y la dosificación en mujeres embarazadas no ha sido establecida

La experiencia poscomercialización es actualmente insuficiente como para determinar el riesgo de defectos de nacimiento o abortos espontáneos asociados al uso de rivaroxabán n modelo de placenta con perfusión in vitro, rivaroxabán fue rápidamente transferido a través de la placenta. - Datos en animales

(aumento de reabsorciones, descenso en el número de fetos vivos y descenso de peso etal) al administrar dosis orales de rivaroxabán ≥10 mg/kg durante el período de la orga nogénesis, en conejos. Esta dosis corresponde a 4 veces la dosis de exposición de dro ga libre en humanos, basándose en comparaciones de ABC a la dosis más alta recomendada en seres humanos de 20 mg/día. En ratas, el peso de los fetos descendió cuando se les administró dosis orales de 120 mg/kg durante el período de organogénesis. Esta dosis corresponde a 14 veces la exposición de droga libre en humanos. En ratas, el sangrado periparto y la muerte materna y fetal ocurrió a dosis de rivaroxabán de 40 mg/kg rededor de 6 veces la dosis máxima de exposición del fármaco no unido a la dosis de seres humanos de 20 mg/día)

Rivaroxabán atravesó la placenta en animales. Rivaroxabán aumentó la toxicidad fetal

Se detectó presencia de rivaroxabán en la leche materna. Los datos son insuficientes co-

mo para determinar los efectos de rivaroxabán en lactantes o producción de leche. En ra-tas, tanto rivaroxabán como sus metabolitos se encontraron presente en la leche. Los beneficios en la salud y desarrollo de los lactantes deberán ser tenidos en cuenta junto

La correlación entre el anti-Xa y las concentraciones plasmáticas es lineal, con una penrivaroxabán 10 mg v 15 mg, entre los niños japoneses, chinos o asiáticos fuera de Japón Quarxom® está indicado para el tratamiento de embolismo pulmonar (EP). diente cercana a 1. Pueden producirse discrepancias individuales con valores anti-Xa v China, en comparación con la respectiva población pediátrica general. Pacientes pediátricos: Para asegurar una adecuada anticoagulación durante la transicon las necesidades clínicas de la madre al considerar el tratamiento con Quarxom[®] así como cualquiera de los efectos adversos potenciales en los infantes lactantes o para

- Datos en animales

Luego de la administración de una única dosis de 3 mg/kg de rivaroxabán radioactivo-[14C] en ratas lactantes entre los días 8 y 10 luego del parto, se determinó la concentración total de radiactividad en muestras de sangre por hasta 32 horas post dosis. La cantidad estimada de radiactividad excretada con leche materna luego de 32 horas de la administración fue de 2 1% de la dosis maternal

Hombres v muieres con potencial reproductivo

Las mujeres con potencial reproductivo que requieran anticoagulación deben discutir la planificación de un embarazo con su médico.

El riesgo de sangrado uterino significativo que requiera una intervención quirúrgica gine-cológica, identificado con anticoagulantes incluyendo a Quarxom® deberá ser evaluado en mujeres con potencial reproductivo y en aquellas con sangrado anormal uterino.

Pacientes pediátricos

La seguridad y efectividad de rivaroxabán ha sido establecida en pacientes pediátricos hasta 18 años para el tratamiento de Trombo Embolismo Venoso y reducción del riesgo de Trombo Embolismo Venoso recurrente. La seguridad y efectividad de rivaroxabán ha sido establecida para el uso en pacientes

pediátricos de 2 años en adelante con cardiopatía congénita que hayan sido sometidos al procedimiento de Fontan. El uso de rivaroxabán en este grupo de pacientes se sostiene por la evidencia obtenida de estudios clínicos en pacientes pediátricos.

El uso de comprimidos de rivaroxabán de 10 mg, 15 mg y 20 mg en pacientes pediátricos se sostiene por la evidencia obtenida de estudios clínicos en los que se evaluó la seguridad eficacia y farmacocinética y farmacodinamia de rivaroxabán

Por consiguiente, no se recomienda el uso de los comprimidos de rivaroxabán de 2,5 mg en pacientes pediátricos.

Aunque no todas las reacciones adversas identificadas en la población adulta se observaron en los estudios clínicos llevados a cabo en pacientes niños y adolescentes, se deberán considerar las mismas advertencias y precauciones para adultos, niños y adolescentes

Pacientes ancianos

De un total de pacientes adultos incluidos en estudios clínicos para las indicaciones aprobadas de rivaroxabán (N=64.943 pacientes), 64% de los pacientes contaba con 65 años o más y 27% con 75 años o más. En estudios clínicos la eficacia de rivaroxabán en pacientes ancianos (65 años o más) fue similar a aquella observada en pacientes menores a 65 años. Ambas tasas de eventos, trombóticos y de sangrado fueron superiores en

Insuficiencia renal

En estudios farmacocinéticos, en comparación con sujetos adultos sanos con aclaramiento de creatinina normal. la exposición a rivaroxabán aumentó aproximadamente enun 44 y un 64 % en sujetos adultos con insuficiencia renal.

También se observaron aumentos en los efectos farmacodinámicos

Fibrilación atrial no valvular

Pacientes con enfermedad renal crónica sin diálisis

un estudio clínico, los pacientes con CICr 30 a 50 mL/min a los que se les administró 15 mg de rivaroxabán una vez por día se observaron concentraciones de rivaroxabán en suero y los resultados clínicos fueron similares a aquellos en pacientes con mejor fun-ción renal y a los que se les administró 20 mg de rivaroxabán una vez por día. No se estudiaron pacientes con CICr <30 ml/min, pero se espera que la administración de rivaroxabán 15 mg una vez por día de como resultados concentraciones de suero de

rivaroxabán, similares a aquellas en pacientes con insuficiencia renal moderada. - Pacientes con enfermedad renal terminal sin diálisis

La eficacia clínica y los estudios de seguridad con rivaroxabán no incluyeron pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis (ERT). En pacientes con ERT en hemodiálisis intermitente, la administración de 15 mg de rivaroxabán una vez por día, resultará en concentraciones de rivaroxabán y actividad farmacodinámica similar a aquellas obser vadas en un estudio clínico. Se desconoce si estas concentraciones darán como resultado similares reducciones de accidentes cerebrovasculares y riesgo de sangrado en pa-

cientes con ERT en diálisis de acuerdo a lo observado en un estudio clínico. - Tratamiento de TVP y/o EP y reducción del riesgo de recurrencia de TVP y/o EP En estudios clínicos, los pacientes con valores de CICr <30 ml /min al momento de la selección fueron excluidos de estos estudios, pero se espera que la administración de riva-

roxabán resulte en concentraciones de suero de rivaroxabán similares a aquellas obse vadas en pacientes con insuficiencia renal moderada (CICr 30 a <50 mL/min). Observe de cerca a los pacientes y de manera rápida evalúe cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre en pacientes con CICr 15 a <30 mL/min. Evite el uso de rivaroxabán en pacien

Profilaxis de TVP luego de cirugía de reemplazo de cadera o rodilla En un análisis combinado de estudios clínicos de eficacia no se observó un aumento del

riesgo de sangrado en pacientes con CICr 30 a 50 mL/min y se observó un posible aumento en el total de tromboembolismo venoso en esta población. Los pacientes con valores de CICr < 30 ml /min al momento de la selección fueron exclui

dos de estos estudios, pero se espera que la administración de rivaroxabán 10 mg una vez por día resulte en concentraciones de suero de rivaroxabán similares a aquellas observadas en pacientes con insuficiencia renal moderada (CICr 30 a <50 mL/min). Observe de cerca y evalúe rápidamente cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre en pacientes con CICr 15 a < 30 ml /min

Evite el uso de Quarxom® en pacientes con CICr <15 mL/min.

Profilaxis de Tromboembolismo Venoso en pacientes médicos agudos de grado III para complicaciones tromboembólicas y sin riesgo de sangrado

Los pacientes con valores CICr < 30 mL/min al momento de la selección fueron excluidos de estudios clínicos. En pacientes con CICr < 30 mL/min con una dosis diaria de rivaroxabán 10 mg se espera que los resultados en las concentraciones de suero de rivaroxabán sean similares a aquellos observados en pacientes con insuficiencia renal moderada (CICr 30 a <50 mL/min). Observe de cerca y evalúe de manera rápida cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre en pacientes con CICr 15 a <30 mL/min. Evite el uso de Quarxom[®] en pacientes con CICr <15 mL/min.

Reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con CAD y reducción del riesgo de eventos trombóticos vasculares mayores en pacientes con PAD, incluyendo pacientes luego de una revascularización reciente de las extremidades bajas debido a PAD sintomático.

Pacientes con enfermedad renal crónica no en diálisis

Los pacientes con CICr <15 mL/min al momento de la selección fueron excluidos de estu dios clínicos y los datos disponibles son limitados para pacientes con CICr 15 a 30 mL/min. En pacientes con CICr <30 mL/min, a dosis de 2,5 mg de rivaroxabán dos veces por día, se espera una exposición similar a aquella en pacientes con insuficiencia renal oderada (CICr 30 a <50 mL/min) para los que los resultados de eficacia y seguridad fueron similares a aquellos con función renal preservada.

- Pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis y datos clínicos disponibles para el uso de rivaroxabán con aspirina en pacientes

con ERT en diálisis, dado que estos pacientes no fueron incluidos en estudios clínicos. En pacientes con ERT mantenidos en hemodiálisis intermitente, la administración de 2,5 mg de rivaroxabán dos veces por día dio como resultado concentraciones de rivaroxabán y actividad farmacodinámica similar a aquellas en pacientes con insuficiencia renal moderada incluidos en un estudio clínico.

Se desconoce si estas concentraciones desencadenarán en una reducción del riesgo CV y sangrado en pacientes con ERT en diálisis, de acuerdo a lo observado en un estu

Pacientes pediátricos

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes pediátricos con insuficiencia renal leve (eGFR 50 a ≤80 mL/min/1,73m²). Los datos clínicos disponibles son limitados en pacientes pediátricos en adelante con insuficiencia renal moderada a severa (eGFR <50) mL/min/1.73m²) por consiguiente, evite el uso de Quarxom[®] en estos pacientes.

Insuficiencia henática

En un estudio de farmacocinética, al comparar con sujetos adultos con función renal normal, se observó que el ABC aumentó 127% en sujetos adultos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B). La seguridad de la farmacocinética de rivaroxabán en pacientes con insuficiencia henática severa (Child-Pugh C) no ha sido evaluada

Evite el uso de Quarxom[®] en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) v severa (Child-Pugh C) o con cualquier enfermedad hepática asociada con coagulopatías.

Forma de administración

Rivaroxabán se administra por vía oral

Onciones de administración

Para pacientes adultos y pediátricos que no sean capaces de tragar comprimidos ente-ros, Quarxom[®] (todas las concentraciones) puede ser triturado y mezclado con puré de zana inmediatamente previo al uso y administración oral.

Luego de la administración de un comprimido triturado de Quarxom[®] 15 mg o 20 mg, la dosis debe ser inmediatamente seguida por alimentos. La administración de alimentos no se requiere para los comprimidos de 2,5 mg o 10 mg.

La administración de comprimidos de Quarxom[®] vía sonda nasogástrica o sonda de ali-

mentación gástrica: luego de confirmar el correcto posicionamiento de la sonda gástrica, los comprimidos de Quarxom[®] pueden ser triturados y suspendidos en 50 mL de agua y administrados vía una sonda nasogástrica o de alimentación. Dado que la absorción de aroxabán depende del sitio de liberación del fármaco, evite la administración de Quar xom[®] distal al estómago lo cual puede dar como resultado una absorción reducida y, por insiguiente, una exposición reducida al fármaco. Luego de la administración de com-imidos de Quarxom[®] 15 mg o 20 mg triturados, la dosis debe ser inmediatamente seguida por alimentación parenteral. La alimentación parenteral no se requiere para la adstración de comprimidos de 2,5 mg y 10 mg.

En un estudio *in vitro* de compatibilidad se observó que no hay absorción de rivaroxabá sde una suspensión acuosa con comprimido triturado de Quarxom[®] a la silicona o PVC de la sonda nasogástrica.

os comprimidos de rivaroxabán 2,5 mg o 10 mg, pueden tomarse con o sin alimentos. turación de los comprimidos

Para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, el comprimido de rivaroxabán puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral.

El comprimido triturado también se puede administrar a través de sonda gástrica. Rivaroxabán 15 mg y 20 mg, para uso en adultos, adolescentes y niños

Los comprimidos de rivaroxabán 15 mg y 20 mg deben administrarse por vía oral junto

 Trituración de los comprimidos Para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, cuando se prescri-ban dosis de 15 mg o 20 mg de rivaroxabán, estas se podrán suministrar triturando el comprimido de 15 mg o 20 mg y mezclándolo con agua o puré de manzana inmediatamente antes del uso y administrándolo por vía oral.

nmediatamente después de la administración del comprimido triturado se debe admi-El comprimido triturado se puede administrar a través de una sonda nasogástrica o son-

da de alimentación gástrica. - Niños y adolescentes de 30 kg a 50 kg de peso, o bien, con un peso mayor a 50 kg Rivaroxabán 15 mg y 20 mg se administra por vía oral junto con alimentos. Se debe aconsejar al paciente que trague el comprimido con líquido. También debe to-

marse con alimentos. Los comprimidos deben tomarse con un intervalo aproximado de En caso de que el paciente escupa la dosis inmediatamente o vomite en los 30 minutos

siguientes a la toma de la dosis, se debe administrar una nueva dosis. Sin embargo, si el paciente vomita más de 30 minutos después de la dosis, no se debe volver a administrar la dosis y la siguiente debe tomarse según lo previsto. nido no se debe dividir para intentar proporcionar una fracción de la dosis del

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad severa (Por ei.: reacciones anafilácticas) al principio activo.

Hemorragia activa, clínicamente significativa.

ADVERTENCIAS Aumento del riesgo de eventos trombóticos luego de la discontinuación prematura

La discontinuación prematura de cualquier anticoagulante, incluyendo Quarxom[®] en ausencia de una adecuada alternativa anticoagulante aumenta el riesgo de eventos trombóticos. En estudios clínicos se observó un incremento en el rango de accidentes cardiovasculares durante la transición de rivaroxabán a warfarina en pacientes con fibrilación atrial. Si se discontinua Quarxom[®] por cualquier razón que no sea sangrado patológico o finalización del tratamiento, se deberá considerar cobertura con cualquier otro anticoa-

Riesgo de hemorragia

Quarxom[®] aumenta el riesgo de sangrado y puede causar sangrado serio o fatal. Al decidir la indicación del tratamiento con Quarxom[®] en pacientes con riesgo aumentado de sangrado, se deberá evaluar el riesgo de eventos trombóticos contra el riesgo de sangrado. Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman rivaroxabán debe observados cuidadosamente para detectar signos de sangrado. Se recomienda util zar con precaución en enfermedades que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de rivaroxabán debe interrumpirse si se produce una hemorra-gia grave. El tiempo de eliminación medio de rivaroxabán es de 5 a 9 horas en sujetos sas de 20 a 45 años

Il uso concomitante de otros fármacos que impidan la hemostasis aumenta el riesgo de sangrado. Estas incluyen aspirina, inhibidores de plaguetas P2Y... terapia dual antiplauetaria y otros agentes antitrombóticos, terapia fibrinolítica, drogas antinflamatorias no teroides (AINE), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina.

l uso concomitante de drogas que se sabe que combinan P-gp e inhibidores potentes de CYP3A aumenta la exposición a rivaroxabán y puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Riesgo de hemorragia en pacientes hospitalizados gravemente enfermos con alto riesgo de sangrado Los pacientes hospitalizados gravemente enfermos con las siguientes condiciones tie-

nen un mayor riesgo de sangrado con el uso de Quarxom[®] para la profilaxis primaria de TEV: antecedentes de bronquiectasias, cavitación, o hemorragia pulmonar, cáncer activo (es decir, sometido a tratamiento de cáncer agudo en el hospital), úlcera gastroduodenal activa en los tres meses previos al tratamiento, antecedentes de sangrado en los tres meses previos al tratamiento, o doble antiagregación plaquetaria. Quarxom® no es para uso de profilaxis primaria de TEV en estos pacientes hospitalizados con enfermedades agudas y alto riesgo de sangrado.

Reversión del efecto anticoagulante

Hay agentes disponibles para revertir la actividad anti-factor Xa de rivaroxabán. Debido a la alla unión a proteínas plasmáticas, rivaroxabán no es dializable. No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten la actividad anticoagulante de rivaroxabán. Se puede considerar el uso de agentes de inversión procoagulantes, como el concentracomplejo de protrombina (PCC), concentrado de complejo de protrombina activa do o factor VIIa recombinante, pero no se ha evaluado la eficacia clínica en estudios clín cos. Se deberá controlar el efecto anticoagulante de rivaroxabán usando una prueba de coagulación (PT, RIN o aPTT) o anti-factor Xa. No se recomienda la actividad (FXa).

Anestesia o punción epidural/espinal

Cuando se emplee anestesia neuraxial (espinar/epidural) o se realice una punción espinal, los pacientes tratados con agentes anticoagulantes para la prevención de complicaciones tromboembólicas se encuentran en riesgo de desarrollar hematomas enidurales o espinales los cuales pueden dar como resultado una parálisis a largo plazo o permanente Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso de Quarxomº y anestesia/analgesia epidural o espinal en procedimientos de punción espinal, se deberá considerar el perfil farmacocinético de Quarxom[®]. La ubicación o remoción de un catéter epidural o lumbar para una punción, se deberá realizar cuando el efecto del anticoagulante de Quarxom[®] sea bajo; sin embargo, el tiempo exacto para alcanzar el efecto anticoaguante suficientemente baio en cada naciente, es desconocido

Un catéter epidural o intratecal permanente no debe retirarse antes de que al menos 2 vidas medias hayan transcurrido (Por ei.: 18 horas en pacientes ióvenes de 20 a 45 años v 26 horas en pacientes ancianos de 60 a 76 años), luego de la administración de Quarxom. La siguiente dosis de Quarxom no deberá ser administrada antes de 6 horas luego de la remoción del catéter. Si ocurre una punción traumática, retrase la administración de Si el médico decide administrar un anticoagulante en el contexto de anestesia/analgesia

pidural o espinal o punción lumbar, monitoree frecuentemente al paciente para detectar ualquier signo o síntoma de impedimento neurológico, como dolor en la espalda media, éficit motor o sensorial (entumecimiento, hormiqueo o debilidad en las extremidades in riores), disfunción intestinal y/o vesical. Instruya a los pacientes que deben informar inmediatamente si experimentan cualquiera de los signos o síntomas arriba mencionados. Si sospecha de síntomas asociados a un hematoma espinal, inicie de manera urgente el diagnóstico y tratamiento incluyendo la consideración de descompresión del cordón espinal, aunque el tratamiento no prevenga o revierta la secuela neurológica.

Uso en pacientes con Insuficiencia renal Fibrilación atrial no valvular

Evalúe periódicamente la función renal como se indica clínicamente (Por ei.: situaciones mucho más frecuentes en la que la función renal pueda deteriorarse) y ajuste la terapia adecuadamente. Considere un ajuste de dosis o discontinuación de Quarxom® en pacientes que desarrollen falla renal aguda mientras se encuentre en bajo tratamiento cor

Tratamiento de Trombosis Venosa Profunda (TVP), Embolismo Pulmonar (EP) v reducción del riesgo de recurrencia de TVP v/o EP

En pacientes con CICr <30 mL/min, la exposición a rivaroxabán y sus efectos farmacodi-námicos aumentaron en comparación con pacientes con función renal normal. La información clínica es limitada en nacientes con CICr 15 a < 30 ml /min: nor consiguiente, observe detenidamente y de manera rápida para evaluar cualquier signo o síntoma de pér dida de sangre en estos pacientes. No hay datos clínicos en pacientes con CICr <15 mL/ endo pacientes en diálisis); por consiguiente, evite el uso de Quarxom® en estos pacientes. Discontinúe el tratamiento con Quarxom[®] en nacientes que desarrollen insuficiencia re-

nal aguda.

Profilaxis de Trombosis Venosa Profunda luego de una cirugía de reemplazo de cadera o rodilla

En nacientes con CICr <30 ml /min. la exposición a rivaroxabán y sus efectos farmacodinámicos aumentan en comparación a pacientes con función renal normal. Existen datos clínicos limitados en pacientes con CICr 15 a <30 mL/min; por consiguiente, observe cuidadosamente para evaluar cualquier signo o sintoma de pérdida de sangre en estos pa-cientes. No hay datos clínicos en pacientes con CICr <15 mL/min (incluyendo pacientes en diálisis); por consiguiente, evite el uso de Quarxom[®] en estos pacientes. Discontinúe Quarxom[®] en pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda mientras

Profilaxis de Tromboembolismo Venoso en Pacientes Agudos de grado III y en riesgo de complicaciones tromboembólicas sin alto riesgo de sangrado En pacientes con CICr <30 mL/min, la exposición a rivaroxabán y sus efectos farmacodi-

námicos se ven aumentados en comparación con pacientes con función renal normal. Los datos clínicos son limitados en pacientes con ClCr de 15 a <30 mL/min; por consiquiente, observe con rapidez y de cerca por cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre en estos pacientes. No hay datos clínicos en pacientes con ClCr < 15 mL/min (inclu-yendo pacientes en diálisis); con lo cual, evite el uso de Quarxom® en estos pacientes. Discontinúe Quarxom[®] en pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda mientras se encuentren en tratamiento.

se encuentren baio tratamiento

Hay datos clínicos limitados respecto al uso en pacientes pediátricos con insuficiencia enal moderada o severa (eGFR <50 mL/min/1,73m²); por consiguiente, evite el uso de Quarxom® en estos pacientes.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No hay datos clínicos disponibles en pacientes adultos con insuficiencia hepática severa. Evite el uso de Quarxom en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y severa (Child-Pugh C) o con cualquier enfermedad hepática asociada con coagulopatía dado que la exposición a la droga y el riesgo de sangrado puede verse incrementado. No hay datos clínicos disponibles respecto al uso en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

Uso con inhibidores o inductores de CYP3A y P-gp

Evite el uso concomitante de Quarxom[®] con inhibidores potentes de CYP3A y P-gp.
Evite el uso concomitante de Quarxom[®] con medicamentos combinados conocidos de nhibidores potentes de CYP3Ay P-gp.

Riesgo de hemorragia relacionada al embarazo

En mujeres embarazadas, Quarxom[®] debe ser utilizado solamente si el beneficio poten-cial justifica el riesgo potencial de la madre y el feto. La dosis de Quarxom[®] durante el emparazo no ha sido estudiada. El efecto anticoagulante de Quarxom[®] no puede ser moni-toreado con un sistema estándar de laboratorio. La pronta evaluación de cualquier signo o síntoma que sugiera pérdida de sangre (por ei.: disminución de la hemoglobina y/o henatocrito, hipotensión o estrés fetal).

Pacientes con prótesis valvulares

Rivaroxabán no debe utilizarse para tromboprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de la válvula aórtica transcatéter (TAVR) lo se ha estudiado la seguridad y eficacia de rivaroxabán en pacientes con prótesis valvulares cardiacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que rivaroxabán proporciona na anticoagulación adecuada en esta población. No se recomienda el tratamiento cor ivaroxabán en estos pacientes.

EP aguda en pacientes hemodinámicos inestables o pacientes que requieran embolectomía pulmonar o trombólisis.

No se recomienda el inicio de tratamiento con Quarxom[®] como una alternativa a heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que presenten una inestabilidad hemodinámica o que reciban trombólisis o embolectomía pulmonar

Los anticoagulantes de acción directa (ACOD), incluyendo Quarxom[®], no están reco-mendados para el uso en pacientes con síndrome antifosfolipídico (APS). En pacientes con APS (especialmente aquellos que son triple positivo [positivo para lupus anticoagulante, anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glycoproteína I], el tratamiento con ACOD ha sido asociado con un incremento en la tasa de recurrencia de eventos trombós comparado con la terapia antagonista de vitamina K.

Riesgo incrementado de trombosis en pacientes con Síndrome antifosfolipídico

Información sobre los excipientes

Rivaroxabán contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, in-

suficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben

Quarxom® contiene sodio. lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas ba

PRECALICIONES Interacciones

Propiedades generales de inhibición e inducción

rabán es un sustrato de CYP3A4/5, CYP2J2, P-qp y de la proteína de unión de ATP a G2 (ABCG2).

combinación de inhibidores fuertes de CYP3A y P-gp aumenta la exposición a rivaroxabán y puede aumentar el riesgo de sangrado. La combinación de P-gp e inductores fuertes de CYP3A puede disminuir la exposición a rivaroxabán y puede aumentar el riesao de eventos tromboembólicos.

nteracciones debidas al empleo concomitante de otras sustancias Drogas que inhiben las enzimas del citocromo P450 3A y el sistema de transporte

Interacción con inhibidores combinados de P-gp e inhibidores potentes de CYP3A. Evite la administración concomitante de Quarxom[®] con combinaciones de P-qp e inhibipres potentes de CYP3A (ketoconazol y ritonavir).

Aunque la claritromicina es un inhibidor combinado y potente de P-qp y CYP3A, los datos farmacocinéticos sugieren que no hay precauciones con el uso concomitante y adminis-tración de rivaroxabán dado que es poco probable que el cambio en la exposición afecte el riesgo de sangrado. Interacción con inhibidores moderados de CYP3Ay P-gp en pacientes con insuficiencia

Quarxom® no debe ser utilizado en pacientes con CICr 15 a <80 mL/min que estén reci-

piendo de manera concomitante, inhibidores moderados de CYP3A (ei.: eritromicina) y P-gp a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial Fármacos que inducen enzimas del citocromo P4503A y Sistemas de transporte

Evite el uso concomitante de rivaroxabán con fármacos que combinan P-gp e inductores entes de CYP3A (ej.: carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan).

Anticoagulantes y Antiinflamatorios No Esteroides (AINE)/Aspirina

La coadministración de enoxaparina, warfarina, aspirina, clopidogrel y uso crónico de AINE pueden aumentar el riego de sangrado.

Evite el uso concurrente de Quarxom® con otros anticoagulantes debido al incremento de riesgo de sangrado a menos que el beneficio supere los riesgos. Evalúe de manera rápida cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre si los pacientes son tratados de manera concomitante con aspirina, cualquier otro inhibidor de agregación plaquetaria o AINE En un estudio clínico, se identificó al sangrado como un factor de riesgo debido el uso concomitante de aspirina (a dosis ≤100 mg). Se sabe que los AINE aumentan el sangra-do y el riesgo de sangrado puede aumentar cuando los AINE son utilizados de manera nitante con Quarxon[®]. Ni el naproxeno ni la aspirina afectaron la farmacocinética

En estudios clínicos se observó un aumento en el tiempo de sangrado con el uso conco nitante de clopidogrel y rivaroxabán. No hubo cambios farmacocinéticos en ninguna de las drogas.

Prolongación QT/QTc

En un estudio clínico no se observó prolongación del intervalo QTc ni en hombres ni en eres con el uso de rivaroxabán (dosis únicas de 15 mg y 45 mg).

Datos de toxicidad preclínica

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad En estudios con ratas rivaroxabán no resultó carcinogénico al administrarse por hasta 2

Las exposiciones sistémicas (ABC) de rivaroxabán liberado en ratones machos y hem bras en la dosis más alta probada (60 mg/kg/día) fueron 1 y 2 veces, respectivamente, la exposición humana de fármaco libre a la dosis humana de 20 mg/día. Las exposiciones sistémicas del fármaco liberado en hombres y muieres ratas hembras en la dosis más alta probada (60 mg/kg/día) fueron 2 y 4 veces, respectivamente, la ex-

osición humana. ivaroxabán no fue mutagénico en bacteria (Test de Ames) ni clastogénico en células pulmo nares de hámsteres chinos V79 in vitro o en la prueba de micronúcleos de ratón in vivo. No se observó un impedimento en la fertilidad de ratas macho y hembra cuando se les administró hasta 200 mg/kg/día de rivaroxabán por vía oral. Esta dosis resultó en niveles de exposición, basándose en el ABC no consolidado, de al menos 13 veces la exposición

n seres humanos con una dosis de 20 mg de rivaroxabán por día.

REACCIONES ADVERSAS Aumento del riesgo de accidente cardiovascular luego de la discontinuación en fibrilación atrial no valvular

Riesgo de sangrado Hematoma epidural/espinal

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

adversos sin sangrado fue similar en ambos grupos de tratamiento.

Las reacciones adversas más comunes con rivaroxabán son complicaciones hemorrágicas

Fibrilación atrial no-valvular En un estudio clínico, las reacciones adversas más frecuentes asociadas a la discontinuación de la droga fueron eventos de sangrado, con una tasa de incidencia de 4,3% para rivaroxabán vs. 3,1% para warfarina. La incidencia de discontinuación para eventos

Tratamiento de Trombosis Venosa Profunda (TVP) y Embolismo Pulmonar (EP) En un análisis combinado de varios estudios clínicos, la reacción adversa más frecuente que llevó a la discontinuación del medicamento fueron los eventos de sangrado, con un ango de incidencia de 1.7% ys. 1.5% entre rivaroxabán ys. Enoxaparina/antagonista de la Vitamina K (VKA) respectivamente. La duración media del tratamiento fue de 208 días para pacientes tratados con rivaroxabán y 204 días para pacientes tratados con enoxa-

Reducción del riesgo de recurrencia de TVPy/o EP En un estudio clínico, la reacción adversa más frecuente asociada a la discontinuación

rmanente de la droga fueron los eventos de sangrado con una tasa de incidencia de 1% para rivaroxabán 10 mg, 2% para rivaroxabán 20 mg y 1% para ácido acetil salicilico (aspirina) 100 mg, La duración media de tratamiento fue de 293 días para pacientes tratados con rivaroxabán 10 mg y 286 días para pacientes tratados con 100 mg de aspirina. En el mismo estudio se registró un incremento en la incidencia de sangrado incluyendo sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante (CRNM

Profilaxis de Trombosis Venosa Profunda luego de una cirugía de reemplazo de En estudios clínicos, la tasa general de incidencia de reacciones adversas que llevaron a

la discontinuación permanente de rivaroxabán fue de 3,7%. Luego del tratamiento con rivaroxabán, la mayoría de las complicaciones a causa de sangrado ocurrieron durante la primera semana luego de la cirugía (≥60%). Profilaxis de Tromboembolismo Venoso en pacientes agudos de grado III en ries-

go de complicaciones tromboembólicas sin riesgo alto de sangrado. En un estudio clínico, las reacciones adversas más frecuentes asociadas con la discontinuación permanente del tratamiento fueron eventos de sangrado. Se observaron tam-

bién, casos de hemorragia pulmonar y hemorragia pulmonar con bronquiectasias os pacientes con bronquiectasias/cavitación pulmonar, cáncer activo (por ej.: bajo tratamiento agudo, con internación), terapia dual antiplaquetaria o úlcera gastroduodenal o cualquier episodio de sangrado en los 3 meses previos, tuvieron exceso de sangrado ba-jo tratamiento con rivaroxabán comparado con aquellos bajo tratamiento con enoxaparia/placebo. La incidencia de sangrado que llevó a la discontinuación de tratamiento fue

Reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con CAD En un estudio clínico, la reacción adversa más frecuente asociada con la disco permanente de tratamiento fueron los eventos de sangrado con una tasa de incidencia e 2,7% para rivaroxabán 2,5 mg dos veces por día vs. 1,2% para placebo para pacientes con terapia de fondo con aspirina 100 mg una vez por día. La incidencia de eventos nportantes de sangrado en poblaciones con CAD y PAD fueron similares

Reducción del riesgo de eventos mayores trombóticos en nacientes con Enferme dad Arterial Periférica (PAD), incluyendo pacientes luego de revascularización de extremidades baias debido a PAD sintomático.

En dos estudios clínicos, la incidencia de discontinuación prematura permanente debido a eventos de sangrado a causa del tratamiento con rivaroxabán 2,5 mg dos veces por día s. Placebo en pacientes con terapia de fondo con aspirina 100 mg una vez por día fue de 4,1% vs 1,6% y 2,7% vs. 1,3%, respectivamente.

Otras reacciones adversas

- En estudios clínicos, se registraron las siguientes reacciones adversas: -Trastomos gastrointestinales: dolor abdominal. -Trastomos generales y condiciones del sitio de administración: fatiga.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: dolor de espalda, espasmente
- Trastornos del sistema nervioso: mareos
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad, depresión e insomnio. Trastornos de la piel y subcutáneos: prurito.

Pacientes pediátricos

Tratamiento del tromboembolismo venoso y reducción del riesgo de tromboembolismo venoso recurrente en pacientes pediátricos

La evaluación segura se basa en datos de un estudio clínico de fase III en 491 pacientes ediátricos hasta los 18 años. La discontinuación debido a eventos de sangrado ocurrió en 6 (1,8%) de los pacientes en

el tratamiento con rivaroxabán y 3 (1,9%) en pacientes en el grupo comparador. Una reacción adversa relevante en el grupo tratado con rivaroxabán fue el vómito (10,6% en el grupo bajo tratamiento con rivaroxabán ys. 8% en el grupo comparador)

Tromboprofilaxis en pacientes pediátricos con cardiopatía congénita luego del nrocedimiento de Fontan Los datos se basan en una parte de un estudio clínico en el que se evaluó la seguridad y

eficacia de rivaroxabán para tromboprofilaxis en 98 niños con CC luego del procedimiento de Fontan que tomaron al menos una dosis del fármaco de estudio. La discontinuación debido a eventos de sangrado ocurrió en 1 (1,6%) de los pacientes bajo tratamiento con rivaroxabán y ningún paciente en el grupo tratado con aspirina.

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas luego de la aprobación de uso

ciente la frecuencia o establecer una relación causal debido a la exposición a la droga.

de rivaroxabán. Debido a estas reacciones fueron reportadas de manera voluntaria y proientes de poblaciones de tamaño desconocido, no es posible estimar de manera feha

Trastornos del sistema linfático y sangre Agranulocitosis, trombocitopenia

Experiencia poscomercialización

Trastornos hepatobiliares Ictericia, colestasis, hepatitis (incluyendo lesiones hepatocelulares).

Trastornos del sistema inmune

Hipersensibilidad, reacciones anafilácticas, shock anafiláctico, angioedema.

Trastornos del sistema nervioso

Trastornos del tejido subcutáneo y piel: Síndrome de Stevens-Johnson, reacciones a la droga con eosinofilia y síntomas sistémi-

cos (DRESS).

SOBREDOSIFICACIÓN En adultos, se han notificado casos raros de sobredosificación de hasta 600 mg sin complicaciones hemorrágicas u otras reacciones adversas. Debido a la escasa absorción a dosis supraterapéuticas de 50 mg de rivaroxabán o su-

periores, se espera un efecto techo sin un aumento posterior de la exposición plasmática

Rivaroxabán 15 mg y 20 mg Los datos disponibles en niños son limitados.

No se dispone de datos a dosis supraterapéuticas en niños. Para los adultos, se dispone de un agente de reversión específico (andexanet alfa) que antagoniza el efecto farmacodinámico de rivaroxabán (ver el prospecto de andexanet alfa).

No se ha establecido un agente de reversión en niños. Se puede considerar el uso de carbono activado para reducir la absorción en caso de sobredosificación por rivaroxabán.

Fratamiento de la hemorragia En caso de producirse una complicación hemorrágica en un paciente que recibe tratamiento con rivaroxabán, se deberá retrasar la siguiente administración de rivaroxabán o

interrumpir el tratamiento si se considera conveniente. Rivaroxabán tiene una semivida de eliminación de entre 5 y 13 horas en adultos. Rivaroxabán 15 mg y 20 mg La semivida en niños estimada con enfoques de modelos farmacocinéticos poblaciona-

les (nonPK) es más corta Las medidas terapéuticas deben individualizarse según la gravedad y la localización de la hemorragia. En caso necesario, podría aplicarse el tratamiento sintomático adecuado como la compresión mecánica (por ejemplo, en caso de epistaxis grave), hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, reemplazo de fluidos y apoyo hemodinámico, hemoderivados (concentrado de hematíes o plasma fresco congelado dependiendo de la anemia o la coagulopatía asociadas) o plaquetas.

Si la hemorragia no se puede controlar con las medidas anteriores, deberá plantearse tanto la administración de un agente de reversión inhibidor del factor Xa específico (an dexanet alfa), que antagoniza el efecto farmacodinámico de rivaroxabán, como la admi nistración de un agente de reversión procoagulante específico, como el concentrado de complejo de protrombina (CCP), el concentrado de complejo de protrombina activado (CCPA) o el factor VIIa recombinante (r-FVIIa). in embargo, actualmente se dispone de una experiencia clínica muy limitada con el uso

de estos medicamentos en pacientes adultos y niños que reciben riyaroxabán. La recomendación se basa también en datos no clínicos limitados. Deberá plantearse la readmi-nistración del factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría de la hemorragia. Dependiendo de la disponibilidad local, en caso de hemorragia mayor debe considerarse consultar a un experto en coagulación. No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagular

te de rivaroxabán. La experiencia con ácido tranexámico es limitada y no hay experiencia con ácido aminocaproico y aprotinina en pacientes adultos tratados con rivaroxabán.

No se dispone de experiencia sobre el uso de estos agentes en niños tratados con rivaro-

No hay una justificación científica sobre la ventaja ni experiencia con el hemostático sis témico desmopresina en pacientes tratados con rivaroxabán. Debido a su elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que rivaroxabán sea dializable.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

Quarxom[®]2.5 mg; Envases conteniendo 15, 30, v 60 comprimidos recubiertos. Quarxom®10 mg: Envases conteniendo 15, 30, y 60 comprimidos recubiertos. Quarxom®15 mg: Envases conteniendo 15, 30, y 60 comprimidos recubiertos. Quarxom[®]20 mg: Envases conteniendo 15, 30, y 60 comprimidos recubiertos

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y AL MACENAMIENTO ervar a una temperatura ambiente no mayor de 30°C en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE PRODUCTO ESTÁ BAJO UN PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS CUYA FINALIDAD ES GARANTIZAR LA SEGURIDAD Y PROTECCIÓN DE LOS PACIENTES.

Ante cualquier inconveniente con el producto, comunicarse con: Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo farmacovigilancia@richmondlab.com

Programa de Asistencia al paciente - Cardiometabolismo 15-2459-2170

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación

Laboratorios RICHMOND S.A.C.I.F.. Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires Director Técnico: Pablo Da Pos - Farmacéutico

Flahorado en Laboratorios RICHMOND S.A.C.I.F.

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica v no puede repetirse sin una nueva receta.

Fecha de última revisión: 12/10/2022



