(GNB). Para los pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa deberá considerarse un tratamiento profiláctico adecuado.

Otros factores de riesgo hemorrágico: Rivaroxaban, al igual que otros agentes antitrombóticos, no está recomendado en pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia, tales como:

- Trastornos de la coagulación, congénitos o adquiridos.
- Hipertensión arterial grave no controlada.
- Otra enfermedad gastrointestinal no ulcera activa que pueda producir complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico).
- Retinopatía vascular.
- Bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar.

Pacientes con prótesis valvulares: Rivaroxaban no debe utilizarse para tromboprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de la válvula aórtica transcatéter (TAVR). No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxaban en pacientes con prótesis valvulares cardíacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Rivaroxaban proporcione una anticoagulación adecuada en esta población de pacientes. No se recomienda el tratamiento con Rivaroxaban en estos pacientes.

Pacientes con síndrome antifosfolípido: No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (DOAC) como Rivaroxaban en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolípido. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glycoprotina I), el tratamiento con DOAC podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Cirugía de fractura de cadera: Rivaroxaban no fue estudiado en estudios clínicos intervencionales de pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera para evaluar la eficacia y seguridad.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a PCI con colocación de stent: Se dispone de datos clínicos de un estudio intervencionista con el objetivo primario de evaluar la seguridad de pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a PCI con colocación de stent. Los datos sobre la eficacia en esta población son limitados. No hay datos disponibles para estos pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio (TIA).

Pacientes con PE hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar: Rivaroxaban no está recomendado como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que estén hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar, ya que no ha sido establecida la seguridad y eficacia de Rivaroxaban en estas situaciones clínicas.

Anestesia espinal/epidural o punción lumbar: Cuando se aplica anestesia neuraxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o duradera. El riesgo de estos sucesos puede estar aumentado por el uso postoperatorio de catéteres epidurales de administración permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o espinal traumática o repetida. Se debe controlar con frecuencia la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Deteriore neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa comprometer neurológico, será necesario un diagnóstico y tratamiento urgentes. Antes de la intervención neuraxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir medicamentos anticoagulantes para la tromboprofilaxis. No se dispone de experiencia clínica sobre el uso de Rivaroxaban 15 mg o 20 mg en estas situaciones.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de Rivaroxaban y anestesia neuraxial (epidural/espinal) o punción espinal, se debe considerar el perfil farmacocinético de Rivaroxaban. La colocación o extracción de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante de Rivaroxaban es bajo. Sin embargo, se desconoce el momento exacto en el que se alcanza un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente.

En base a las características farmacocinéticas generales, para la extracción de un catéter epidural, debe transcurrir al menos dos vezes el tiempo de vida media desde la última administración de Rivaroxaban, es decir, 18 horas como mínimo en pacientes jóvenes y 26 horas en pacientes de edad avanzada. Una vez retirado el catéter, deben transcurrir al menos 6 horas para poder administrar la siguiente dosis de Rivaroxaban.

Si se produce una punción traumática, la administración de Rivaroxaban se deberá retrasar 24 horas.

PRECAUCIONES: *Recomendaciones posológicas antes y después de procedimientos invasivos y de intervenciones quirúrgicas:* Si es necesario realizar un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, se interrumpirá la administración de Rivaroxaban por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y basándose en el criterio clínico del médico. Si la intervención no puede retrasarse, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención.

La administración de Rivaroxaban se debe reiniciar lo antes posible después del procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada, una vez confirmado por el médico que trata al paciente.

Pacientes de edad avanzada: La edad avanzada puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Reacciones dermatológicas: Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluso el síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica y síndrome DRESS, asociadas con el uso de Rivaroxaban durante la farmacovigilancia poscomercialización. Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento: la aparición de la reacción ocurre en la mayoría de los casos durante las primeras semanas de tratamiento. Se debe interrumpir el tratamiento con Rivaroxaban a la primera aparición de erupción cutánea grave (p.ej., extensa, intensa y con ampollas), o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones en las mucosas.

Información acerca de los excipientes: Rivaroxaban contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Inhibidores del CYP3A4 y de P-gp: La administración concomitante de Rivaroxaban con ketoconazol (400 mg una vez al día o ritonavir (600 mg dos veces al día) produjo un aumento de 2.6 veces / 2.5 veces del AUC media de Rivaroxaban, y un aumento de 1.7 veces / 1.6 veces de la C_{max} media de Rivaroxaban, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos, lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Rivaroxaban en pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol o con inhibidores de la proteasa del VIH. Éstos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp.

Las sustancias activas que inhiben internamente sólo una de las vías de eliminación de Rivaroxaban, el CYP3A4 o la P-gp, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Rivaroxaban en menor grado. La claritromicina (500 mg dos veces al día), por ejemplo, considerada un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la P-gp, produjo un aumento de 1.5 veces del AUC media de Rivaroxaban y un aumento de 1.4 veces de la C_{max}. La interacción con claritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.

La eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1.3 veces del AUC y de la C_{max} media de Rivaroxaban. La interacción con eritromicina se estima que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.

En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1.4 veces el AUC media de Rivaroxaban y de 1.36 veces en la C_{max}, comparado con sujetos con función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2.0 veces en el AUC media de Rivaroxaban y 1.6 veces en la C_{max}, comparado con sujetos con función renal normal. El efecto de la eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal. El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4, produjo un aumento de 1.4 veces del AUC media de Rivaroxaban y un aumento de 1.3 veces de la C_{max} media. La interacción con fluconazol es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.

Dada la limitada información clínica disponible con dronedarona, debería evitarse la administración concomitante con Rivaroxaban.

Anticoagulantes: Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con Rivaroxaban (dosis única de 10 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (PT, aPTT). La enoxaparina no afectó a la farmacocinética de Rivaroxaban.

Debido al aumento del riesgo de hemorragia, se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante.

AINE/ inhibidores de la agregación plaquetaria: No se observó una prolongación clínicamente relevante del tiempo de hemorragia después de la administración concomitante de Rivaroxaban (20 mg) y 500 mg de naproxeno. No obstante, algunas personas pueden tener una respuesta farmacodinámica más pronunciada.

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

El clopidogrel (dosis de carga 300 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró ninguna interacción farmacocinética con Rivaroxaban (15 mg), sin embargo, se observó un aumento del tiempo de sangrado en un subgrupo de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, las concentraciones de P-selectina o los receptores GPIIb/IIIa.

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINE (incluyendo ácido acetilsalicílico y inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que estos medicamentos aumentan, de por sí, el riesgo de hemorragia.

SSRI/SNRI: Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la probabilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de hemorragia en caso de uso concomitante con SSRI o SNRI debido a su efecto notificado en las plaquetas. Cuando se usaron concomitantemente en el programa clínico de Rivaroxaban, en todos los grupos de tratamiento se observaron tasas numéricamente más altas de hemorragia mayor o no mayor, clínicamente relevante.

Warfarina: Los cambios de tratamiento con warfarina (INR de 2.0 a 3.0), un antagonista de la vitamina K, a Rivaroxaban (20 mg) o de Rivaroxaban (20 mg) a warfarina (INR de 2.0 a 3.0) aumentan el tiempo de protrombina/INR (Neoplastin) de forma importante (puedan observarse valores individuales del INR de hasta 12), mientras que los efectos sobre el aPTT, la inhibición de la actividad del factor Xa y el parámetro de la trombina (TT) fueron aditivos.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de Rivaroxaban durante el período de cambio de tratamiento, puede utilizarse la actividad anti-factor Xa, PCT y Heptest, ya que la warfarina no afecta a estas pruebas. Al cuarto día tras la última dosis de warfarina, todas las pruebas (incluyendo PT, aPTT, inhibición de la actividad del factor Xa y ETP) reflejaron únicamente el efecto de Rivaroxaban.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de warfarina durante el período de cambio de tratamiento, se puede usar la determinación del INR en la Chrono® de Rivaroxaban 24 horas después de su anterior administración, ya que Rivaroxaban afecta mínimamente a esta prueba en este punto.

No se observó ninguna interacción farmacocinética entre warfarina y Rivaroxaban.

Inductores del CYP3A4: La administración concomitante de Rivaroxaban con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, produjo una disminución aproximada del 50% del AUC media de Rivaroxaban, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de Rivaroxaban con otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan (Hypericum perforatum) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de Rivaroxaban. Por tanto, la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 deberá evitarse a menos que el paciente esté estrechamente monitorizado para detectar signos o síntomas de trombosis.

Otros tratamientos concomitantes: No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró Rivaroxaban de forma concomitante con midazolam (sustrato del CYP3A4), digoxina (sustrato de la P-gp), atorvastatina (sustrato del CYP3A4 y de la P-gp) y omeprazol (inhibidor de la bomba de protones).

Rivaroxaban no inhibe ni induce ninguna isoforma mayor del CYP, como el CYP3A4.

No se observó interacción clínicamente relevante con la toma de alimentos.

Parámetros de laboratorio: Los parámetros de la coagulación (p. ej., PT, aPTT, HepTest) se ven afectados de la forma esperada debido al mecanismo de acción de Rivaroxaban.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo: No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Rivaroxaban en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado la presencia de toxicidad reproductiva. Debido a la posible toxicidad reproductiva, riesgo intrínseco de hemorragia y la evidencia de que Rivaroxaban atraviesa la placenta, Rivaroxaban está contraindicado durante el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben evitar quedar embarazadas durante el tratamiento con Rivaroxaban.

Lactancia: No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Rivaroxaban en mujeres en periodo de lactancia. Los datos en animales indican que Rivaroxaban se excreta en la leche materna. Por lo tanto, Rivaroxaban está contraindicado durante la lactancia. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o bien interrumpir/suspender el tratamiento.

Fertilidad: No se han realizado estudios específicos con Rivaroxaban para evaluar los efectos sobre la fertilidad en humanos. En un estudio sobre la fertilidad en ratas macho y hembra no se observó ningún efecto.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Rivaroxaban puede influir ligeramente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han descrito reacciones adversas como sincope (frecuencia poco frecuente) y mareos (frecuencia frecuente). Los pacientes que sufran estas reacciones adversas no deben conducir ni utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS: *Resumen del perfil de seguridad:* Se ha evaluado la seguridad de Rivaroxaban en tres ensayos clínicos de fase III, que incluyeron a 53.103 pacientes expuestos a Rivaroxaban (consulte la tabla 6).

Tabla 6: Cantidad de pacientes estudiados, dosis total diaria y duración máxima del tratamiento en los estudios de fase III.

Indicaciones	Cantidad de pacientes*	Dosis total diaria	Duración máxima del tratamiento
Prevención de tromboembolismo venoso (ETV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6.097	10 mg	39 días
Prevención del VTE en pacientes enfermos	3.997	10 mg	39 días
Tratamiento de DVT, PE y prevención de las recurrencias	6.790	Día 1 - 21: 30 mg. Día 22 en adelante: 20 mg. Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Prevención de accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7.750	20 mg	41 meses
Prevención de accidentes cardiovasculares, infarto de miocardio (IM), angina pectoris, revascularización arterial coronaria y muerte cardiovascular en pacientes con cardiopatía isquémica crónica con afectación sintomática de la arteria coronaria	10.225	5 mg o 10 mg respectivamente, administrado conjuntamente con ASA o bien con ASA más clopidogrel o ticlopidina	31 meses
Prevención de accidentes cardiovasculares, infarto de miocardio, angina pectoris, revascularización arterial coronaria y muerte cardiovascular en pacientes con cardiopatía isquémica crónica con afectación sintomática de la arteria periférica	18.244	5 mg administrado conjuntamente con ASA o bien sólo 10 mg	47 meses

* Pacientes expuestos por lo menos a una dosis de Rivaroxaban

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron Rivaroxaban fueron hemorragias (Tabla 7). Las hemorragias notificadas con mayor frecuencia fueron epistaxis (4.5%) y la hemorragia del tracto gastrointestinal (3.0%).

Tabla 7: Eventos de hemorragia* y anemia en los pacientes expuestos a Rivaroxaban en los estudios de fase III finalizados

Indicación	Cualquier hemorragia	Anemia
Prevención del VTE en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla VTE sintomático recurrente	6,8% de los pacientes	5,9% de los pacientes
Prevención del VTE en pacientes enfermos	12,8% de los pacientes	2,1% de los pacientes
Tratamiento de DVT, PE y prevención de las recurrencias	23% de los pacientes	1,6% de los pacientes
Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	28 por 100 pacientes-años	2,5 por 100 pacientes-años
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes después de un ACS	22 por 100 pacientes-años	1,4 por 100 pacientes-años
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con CAD/PAD	6,7 por 100 pacientes-años	0,15 por 100 pacientes-años**

* Para todos los estudios de Rivaroxaban se recopilaron, notificaron y adjudicaron todos los acontecimientos de hemorragia.

** En el estudio COMPASS existe una incidencia baja de anemia debido a que se aplicó una estrategia selectiva para la recopilación de acontecimientos adversos.

Tabla de reacciones adversas: Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con Rivaroxaban se resumen en la Tabla 8, según la clasificación por órganos y sistemas (en el MedDRA) y según la frecuencia.

Las frecuencias se definen como:

- muy frecuentes (≥1/10)
- frecuentes (≥1/100 a <1/10)
- poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)
- raras (≥1/10.000 a <1/1000)
- muy raras (<1/10.000)
- frecuencia desconocida (Frec. desconocida) (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla 8: Todas las reacciones adversas notificadas en pacientes en ensayos clínicos de fase III o por uso poscomercialización*

Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frec. desconocida
Trastornos de la sangre y el sistema linfático				
Anemia (incl. respectivos parámetros de laboratorio)	Trombocitosis (incl. recuento de plaquetas elevado)*, trombocitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico				
		Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico	Reacciones anafilácticas, incluso shock anafiláctico	
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos, cefalea		Hemorragia cerebral e intracraneal, síncope		
Trastornos oculares				
Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)				
Trastornos cardíacos				
		Taquicardia		
Trastornos vasculares				
Hipotensión, hematoma				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis, hemoptisis				
Trastornos gastrointestinales				
Sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal), dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, náuseas, estreñimiento*, diarrea, vómitos*	Sequedad de boca			
Trastornos hepatobiliares				
Transaminasas elevadas	Insuficiencia hepática, bilirrubina elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada*, GGT elevada*	Ictericia, bilirrubina conjugada elevada (con o sin elevación concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (que incluye lesión hepatocelular o hepatocitolar)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado), euritema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea	Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson/ necrólisis epidérmica tóxica, síndrome DRESS	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor en las extremidades*	Hematrosis	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundario a una hemorragia
Trastornos renales y urinarios				
Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia*), insuficiencia renal (incl. creatinina elevada en sangre, urea elevada en sangre)			Insuficiencia renal / insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente para causar hipoperfusión	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fiebre*, edema periférico, disminución general de la fuerza y la energía (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar* Edema localizado* (indisponibles para evaluación)			
Exploraciones complementarias				
	LDH elevada*, lipasa elevada*, amilasa elevada*			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Hemorragia después de una intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), contusión, secreción de la herida*		Pseudoaneurisma vascular		

* Frecuencia desconocida

1. QUÉ ES RIVARIOST / RIVAROXABAN Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Rivaroxaban la sustancia activa rivaroxaban y se usa en adultos para:

- Tratar los coágulos de sangre en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda) y en los vasos sanguíneos de los pulmones (embolia pulmonar), y para prevenir que estos coágulos de sangre vuelvan a aparecer en los vasos sanguíneos de las piernas y/o de los pulmones.
Rivaroxaban pertenece a un grupo de medicamentos llamados agentes antitrombóticos. Actúa bloqueando un factor de la coagulación (factor Xa) y, por lo tanto, reduciendo la tendencia de la sangre a formar coágulos.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR TRATAMIENTO CON RIVAROXAB / RIVAROXABAN

No tome Rivaroxaban:

- si es alérgico a Rivaroxaban o a alguno de los demás componentes de este medicamento
- si sangra excesivamente
- si padece una enfermedad o problema en un órgano del cuerpo que aumente el riesgo de sangrado grave (por ejemplo, úlcera de estómago, lesión o hemorragia en el cerebro o una intervención quirúrgica reciente en el cerebro o en los ojos
- si está tomando medicamentos para prevenir la formación de coágulos en la sangre (p. ej., warfarina, dabigatran, apixaban o heparina), excepto cuando está cambiando de tratamiento anticoagulante o mientras se le está administrando heparina a través de un catéter venoso o arterial, para que éste no se obstruya
- si padece una enfermedad del hígado que aumente el riesgo de sangrado

No tome Rivaroxaban si está embarazada o en periodo de lactancia o mientras se mueve si alguna de estas circunstancias se aplica a su caso.

3. CÓMO SE ADMINISTRA RIVAROXIST / RIVAROXABAN

Administración Oral

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Debe tomar Rivaroxaban acompañado de alimentos.

Trague los comprimidos, preferiblemente con agua.

Si tiene dificultad para tragar el comprimido entero, consulte a su médico sobre otras formas de tomar Rivaroxaban. El comprimido puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana, inmediatamente antes de tomarlo. A continuación, tome alimentos.

Si es necesario, su médico también puede administrarle el comprimido de Rivaroxaban triturado a través de una sonda gástrica.

Qué dosis tomar: La dosis recomendada es de un comprimido de Rivaroxaban 15 mg dos veces al día durante las 3 primeras semanas. Para el tratamiento después de 3 semanas, la dosis recomendada es de un comprimido de Rivaroxaban 20 mg una vez al día.

Esto envase para el inicio del tratamiento de Rivaroxaban 15 mg y 20 mg es sólo para las primeras 4 semanas de tratamiento. Una vez finalizado este envase, se seguirá el tratamiento con Rivaroxaban 20 mg una vez al día, tal y como le ha indicado su médico.

Si padece problemas en los riñones, su médico podría decidir reducirle la dosis del tratamiento a un comprimido de rivaroxaban 15 mg una vez al día pasadas 3 semanas si el riesgo de sangrado es superior al riesgo de tener otro coágulo de sangre.

Cuando tomar Rivaroxaban: Tome los comprimidos cada día, hasta que su médico le lo indique. Trate de tomar los comprimidos a la misma hora cada día para recordar a qué hora debe tomarlos. El médico decidirá durante cuánto tiempo debe seguir tomando el tratamiento.

Si toma más Rivaroxaban del que debe: Llame inmediatamente a su médico si ha tomado demasiados comprimidos de Rivaroxaban. Tomar demasiado Rivaroxaban aumenta el riesgo de sangrado.

Si olvidó tomar Rivaroxaban:

- Si está tomando un comprimido de 15 mg dos veces al día, y olvidó tomar una dosis, tómela en cuanto se acuerde. No tome más de dos comprimidos de 15 mg en un solo día. Si se olvidó tomar una dosis, puede tomar dos comprimidos de 15 mg a la vez; para obtener un total de dos comprimidos (30 mg) en un día. Al día siguiente deberá seguir tomando un comprimido de 15 mg dos veces al día.
- Si está tomando un comprimido de 20 mg una vez al día, y olvidó tomar una dosis, tómela en cuanto se acuerde. No tome más de un comprimido en un solo día para compensar una dosis olvidada. Tome el siguiente comprimido al día siguiente y, después, siga tomando un comprimido cada día.

Si interrumpe el tratamiento con Rivaroxaban: No interrumpa el tratamiento con Rivaroxaban sin consultar primero con su médico, porque Rivaroxaban trata y previene afecciones graves.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Rivaroxaban puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

3. CÓMO GUARDAR RIVAROXIST / RIVAROXABAN

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C en su envase original.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

No requiere condiciones especiales de conservación.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

• Rivaroxist 15 mg, Rivaroxist 15 mg y Rivaroxist 20 mg

• Envases conteniendo 7, 15, 30, 60 y 90 (x84) comprimidos recubiertos

7. QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS O INGESTA ACCIDENTAL

Ante la eventualidad de una sobredosificación o exposición accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Tel. (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital A. Posadas, Provincia de Buenos Aires, Tel. (011) 4654-6648 / 4658 - 7777
- Hospital de Niños Pedro Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel. (011) 4300-2115
- Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Tel. (0221) 451-5555
- Sanatorio de Niños, Rosario, Tel. (0341) 448-0200
- Optalvemios otros Centros de Intoxicaciones.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59342

Elaborado y acondicionado en Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. Butty 240, Piso 12°, (C1001AFB) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Planta Industrial: Avda. Valentín Vergara 1989, Ingeniero Allan, Partido de Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires.
Dirección Técnica: Mónica E. Ikonitzki - Farmacéutica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/aplicaciones/fag_eventos_adversos_nuevo/index.html

Para información adicional y reporte de evento adverso en el producto comunicarse al Departamento Médico:
(011) 6080-3100.

CCDS RDCCDS00002211 Octubre-2019 Fecha de última revisión: Noviembre 2020
Aprobada por disposición: DI-2020-8653
HF1101R01 2021

COMPOSICIÓN:

Comprimido Recubierto 10 mg contiene: Rivaroxaban 10,0 mg; Celulosa Microcristalina 40,0 mg; Lactosa Monohidrato 27,9 mg; Croscarmelosa Sódica 2,0 mg; Hipromelosa 2,0 mg; Lauril Sulfato de Sodio 0,5 mg; Estearato de Magnesio 0,6 mg; Hipromelosa 1,50 mg; Polietilenglicol 0,50 mg; Dióxido de Titanio 0,485 mg; Óxido de Hierro Rojo 0,015 mg.

Comprimido Recubierto 15 mg contiene: Rivaroxaban 15,0 mg; Celulosa Microcristalina 60,0 mg; Lactosa Monohidrato 41,85 mg; Croscarmelosa Sódica 4,5 mg; Hipromelosa 4,5 mg; Lauril Sulfato de Sodio 0,75 mg; Estearato de Magnesio 0,9 mg; Hipromelosa 2,25 mg; Polietilenglicol 0,75 mg; Dióxido de Titanio 0,525 mg; Óxido de Hierro Rojo 0,225 mg.

Comprimido Recubierto 20 mg contiene: Rivaroxaban 20,0 mg; Celulosa Microcristalina 80,0 mg; Lactosa Monohidrato 55,8 mg; Croscarmelosa Sódica 6,0 mg; Hipromelosa 6,0 mg; Lauril Sulfato de Sodio 1,0 mg; Estearato de Magnesio 1,2 mg; Hipromelosa 3,00 mg; Polietilenglicol 1,00 mg; Dióxido de Titanio 0,300 mg; Óxido de Hierro Rojo 0,700 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos, inhibidores directos del factor Xa. Cód. ATC: B01AF01

INDICACIONES: Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo, tales como insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, 75 años o más, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular previo o accidente isquémico transitorio.
Prevención de tromboembolismo venoso (VTE) en pacientes adultos que se someten a una cirugía electiva de reemplazo de rodilla o cadera.
Tratamiento de trombosis venosa profunda (DVT) y embolia pulmonar (PE), y prevención de DVT y PE recurrente en adultos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES: *Mecanismo de acción:* Rivaroxaban es un inhibidor directo del factor Xa altamente selectivo, con biodisponibilidad oral. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación de la sangre, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos. Rivaroxaban no inhibe la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos sobre las plaquetas.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA: *Efectos farmacodinámicos:* En los seres humanos se ha observado una inhibición de la actividad del factor Xa dosis-dependiente. Rivaroxaban modifica el tiempo de protrombina (PT) de forma dosis-dependiente con una extrema correlación con las concentraciones plasmáticas (el valor de r es igual a 0,98) si se emplea Neoplastin para el análisis. Otros reactivos proporcionarían resultados diferentes. La lectura del PT debe hacerse en segundos, porque el INR sólo se calibró y validó en el caso de los coumarínicos y no puede utilizarse con otros anticoagulantes.
En los pacientes sometidos a una intervención de cirugía ortopédica mayor, los percentiles 5/95 del PT (Neoplastin), de 2 a 4 horas después de administrar el comprimido de 10 mg, en el momento del efecto máximo, variaron entre 13 y 25 seg. Valores basales antes de la intervención 12 a 15 seg.
En un estudio de farmacología clínica en la reversión de la acción farmacodinámica de Rivaroxaban en adultos sanos (n = 22), se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 UKg) de dos tipos diferentes de PCC, un PCC de 3 factores (factores II, IX y X) y un PCC de 4 factores (factores II, VII, IX y X). El PCC de 3 factores produjo rebajas más rápidas del PT (Neoplastin) en aproximadamente 1,5 segundos a las 30 minutos, en comparación con reducciones que permanecieron constantes en los otros dos tipos de PCC. Los efectos de PCC 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 PCC de 4 factores.
El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) y el HepTest también están prolongados de forma dosis-dependiente; sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico de Rivaroxaban. No es necesario monitorizar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento con Rivaroxaban en la práctica clínica. Sin embargo, si está indicado clínicamente, un pueden medir los niveles de Rivaroxaban mediante ensayos cuantitativos calibrados para la actividad anti-factor Xa.
En pacientes que recibieron Rivaroxaban para el tratamiento de la DVT y PE, y la prevención de sus recurrencias, los percentiles 5/95 del PT (Neoplastin) de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido no dacir, en el momento del efecto

Lista 1A276/1A277/1A278

Rivacrist™ Rivaroxaban

10 mg, 15 mg, 20 mg

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta, Industria Argentina

Abbott

146

146

GP2021_0012
Diseño gráfico y Comunicación
Pablo Gabriel Roberto

info@gpcomunicacion.com.ar
TEL: +54 11 51742173

V01 - 06/MAR/2021 - Control: N/A - **Laetus: 146** - Medidas 705 x 160 mm

HF1101R01 Reemplaza a **HF1101R00**

HF1101R01 CONTROL DE CAMBIOS: LCR-16252-2021-DEV / LCR-16253-2020-DEV / LCR-16254-2020-DEV

Fecha y Firma | Aprobación de Gerencia de Quality Assurance

máximo) varían de 17 a 32 seg. en el caso de Rivaroxaban 15 mg dos veces al día, y de 15 a 30 seg. en el caso de Rivaroxaban 20 mg una vez al día. En el momento de la concentración mínima (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) variaron de 13 a 20 seg.

En pacientes con fibrilación auricular no valvular que recibieron Rivaroxaban para la prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica, los percentiles 5/95 del PT (Neoplastin) de 1 a 4 h después de la toma del comprimido (el momento del efecto máximo) 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 concentración valle (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 farmacológica de Rivaroxaban en adultos sanos (n=20), se evaluaron los efectos de dosis únicas 50 UI/kg de dos tipos diferentes de PCC, un PCC de 3 factores (factores II, IX y X) y un PCC de 4 factores (factores II, VII, IX y X). El PCC de 3 factores redujo los valores medios del PT (Neoplastin) en aproximadamente 1.0 segundos a los 30 minutos, en comparación con reducciones de, aproximadamente, 3.5 segundos observadas con el PCC de 4 factores. En cambio, el PCC 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 PCC de 4 factores.

El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) y el HepTest también están prolongados de forma dosis-dependiente. Sin embargo, no se recomienda evaluar el efecto anticoagulante de Rivaroxaban mediante estos parámetros de coagulación dado que los parámetros de coagulación durante el tratamiento con Rivaroxaban en la práctica clínica. Sin embargo, si está indicado clínicamente, se pueden medir los niveles de Rivaroxaban mediante ensayos cuantitativos calibrados para la actividad anti-factor Xa.

Eficacia clínica y seguridad: Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

El programa clínico de Rivaroxaban se diseñó para demostrar la eficacia de Rivaroxaban en la prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

En el estudio pivotal doble ciego ROCKET AF se aleatorizaron 14.264 pacientes para recibir Rivaroxaban 20 mg una vez al día (Rivaroxaban 15 mg una vez al día en pacientes con depuración de creatinina de 30 a 49 ml/min) o warfarina ajustada hasta un objetivo de INR de 2.5 (rango objetivo de 2.0 a 3.0). La mediana del tiempo en tratamiento fue de 19 meses y la duración total del tratamiento fue de hasta 41 meses.

El 34,4% de los pacientes recibió tratamiento con ácido acetilsalicílico y el 11,4% con antiarrítmicos de clase III, incluida la amiodarona.

Rivaroxaban ha sido inferior a warfarina para el criterio de valoración compuesto primario de accidente cerebrovascular y embolia sistémica (para del sistema nervioso central. En la población por protocolo y durante el tratamiento, se observó accidente cerebrovascular o embolia sistémica en 189 pacientes tratados con Rivaroxaban (1,7% anual) y en 241 pacientes tratados con warfarina (2,16% anual) (HR 0,79; CI del 95%, 0,66 - 0,96; P=0,0091) para no inferioridad. Entre todos los pacientes aleatorizados y analizados por intención de tratar, los eventos primarios ocurrieron en 269 en el caso de Rivaroxaban (2,12% anual) y 306 en los tratados con warfarina (2,42% anual) (HR 0,88; CI del 95%, 0,74 - 1,03; P=0,0337) para no inferioridad. En el análisis de seguridad, no se observaron diferencias significativas en los sucesos secundarios clínicamente relevantes entre los dos grupos de tratamiento por todas las causas.

En los pacientes del grupo tratado con warfarina, los valores del INR estuvieron dentro del rango terapéutico (2,0 a 3,0) por promedio del 55% del tiempo (mediana, 58%; rango intercuartil, 43 a 71). El efecto de Rivaroxaban no difirió según el grado de control del TIN (tiempo dentro del rango objetivo de INR entre 2.0-3.0) de los centros en los cuartiles con igual tamaño (P=0,74 para la interacción). En el cuartil más alto de control del TIN en los centros, el Ocoiente de riesgos (HR) de Rivaroxaban con respecto a warfarina fue de 0,74 (CI del 95%, 0,49 a 1,12).

Las tasas de incidencia de la variable principal de seguridad (episodios de hemorragia mayor y no mayor clínicamente relevante) fueron similares en ambos grupos de tratamiento (consulte la Sección 2).

Tabla 1: Resultados de eficacia del estudio de fase III ROCKET AF

Población del estudio	Análisis ITT de la eficacia en pacientes con fibrilación auricular no valvular		
Dosis del tratamiento	Rivaroxaban 20 mg una vez al día (15 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada) Dosis ajustada en acontecimientos (100 pacientes-año)	Warfarina ajustada hasta un objetivo de INR de 2.5 (rango terapéutico 2.0 a 3.0) Tasa de acontecimientos (100 pacientes-año)	HR (CI del 95%) valor de p, prueba de superioridad
Accidente cerebrovascular y embolia sistémica en afectación del CNS	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
Accidente cerebrovascular, embolia sistémica en afectación del CNS y muerte vascular	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Accidente cerebrovascular, embolia sistémica sin afectación del CNS, muerte vascular e infarto de miocardio	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
Accidente cerebrovascular	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Embolia sistémica sin afectación del CNS	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Infarto de miocardio	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

Tabla 2: Resultados de seguridad del estudio de fase III ROCKET AF

Población del estudio	Pacientes con fibrilación auricular no valvular*		
Dosis del tratamiento	Rivaroxaban 20 mg una vez al día (15 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada) Tasa de acontecimientos (100 pacientes-año)	Warfarina ajustada hasta un objetivo de INR de 2.5 (rango terapéutico 2.0 a 3.0) Tasa de acontecimientos (100 pacientes-año)	HR (CI del 95%) valor-p
Hemorragia mayor y no mayor clínicamente relevante	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96; 1,11) 0,442
Hemorragia mayor	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90; 1,23) 0,576
Muerte causada por hemorragia	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31; 0,79) 0,003
Hemorragia en órgano crítico	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53; 0,91) 0,007
Hemorragia intracraneal	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47; 0,93) 0,019
Descenso de hemoglobina	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03; 1,44) 0,019
Transfusión de 2 o más unidades de concentrado de hematíes o sangre total	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01; 1,55) 0,044
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	1185 (11,83)	1151 (11,37)	1,04 (0,96; 1,13) 0,345
Mortalidad por cualquier causa	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70; 1,03) 0,073

* Población de seguridad, durante el tratamiento / Nominalmente significativo

Además del estudio de fase III ROCKET AF, se llevó a cabo un estudio prospectivo de cohortes, de un solo brazo, posaleatorizado, no intervencionista, alterto (NARUTO) con aplicación central de resultados, incluyendo acontecimientos tromboembólicos y hemorragia mayor. Se reclutaron 6785 pacientes con fibrilación auricular no valvular para la prevención de accidente cerebrovascular y de la embolia sistémica bajo del riesgo moderado-alto (puntuación de CHADS2 de 2 como mínimo). En NARUTO, las puntuaciones medias de CHADS2 y HAS-BLED fueron similares de 2,0, en comparación con la puntuación media de CHADS2 y HAS-BLED de 3,1 y 2,0, respectivamente, en ROCKET AF. De pratiqo hemorragia mayor en 21 por 100 pacientes-años. Se notificó hemorragia mortal en 0,2 por 100 pacientes-años y hemorragia intracraneal en 0,4 por 100 pacientes-años. Se registró accidente cerebrovascular o embolia sistémica tuvo lugar en CNO en 0,8 por 100 pacientes-años. Estas observaciones en condiciones de práctica clínica son consistentes con el perfil de seguridad establecido en este estudio.

Pacientes sometidos a cardioversión: Se realizó un estudio exploratorio aleatorizado, prospectivo, abierto, multicéntrico con evaluación ciega de las variables (X-VERT) en 1504 pacientes (con y sin tratamiento anticoagulante en previo) con fibrilación auricular no valvular programada para cardioversión, para comparar Rivaroxaban con las dosis ajustadas de INA (aleatorización 2:1), para la prevención de acontecimientos cardiovasculares. Se utilizaron las estrategias de cardioversión guiada por TEE (de 1 a 5 días de pre-tratamiento) o cardioversión convencional (mínimo tres semanas de pretratamiento). Se produjeron acontecimientos en el criterio de valoración primario de eficacia (compuesto por todos los eventos de accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, embolia sistémica tuvo del CNS, infarto de miocardio IMB y muerte cardiovascular) en 5 pacientes (0,5%) en el grupo de Rivaroxaban (n = 978) y 5 pacientes (1,2%) en el grupo de VKA (n = 492; RR 0,52; CI del 95%; 0,15 - 1,73; población con intención de tratar modificada). De produjeron acontecimientos en el criterio de valoración primario de seguridad (hemorragia mortal en 6 (0,6%) y 4 (0,8%) pacientes en el grupo de Rivaroxaban (n = 989) y VKA (n = 499), respectivamente (RR 0,76; CI del 95%; 0,21 - 2,67; posición de seguridad). Todos estuvieron exploratorio mortal una eficacia y seguridad comparables entre los grupos de tratamiento con Rivaroxaban y con VKA en la cardioversión.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a PCI con colocación de stent: Se realizó un estudio abierto, aleatorizado y multicéntrico (PIONEER AF-PCI) en 2124 pacientes con fibrilación auricular no valvular que se sometieron a PCI con colocación de stent por enfermedad aterosclerótica para comparar la seguridad de dos regímenes de tratamiento de Rivaroxaban y uno de VKA. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1:1 durante un total de 12 meses de tratamiento. Se notificaron los pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular o TIA. El grupo 1 recibió Rivaroxaban 15 mg una vez al día (10 mg una vez al día en pacientes con depuración de creatinina de 30 a 49 ml/min) más ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis bajas durante 1, 6 o 12 meses, seguido de Rivaroxaban 15 mg o 10 mg en función con depuración de creatinina de 30 a 49 ml/min una vez al día más AAS en dosis bajas. El Grupo 3 recibió dosis ajustadas de VKA más DAPT durante 1, 6 o 12 meses, seguido de dosis ajustadas de VKA más AAS en dosis bajas.

El criterio de valoración primario de seguridad, los acontecimientos hemorragicos clínicamente significativos, se produjo en 109 (15,7%), 117 (16,8%) y 167 (24,0%) sujetos en el grupo 1, grupo 2 y grupo 3, respectivamente (HR 0,59; CI del 95% 0,47 - 0,76; p<0,001, y HR 0,63; CI del 95% 0,50 - 0,80, p<0,0001, respectivamente. El criterio de valoración secundario (compuesto de acontecimientos cardiovasculares, muerte CV IM o accidente cerebrovascular) ocurrió en 41 (5,9%), 36 (5,1%) y 36 (5,2%) sujetos en el grupo 1, grupo 2 y grupo 3, respectivamente. Cada uno de los regímenes de Rivaroxaban mostró una reducción significativa de los acontecimientos hemorrágicos clínicamente significativos en comparación con el régimen de VKA en pacientes con fibrilación auricular no valvular que se sometieron a una PCI con colocación de stent. El objetivo principal de PIONEER AF-PCI fue evaluar la seguridad. Los datos sobre la eficacia (incluidos los acontecimientos tromboembólicos) en esta población son limitados.

Prevención del VTE en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla: El programa clínico de Rivaroxaban fue diseñado para demostrar su eficacia en la prevención de los acontecimientos del tromboembolismo venoso (VTE), es decir, trombosis venosa profunda (DVT) proximal y distal, o embolia pulmonar (PE), en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores. En ensayos clínicos de fase II dióse cinco, controlados y aleatorizados, el programa RECORD estudió a más de 9500 pacientes (7050 con cirugía de reemplazo total de cadera y 2531 con reemplazo total de rodilla).

El tratamiento con Rivaroxaban, una dosis de 10 mg una vez al día, iniciado no antes de 6 horas después de la intervención quirúrgica, se comparó con Enoxaparina, a una dosis de 40 mg una vez al día, administrada 12 horas antes de la intervención.

En los tres ensayos clínicos de fase III (consulte la Tabla 1), Rivaroxaban redujo significativamente la tasa de tromboembolismo venoso total (cualquier DVT detectada mediante flebografía o ventunómica, PE no mortal y muerte) y la tasa de VTE mayor (DVT proximal, PE no mortal y muerte relacionada con VTE), es decir, los criterios de valoración primario y secundario mayores pre-especificados. Además, en los tres ensayos clínicos, la tasa de VTE ventunómico (DVT ventunómica, PE no mortal, muerte relacionada con VTE) fue más baja en los pacientes tratados con Rivaroxaban, en comparación con los tratados con Enoxaparina.

El criterio de valoración primario de seguridad, la hemorragia mayor, mostró tasas comparables en los pacientes tratados con 10 mg de Rivaroxaban, en comparación con 40 mg de Enoxaparina.

Tabla 1: Resultados de eficacia y seguridad de los estudios clínicos de fase III

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Población del estudio	4541 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera			2509 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera			2531 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de rodilla		
Posología y duración del tratamiento	Rivaroxaban 10 mg una vez al día después de 35 ± 4 días	Enoxaparina 40 mg una vez al día 35 ± 4 días	p	Rivaroxaban 10 mg una vez al día 12 ± 2 días	Enoxaparina 40 mg una vez al día 12 ± 2 días	p	Rivaroxaban 10 mg una vez al día 12 ± 2 días	Enoxaparina 40 mg una vez al día 12 ± 2 días	p
intervención									
VTE total	18 (1,1%)	58 (3,7%)	<0,0011	17 (2,0%)	81(9,3%)	< 0,001	79 (9,6%)	166(19,9%)	< 0,001
VTE mayor	4 (0,2%)	33 (2,0%)	<0,0001	6 (0,8%)	49 (5,1%)	< 0,001	8 (1,0%)	24 (2,6%)	<0,01
VTE ventunómico	6 (0,4%)	11 (0,7%)	3 (0,4%)	15 (1,7%)	8 (1,0%)	24 (2,7%)			
Hemorragias mayor	6 (0,3%)	2 (0,1%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)	7 (0,8%)	6 (0,5%)			

El análisis de los resultados agrupados de los estudios clínicos de fase III corroboró los datos obtenidos en los estudios individuales en cuanto a la reducción del VTE total, VTE mayor y VTE ventunómico con 10 mg de Rivaroxaban, una vez al día, en comparación con 40 mg de Enoxaparina, una vez al día.

Además del programa de estudios de fase III RECORD, se llevó a cabo un estudio de cohortes, post-autorización, no intervencionista, abierto (NARCO) que incluyó 17.413 pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de cadera o rodilla y en el que se comparó Rivaroxaban con el tratamiento tromboprofiláctico estándar, en condiciones de práctica clínica habitual. Se observó VTE ambulatorio en 57 (0,6%) pacientes del grupo Rivaroxaban (n=8.218) y en 88 (1,0%) pacientes del grupo de tratamiento estándar (n=8635); HR 0,63; CI del 95% 0,43-0,91 en la población de seguridad. En cuanto a la hemorragia mayor, se observó en 35 (0,4%) y 29 (0,3%) pacientes del grupo Rivaroxaban y del tratamiento estándar, respectivamente (HR 1,10; CI del 95% 0,67-1,80). Estos resultados fueron coherentes con los obtenidos en los ensayos clínicos pivotales aleatorizados.

Tratamiento del DVT, PE y prevención de DVT y PE recurrente: El programa clínico de Rivaroxaban se diseñó para demostrar la eficacia de Rivaroxaban en el tratamiento inicial y continuado de la DVT aguda y de la PE y en la prevención de sus recurrencias.

En cuatro estudios clínicos de fase III, aleatorizados y controlados (Estudios EINSTEIN DVT, Estudios EINSTEIN PE, Estudios EINSTEIN Extensión), se estudiaron más de 12.800 pacientes; adicionalmente, se realizó un análisis agrupado predefinido de los estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE. La duración combinada total del tratamiento en todos los estudios fue de 21 meses. En el estudio EINSTEIN DVT, se estudiaron 3449 pacientes con DVT aguda para el tratamiento de la DVT y prevención de las recurrencias de la DVT y de la PE (se excluyeron los pacientes que presentaban PE sintomática). La duración del tratamiento fue de 3, 6 o 12 meses, dependiendo del criterio clínico del investigador.

Para el tratamiento de la DVT aguda se administró Rivaroxaban 15 mg dos veces al día durante 3 semanas. Esta dosis fue seguida por 20 mg de Rivaroxaban una vez al día.

En el estudio EINSTEIN PE, se estudiaron 4832 pacientes con PE aguda para el tratamiento de la PE y para la prevención de las recurrencias de la DVT y la PE. La duración del tratamiento fue de 3, 6 o 12 meses, dependiendo del criterio clínico del investigador.

Para el tratamiento de la PE aguda se administró Rivaroxaban 15 mg dos veces al día durante tres semanas. Esta dosis fue seguida por 20 mg de Rivaroxaban una vez al día.

En los dos estudios Einstein DVT y Einstein PE, el tratamiento comparador fue Enoxaparina administrada durante al menos cinco días, en combinación con antagonista de la vitamina K hasta que el PINR estuviera en rango terapéutico (≥ 2,0). El tratamiento se continuó con un antagonista de la vitamina K, con un objetivo de dosis para mantener los valores de PINR dentro del rango terapéutico de 2,0 a 3,0.

En el estudio Einstein Extensión para la prevención de la DVT recurrente y de la PE se estudiaron 1197 pacientes con DVT o PE. El tratamiento tuvo una duración adicional de 6 o 12 meses en pacientes que previamente habían completado un período de 6 o 12 meses de tratamiento por VTE, en función del criterio clínico del investigador. Se comparó Rivaroxaban 20 mg una vez al día con placebo.

Los estudios Einstein DVT, PE y Extensión usaron las mismas variables principales y secundarias predefinidas de eficacia. La variable principal de eficacia fue el VTE sintomático y recurrente, definido como la combinación de DVT recurrente o bien PE mortal o no mortal. La variable secundaria de eficacia se definió como la combinación de DVT recurrente, PE no mortal y mortalidad por todas las causas.

En el estudio Einstein Dosis, se estudiaron 3396 pacientes con DVT y/o PE sintomáticos confirmada que completaron de 6 a 12 meses de tratamiento anticoagulante para la prevención de la PE mortal o la DVT o PE sintomática, recurrente y no mortal.

Se excluyeron del estudio a los pacientes con una indicación de anticoagulación continuada con dosificación terapéutica. La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses, dependiendo de la fecha individual de aleatorización (mediana: 351 días). Se compararon 20 mg de Rivaroxaban una vez al día y 10 mg de Rivaroxaban una vez al día con 100 mg de ácido acetilsalicílico una vez al día.

La variable principal de eficacia fue el VTE sintomático y recurrente, definido como la combinación de DVT recurrente o bien PE mortal o no mortal.

En el estudio Einstein DVT (consulte la Tabla 1) Rivaroxaban demostró ser no inferior a Enoxaparina / antagonista de la vitamina K (VKA) para la variable principal de eficacia (p < 0,0001 [prueba de no-inferioridad]; cociente de riesgo (HR) 0,680 (0,443 - 1,042), p = 0,076 [prueba de superioridad]). El beneficio clínico neto pre-especificado variable principal de eficacia más episodios hemorrágicos mayores) mostró un HR de 0,87 (CI del 95%: 0,47 - 0,99), valor nominal de p = 0,0271 en favor de Rivaroxaban. Los valores del INR estuvieron dentro del rango terapéutico un promedio del 60,3% del tiempo para una duración media del tratamiento de 189 días, y del 55,4%, 60,1% y 62,8% del tiempo en los grupos con una duración prevista del tratamiento de 3, 6 y 12 meses, respectivamente. En el grupo del tratamiento con Enoxaparina/VKA, no se observó una relación clara entre la media del TTR (tiempo dentro del rango objetivo de INR entre 2,0 - 3,0) del centro en los centros de igual tamaño y la incidencia de VTE recurrente (p = 0,932 para la interacción). En el terciil más alto según el control del centro, el HR de Rivaroxaban con respecto a warfarina fue de 0,69 (CI del 95%; 0,35 - 1,35).

Las tasas de incidencia de la variable principal de seguridad (hemorragia mayor y no mayor clínicamente relevante) fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

Tabla 1: Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III Einstein DVT

Población del estudio	3449 pacientes con tromboembolismo venoso previo sintomático agudo	
Dosis y duración del tratamiento	Rivaroxaban* 3, 6 o 12 meses N=1731	Enoxaparina/VKA* 3, 6 o 12 meses N=1718
VTE sintomático recurrente	36 (2,1%)	51 (3,0%)
PE sintomático recurrente	20 (1,2%)	18 (1,0%)
DVT sintomática recurrente	14 (0,8%)	28 (1,6%)
DVT + PE sintomáticos	1 (0,1%)	0
PE mortal/muerte en la que no puede descartarse PE	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Hemorragia mayor	14 (0,8%)	20 (1,2%)
Muerte	2 (0,1%)	5 (0,3%)
Hemorragia en órgano crítico	3 (0,2%)	5 (0,3%)
Hemorragia intracraneal	2 (0,1%)	3 (0,2%)
Hemorragia mortal	0	1 (0,1%)
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	125 (7,3%)	118 (6,9%)

* Rivaroxaban 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de Rivaroxaban 20 mg una vez al día
* Enoxaparina durante al menos 5 días, solapado con y seguido por VKA
* p < 0,0001 (no-inferioridad); HR pre-especificado de 2,00; HR: 0,680 (0,443 - 1,042), p = 0,0076 (superioridad)

En el estudio Einstein PE (consulte la Tabla 3) Rivaroxaban demostró ser no inferior a Enoxaparina/VKA para la variable principal de eficacia (p = 0,0026 [prueba de no inferioridad]; HR: 1,123 (0,749 - 1,684). El beneficio clínico neto pre-especificado (variable principal de eficacia más episodios hemorrágicos mayores) mostró un HR de 0,849 (CI del 95%: 0,633 a 1,138), valor nominal de p = 0,2771. Los valores del INR estuvieron dentro del rango terapéutico un promedio del 63% del tiempo para una duración media del tratamiento de 215 días, y del 57%, 62% y 65% del tiempo en los grupos con una duración prevista del tratamiento de 3, 6 y 12 meses, respectivamente. En el grupo de tratamiento con Enoxaparina/VKA, no se observó una relación clara entre la media del TTR (tiempo dentro del rango objetivo de INR entre 2,0– 3,0) del centro en los terciles de igual tamaño y la incidencia de VTE recurrente (p = 0,052 para la interacción). En el terciil más alto según el control del centro, el HR de Rivaroxaban con respecto a warfarina fue de 0,642 (CI del 95%: 0,277 - 1,484).

Las tasas de incidencia de la variable principal de seguridad (acontecimientos hemorrágicos mayores o no mayores clínicamente relevantes) fueron ligeramente inferiores en el grupo de tratamiento con Rivaroxaban (10,3% (249/2412) frente a las del grupo de tratamiento con Enoxaparina/VKA (11,4% (274/2406)). La incidencia de las variables secundarias de seguridad (acontecimientos de sangrado mayor) fue inferior en el grupo de Rivaroxaban (1,1% (26/2412) comparado con la de Enoxaparina/vaqos VKA (2,2% (52/2406)), con un HR (0,493 (CI del 95%: 0,309 - 0,789).

Tabla 2: Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III Einstein PE

Población del estudio	4832 pacientes con PE sintomática aguda	
Dosis y duración del tratamiento	Rivaroxaban* 3, 6 o 12 meses N=2.413	Enoxaparina/VKA* 3, 6 o 12 meses N=2.419
VTE sintomático recurrente*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
PE sintomática recurrente	23 (1,0%)	20 (0,8%)
DVT sintomática recurrente	18 (0,7%)	17 (0,7%)
DVT + PE sintomáticos	0	2 (<0,1%)
PE mortal/muerte en la que no puede descartarse PE	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Hemorragia mayor	26 (1,1%)	52 (2,2%)
Muerte	0	2 (<0,1%)
Hemorragia en órgano crítico	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Hemorragia intracraneal	3 (0,2%)	2 (0,1%)
Hemorragia mortal	0	1 (<0,1%)
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	223 (9,2%)	220 (9,1%)

* Rivaroxaban 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de Rivaroxaban 20 mg una vez al día
* Enoxaparina durante al menos 5 días, solapado con y seguido por VKA
* p < 0,0026 (no-inferioridad); HR pre-especificado de 2,00; HR: 1,123 (0,749 – 1,684)

Se realizó un análisis agrupado pre-especificado de los resultados de los estudios Einstein DVT y PE (consulte la Tabla 3).

Tabla 3: Resultados de eficacia y seguridad del análisis agrupado de los estudios de fase III Einstein DVT y Einstein PE

Población del estudio	8281 pacientes con PE e DVT sintomática aguda	
Dosis y duración del tratamiento	Rivaroxaban* 3, 6 o 12 meses N=4150	Enoxaparin/VKA* 3, 6 o 12 meses N=4131
VTE sintomático recurrente*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
PE sintomática recurrente	43 (1,0%)	38 (0,9%)
DVT sintomática recurrente	32 (0,8%)	45 (1,1%)
PE y DVT sintomáticos	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
PE mortal/muerte en la que no puede descartarse PE	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Hemorragia mayor	40 (1,0%)	72 (1,7%)
Muerte	2 (<0,1%)	7 (0,2%)

* Rivaroxaban 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de Rivaroxaban 20 mg una vez al día
* Enoxaparina durante al menos 5 días, solapado con y seguido por VKA
* p < 0,0001 (no-inferioridad); HR pre-especificado de 1,75; HR: 0,866 (0,661 – 1,186)

El beneficio clínico neto pre-especificado (variable primaria de eficacia más episodios hemorrágicos mayores) del análisis agrupado no reportó con un HR de 0,771 (CI del 95%: 0,614 - 0,967, valor nominal de p = 0,0244).

En el estudio Einstein Extensión (consulte la Tabla 5), Rivaroxaban fue superior a placebo en cuanto a las variables principal y secundaria de eficacia. En cuanto a la variable principal de seguridad (hemorragia mayor) hubo una tasa de incidencia numéricamente superior no significativa en los pacientes tratados con Rivaroxaban 20 mg una vez al día, en comparación con placebo. La variable secundaria de seguridad (hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante) mostró unas tasas más altas en los pacientes tratados con Rivaroxaban 20 mg una vez al día, en comparación con placebo.

Tabla 4: Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III Einstein Extensión

Población del estudio	1197 pacientes continuamente el tratamiento y la prevención del tromboembolismo venoso recurrente	
Dosis y duración del tratamiento	Rivaroxaban* 6 o 12 meses N=602	Placebo 6 o 12 meses N=594
VTE sintomático recurrente*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
PE sintomática recurrente	2 (0,3%)	13 (2,2%)
DVT sintomática recurrente	5 (0,8%)	29 (4,9%)
PE mortal/muerte en la que no puede descartarse PE	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Hemorragia mayor	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante	32 (5,4%)	7 (1,2%)

* Rivaroxaban 20 mg una vez al día
* p < 0,0001 (superioridad); HR: 0,185 (0,087 – 0,393)

En el estudio Einstein Choice (consulte la Tabla 6), Rivaroxaban 20 mg y 10 mg fueron superiores a 100 mg de ácido acetilsálicílico en cuanto a la variable principal de eficacia. La variable principal de seguridad (hemorragia mayor) fue similar en los pacientes tratados con Rivaroxaban 20 mg y 10 mg una vez al día, en comparación con 100 mg de ácido acetilsálicílico

Tabla 5: Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III Einstein Choice

Población del estudio	3365 pacientes con tromboembolismo venoso recurrente		
Dosis del tratamiento	Rivaroxaban 20 mg una vez al día N=1107	Rivaroxaban 10 mg una vez al día N=1127	ASA 100 mg una vez al día N=131
Mediana de la duración del tratamiento [rango intercuartil]	349 (189-362) días	353 (190-362) días	350 (186-362) días
VTE sintomático recurrente	17 (1,5%)	13 (1,2%)	50 (4,4%)
PE sintomática recurrente	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
DVT sintomática recurrente	9 (0,8%)	6 (0,7%)	30 (2,7%)
PE mortal/muerte en la que no puede descartarse PE	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
VTE sintomático recurrente, ML accidente cerebrovascular o embolia sistémica sin afectación del CNS	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Hemorragia mayor	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
VTE ventunómico recurrente y hemorragia mayor (beneficio clínico neto)	23 (2,1%)*	17 (1,5%) **	53 (4,7%)

Posiciones especiales

Dosis No hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas entre pacientes hombres y mujeres.

Población de edad avanzada: Los pacientes de edad avanzada presentaron concentraciones plasmáticas mayores que los pacientes más jóvenes, con unos valores medios del AUC que fueron aproximadamente 1.5 veces superiores, principalmente debido a la disminución (aparente de la depuración renal y total. No es necesario un ajuste de la dosis. *Diferentes categorías de peso corporal:* Los valores extremos en el peso corporal (< 50 kg o > 120 kg) tuvieron poco efecto en las concentraciones plasmáticas de Rivaroxaban (menos del 25%). No es necesario un ajuste de la dosis.

Diferencias en el origen étnico: No se observaron diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre los pacientes de raza blanca, afroamericanos, de origen latinoamericano, japonés o chino, en cuanto a las propiedades farmacocinéticas a farmacodinámicas.

Insuficiencia hepática: Los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A), solo presentaron cambios menores en la farmacocinética de Rivaroxaban (aumento medio del AUC de 1,2 veces), lo que fue del comparable al grupo control de voluntarios sanos. En pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el modelo de Rivaroxaban estuvo asimismo significativamente en 2,3 veces, en comparación con voluntarios sanos. El AAC parcial aumentó 2,6 veces. Estos pacientes también mostraron una disminución de la eliminación renal de Rivaroxaban, similar a los pacientes con insuficiencia renal moderada. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

La inhibición de la actividad del factor Xa no incrementó en un factor de 2,6 en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del PT se incrementó en un factor de 2,1. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada fueron más sensibles a Rivaroxaban, lo que produjo una relación farmacocinética/farmacodinámica más pronunciada entre la concentración y el PT.

Rivaroxaban está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluyendo pacientes cirróticos clasificados como Child Pugh B y C.

Insuficiencia renal: Se observó un aumento de la exposición de Rivaroxaban, correlacionado con la disminución de la función renal, evaluada mediante los determinaciones de la depuración de creatinina. En personas con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina de 50 a 80 ml/min), moderada (depuración de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (depuración de creatinina de 15 a 29 ml/min), las concentraciones plasmáticas de Rivaroxaban (AUC) aumentaron 1.4, 1.9 y 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 con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del PT aumentó en factores de 1.3, 2.2 y 2.4, respectivamente. No hay datos en pacientes con depuración de creatinina < 15 ml/min. Debido a la elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que Rivaroxaban sea dializable. No se recomienda el uso en pacientes con depuración de creatinina < 15 ml/min. Rivaroxaban debe utilizarse con precaución en pacientes con depuración de creatinina de 15 a 29 ml/min.

Datos farmacocinéticos preliminares de los pacientes que recibieron Rivaroxaban 20 mg una vez al día y el tratamiento de DVT agudo, la concentración media geométrica (intervalo de predicción del 90%) a las 2 - 4 h y a las 24 h aproximadamente fueron de 215 (30 - 1003) y 32 (4 - 316) nanogramos/ml, respectivamente. Los valores del INR estuvieron dentro del rango terapéutico en el momento de la toma del comprimido en 53 (2 - 355) y 32 (1 - 316) nanogramos/ml, respectivamente.

Una vez que Rivaroxaban se suspende, el INR puede medirse de manera confiable al menos 24 horas después de la última dosis.

Cambio de anticoagulantes parenterales a Rivaroxaban: Para los pacientes que actualmente están recibiendo un anticoagulante parenteral, se debe suspender el anticoagulante parenteral e iniciar Rivaroxaban de 0 a 2 horas antes