

Para una información más detallada, la Ficha Técnica completa está a disposición de los profesionales sanitarios.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección Reacciones adversas, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

Xarelto 15 mg / Xarelto 20 mg comprimidos recubiertos con película. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA: Cada comprimido recubierto con película contiene 15 mg/ 20 mg de rivaroxaban. Excipiente con efecto conocido: cada comprimido recubierto con película contiene 24,13 mg/21,76 mg de lactosa (como monohidrato). **FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimidos de color rojo (15 mg) o pardo rojizo (20 mg), redondos y biconvexos (6 mm de diámetro y 9 mm de radio de curvatura), con la cruz de BAYER en una cara, y “15” ó “20” y un triángulo en la otra cara. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas:** Adultos: Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad \geq 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos. Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos. Población pediátrica: Tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y prevención de las recurrencias del TEV en niños y adolescentes menores de 18 años con un peso de entre 30 kg y 50 kg después de al menos 5 días de tratamiento inicial con anticoagulación parenteral. **Posología:** *Prevención del ictus y de la embolia sistémica en adultos:* La dosis recomendada es de 20 mg de rivaroxaban una vez al día, que es también la dosis máxima recomendada. El tratamiento con Xarelto debe continuarse a largo plazo siempre que el beneficio de la prevención del ictus y de la embolia sistémica sea superior al riesgo de hemorragia. Si se olvida una dosis, el paciente debe tomar inmediatamente Xarelto y seguir al día siguiente con la dosis de una vez al día recomendada. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada. *Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos:* La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP aguda o de la EP es de 15 mg dos veces al día, durante las tres primeras semanas, seguida de 20 mg una vez al día para el tratamiento continuado así como para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP. Se debe considerar una duración corta del tratamiento (por lo menos 3 meses) en los pacientes con TVP o EP provocada por factores mayores de riesgo transitorio (es decir, cirugía mayor o traumatismo recientes). Se debe considerar una duración más prolongada del tratamiento en los pacientes con TVP o EP provocada, no relacionada con factores mayores de riesgo transitorio, TVP o EP no provocada, o antecedentes de TVP o EP recurrente. Cuando está indicada la prevención extendida de la TVP o EP recurrente (después de finalizar por lo menos 6 meses de tratamiento de la TVP o la EP), la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. Se debe considerar la administración de una dosis de Xarelto 20 mg una vez al día en los pacientes en los que se considera que el riesgo de TVP o EP recurrente es alto, por ejemplo, los que tienen comorbilidades complicadas, o los que han presentado TVP o EP recurrente con la prevención extendida con Xarelto 10 mg una vez al día. La duración del tratamiento y la selección de la dosis deben individualizarse después de una valoración cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). *Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrente:* Días 1-21: 15 mg dos veces al día. Dosis total diaria: 30 mg. Día 22 en adelante: 20 mg una vez al día. Dosis total diaria: 20 mg. *Prevención de TVP y EP recurrente:* Después de finalizar al menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP: 10 mg una vez al día o 20 mg una vez al día. Dosis total diaria: 10 mg o 20 mg. Para facilitar el cambio de dosis de 15 mg a 20 mg después del Día 21, está disponible un envase para el inicio del tratamiento de Xarelto en las primeras 4 semanas para el tratamiento de la TVP/EP. Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día (días 1 a 21), éste deberá tomar inmediatamente Xarelto para garantizar una toma de 30 mg de Xarelto al día. En este caso, se pueden tomar dos comprimidos de 15 mg a la vez y al día siguiente se deberá seguir con la pauta habitual recomendada de 15 mg dos veces al día. Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de una vez al día, deberá tomar inmediatamente Xarelto, y seguir al día siguiente con la pauta recomendada de una vez al día. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada. *Tratamiento del TEV y prevención de las recurrencias del TEV en niños y adolescentes:* El tratamiento con Xarelto en niños y adolescentes menores de 18 años debe iniciarse tras un mínimo de 5 días de tratamiento inicial con anticoagulación parenteral. La dosis para niños y adolescentes se calcula en función del peso corporal. Peso corporal de 30 a 50 kg: se recomienda una dosis diaria única de 15 mg de rivaroxaban. Esta es la dosis máxima diaria. Peso corporal de 50 kg o más: se recomienda una dosis diaria única de 20 mg de rivaroxaban. Esta es la dosis máxima diaria. Para pacientes con un peso corporal inferior a 30 kg, consulte la Ficha Técnica de Xarelto granulado para suspensión oral. El peso del niño debe ser vigilado y la dosis revisada regularmente. Esto es para asegurar que se mantiene una dosis terapéutica. Los ajustes de dosis se deben realizar únicamente en base a los cambios en el peso corporal. El tratamiento debe continuar durante al menos 3 meses en

Para una información más detallada, la Ficha Técnica completa está a disposición de los profesionales sanitarios.

niños y adolescentes. El tratamiento se puede prolongar hasta 12 meses cuando sea clínicamente necesario. No hay datos disponibles en niños para respaldar una reducción de la dosis después de 6 meses de tratamiento. La relación beneficio/riesgo de continuar el tratamiento después de 3 meses debe evaluarse de forma individual teniendo en cuenta el riesgo de trombosis recurrente frente al riesgo potencial de hemorragia. Si se olvida una dosis, esta debe tomarse lo antes posible después de advertirlo, pero sólo en el mismo día. Si esto no es posible, el paciente debe saltarse la dosis y continuar con la siguiente según lo prescrito. El paciente no debe tomar dos dosis para compensar una dosis olvidada. Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a Xarelto: Prevención del ictus y de la embolia sistémica: deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con Xarelto cuando el valor del INR (International Normalised Ratio) sea $\leq 3,0$. Tratamiento de la TVP, EP y en la prevención de sus recurrencias en adultos y tratamiento del TEV y prevención de sus recurrencias en pacientes pediátricos: deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con Xarelto cuando el valor del INR sea $\leq 2,5$. Al cambiar el tratamiento con AVK a Xarelto, los valores de INR del paciente estarán falsamente elevados después de la toma de Xarelto. El INR no es un parámetro válido para medir la actividad anticoagulante de Xarelto, por lo que no debe utilizarse. *Cambio de tratamiento con Xarelto a antagonistas de la vitamina K (AVK):* Existe la posibilidad de una incorrecta anticoagulación durante la transición de Xarelto a AVK. Debe garantizarse una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe señalarse que Xarelto puede contribuir a un aumento del INR. En los pacientes que cambien de Xarelto a AVK, estos tratamientos deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea $\geq 2,0$. Durante los dos primeros días del periodo de cambio se utilizará la dosis inicial estándar de AVK, que se ajustará posteriormente en función de los resultados del INR. Mientras los pacientes están bajo tratamiento con Xarelto y AVK, el INR puede determinarse a partir de las 24 horas que siguen a la dosis de Xarelto y siempre antes de la siguiente dosis. Una vez interrumpido el tratamiento con Xarelto, el INR puede determinarse con fiabilidad pasadas al menos 24 horas de la última dosis. Pacientes pediátricos: Los niños que cambien de tratamiento de Xarelto a AVK deben continuar con Xarelto durante 48 horas después de la primera dosis de AVK. Después de 2 días de administración conjunta, se debe determinar el INR antes de la siguiente dosis programada de Xarelto. Se aconseja continuar coadministrando Xarelto y AVK hasta que el INR sea $\geq 2,0$. Una vez que se suspenda Xarelto, se pueden realizar pruebas de INR de manera fiable 24 horas después de la última dosis (ver más arriba y la sección 4.5). *Cambio de tratamiento con anticoagulante parenteral a Xarelto:* Los pacientes adultos y pediátricos que están recibiendo un anticoagulante por vía parenteral, deben interrumpir el tratamiento anticoagulante por vía parenteral e iniciar el tratamiento con Xarelto de 0 a 2 horas antes de la siguiente administración programada del medicamento por vía parenteral (p. ej., heparina de bajo peso molecular). En el caso de un anticoagulante parenteral administrado por perfusión continua (p. ej., heparina no fraccionada intravenosa) Xarelto deberá administrarse en el momento de la suspensión del anticoagulante parenteral. *Cambio de tratamiento con Xarelto a anticoagulante parenteral:* Se debe interrumpir Xarelto y administrar la primera dosis de anticoagulante parenteral en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de Xarelto. **Poblaciones especiales:** *Insuficiencia renal – Adultos:* los escasos datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban aumentan significativamente. Por lo tanto, Xarelto se debe usar con precaución en estos pacientes. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) se recomiendan las siguientes pautas posológicas: Para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día. Para el tratamiento de la TVP y de la EP, y la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP se debe tratar a los pacientes con 15 mg dos veces al día durante las tres primeras semanas. Después, cuando la dosis recomendada es de 20 mg una vez al día, deberá considerarse una reducción de la dosis de 20 mg una vez al día a 15 mg una vez al día si el riesgo de sangrado valorado en el paciente supera el riesgo de recurrencia de TVP y de EP. La recomendación para el uso de 15 mg se basa en el modelo farmacocinético que no se ha estudiado en este contexto clínico. Cuando la dosis recomendada es 10 mg una vez al día, no es necesario un ajuste de la dosis a partir de la dosis recomendada. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min). *Población pediátrica:* Niños y adolescentes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular 50 - 80 ml/min/1,73 m²): no se requiere un ajuste de la dosis, según los datos en adultos y los datos limitados en pacientes pediátricos. Niños y adolescentes con insuficiencia renal moderada o grave (tasa de filtración glomerular < 50 ml/min/1,73 m²): no se recomienda el uso de Xarelto, ya que no se dispone de datos clínicos (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). *Insuficiencia hepática:* Xarelto está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C. No se dispone de datos clínicos en niños con insuficiencia hepática *Pacientes de edad avanzada:* No se

Para una información más detallada, la Ficha Técnica completa está a disposición de los profesionales sanitarios.

requiere ajuste de dosis. *Peso corporal*: No se requiere ajuste de dosis en adultos. En el caso de los pacientes pediátricos, la dosis se determina en función del peso corporal. *Sexo*: No se requiere ajuste de dosis. *Pacientes sometidos a cardioversión*: El tratamiento con Xarelto se puede iniciar o continuar en pacientes que requieran cardioversión. Para una cardioversión guiada por ecocardiografía transesofágica (ETE) en pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, el tratamiento con Xarelto debe iniciarse al menos 4 horas antes de la cardioversión para asegurar una anticoagulación adecuada. **En todos los pacientes**, se deberá confirmar antes de la cardioversión que el paciente ha tomado Xarelto según lo prescrito. En las decisiones sobre inicio y duración del tratamiento, se tendrán en cuenta las recomendaciones de las guías establecidas para el tratamiento anticoagulante en pacientes sometidos a cardioversión. *Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) con colocación de stent*: Se dispone de experiencia limitada con el uso de una dosis reducida de Xarelto 15 mg una vez al día (o Xarelto 10 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min)), además de un inhibidor del P2Y12, durante un máximo de 12 meses en pacientes con fibrilación auricular no valvular que requieran anticoagulación oral y se sometan a ICP con colocación de stent (ver secciones “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). *Población pediátrica*: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en niños de 0 a 18 años para la indicación de prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. No se dispone de datos. Por lo tanto, no se recomienda el uso en niños menores de 18 años para indicaciones distintas al tratamiento del TEV y la prevención de las recurrencias del TEV. *Forma de administración*: **Adultos**: Xarelto se administra por vía oral. Los comprimidos deben administrarse con alimentos. *Trituración de los comprimidos*: Para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, el comprimido de Xarelto puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral. Inmediatamente después de la administración del comprimido triturado se debe administrar el alimento. El comprimido triturado también se puede administrar a través de sonda gástrica (ver “Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones”). *Niños y adolescentes de 30 kg a 50 kg de peso*: Xarelto es para uso por vía oral. Se debe aconsejar al paciente que trague el comprimido con líquido. También debe tomarse con alimentos. Los comprimidos deben tomarse con un intervalo aproximado de 24 horas. 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. El comprimido no se debe dividir para intentar proporcionar una fracción de la dosis del comprimido. *Trituración de los comprimidos*: En el caso de los pacientes que no puedan tragar los comprimidos enteros, se debe utilizar Xarelto granulado para suspensión oral. Si no se dispone inmediatamente de la suspensión oral, cuando se prescriban dosis de 15 mg o 20 mg de rivaroxaban, 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. El comprimido triturado se puede administrar a través de una sonda nasogástrica o sonda de alimentación gástrica (ver Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones). **Contraindicaciones**: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Hemorragia activa clínicamente significativa. Lesión o enfermedad, si se considera que tiene un riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores. Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatran etexilato, apixaban, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto. Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C. Embarazo y lactancia. **Advertencias y precauciones especiales de empleo**: Durante todo el periodo de tratamiento se recomienda una estrecha monitorización clínica del paciente, en línea con la práctica de anticoagulación. **Riesgo de hemorragia**: Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman Xarelto deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en enfermedades que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de Xarelto debe interrumpirse si se produce una hemorragia grave (ver sección “Sobredosis”). En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, génito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxaban a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por

Para una información más detallada, la Ficha Técnica completa está a disposición de los profesionales sanitarios.

ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado. Varios subgrupos de pacientes, como se explica posteriormente, presentan un mayor riesgo de hemorragia. En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y de anemia después del inicio del tratamiento. Cualquier disminución inexplicada de los niveles de hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado. Aunque el tratamiento con rivaroxaban no requiere una monitorización rutinaria de la exposición, la determinación de los niveles de rivaroxaban mediante un ensayo anti-factor Xa cuantitativo calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales, en las que el conocimiento de la exposición a rivaroxaban puede ayudar en la toma de decisiones clínicas, como por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia. Población pediátrica: Existen datos limitados en niños con trombosis de los senos venosos cerebrales que tienen infección del SNC (ver sección 5.1). El riesgo de hemorragia debe ser evaluado cuidadosamente antes y durante el tratamiento con rivaroxaban. Insuficiencia renal: En pacientes adultos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban podrían aumentar de forma significativa (en promedio, 1,6 veces), lo que conllevaría un aumento del riesgo de hemorragia. Xarelto debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min. No se recomienda el uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min. Xarelto debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y que reciben de forma concomitante otros medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban. No se recomienda el uso de Xarelto en niños y adolescentes con insuficiencia renal moderada o grave (tasa de filtración glomerular < 50 ml/min/1,73 m²), ya que no se dispone de datos clínicos. Interacción con otros medicamentos: No se recomienda utilizar Xarelto en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir). Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp y por lo tanto pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban hasta un nivel clínicamente relevante (en promedio, 2,6 veces), lo que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia. No se dispone de datos clínicos en niños que reciben tratamiento concomitante sistémico con inhibidores potentes tanto del CYP 3A4 como de la P-gp. Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico e inhibidores de la agregación plaquetaria o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Puede considerarse el uso de un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa. Otros factores de riesgo hemorrágico: Al igual que otros agentes antitrombóticos, rivaroxaban no está recomendado en pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia, tales como: trastornos hemorrágicos, congénitos o adquiridos; hipertensión arterial grave no controlada; otra enfermedad gastrointestinal sin úlcera activa que pueda producir complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico); retinopatía vascular; bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar. Pacientes con prótesis valvulares: Rivaroxaban no debe utilizarse para trombotprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de la válvula aórtica transcatóter (TAVR). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Xarelto en pacientes con prótesis valvulares cardíacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Xarelto proporciona una anticoagulación adecuada en esta población. No se recomienda el tratamiento con Xarelto en estos pacientes. Pacientes con síndrome antifosfolipídico: No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como rivaroxaban en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios tromboticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K. Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent: Se dispone de datos clínicos de un estudio intervencionista con el objetivo primario de evaluar la seguridad en pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent. Los datos sobre la eficacia en esta población son limitados (ver secciones “Posología y forma de administración” y “Propiedades farmacodinámicas”). No hay datos disponibles para estos pacientes con antecedentes de ictus/accidente isquémico transitorio (AIT). Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar: Xarelto no está recomendado como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto 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

Para una información más detallada, la Ficha Técnica completa está a disposición de los profesionales sanitarios.

complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos acontecimientos puede estar aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o espinal traumática o repetida. Se debe controlar con frecuencia la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, será necesario un diagnóstico y tratamiento urgente. Antes de la intervención neuraxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir medicamentos anticoagulantes para la tromboprolifaxis. No se dispone de experiencia clínica sobre el uso de rivaroxaban 15 mg/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 y debe valorarse con la urgencia de un procedimiento diagnóstico. En base a las características farmacocinéticas generales, para la extracción de un catéter epidural, debe transcurrir al menos dos veces el tiempo de vida media desde la última administración de rivaroxaban, es decir, 18 horas como mínimo en pacientes adultos 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. No se dispone de datos sobre el momento de la colocación o retirada del catéter neuraxial en niños mientras están recibiendo Xarelto. En tales casos, interrumpa rivaroxaban y considere el uso de un anticoagulante parenteral de acción corta. 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 Xarelto 15 mg/20 mg por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y basándose en el criterio clínico del médico. Si la intervención no puede retrasarse, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención. Se debe reiniciar lo antes posible la administración de Xarelto 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, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson/necrosis epidérmica tóxica y síndrome DRESS, asociadas con el uso de rivaroxaban durante la farmacovigilancia poscomercialización (ver sección "Reacciones adversas"). Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento: la aparición de la reacción ocurre en la mayoría de los casos durante las primeras semanas de tratamiento. Se debe interrumpir el tratamiento con rivaroxaban a la primera aparición de erupción cutánea grave (p.ej., extensa, intensa y/o con ampollas), o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones en las mucosas. Información acerca de los excipientes: Xarelto 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. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio". **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Se desconoce el alcance de las interacciones en la población pediátrica. Los datos de interacciones que se mencionan a continuación se obtuvieron en adultos y las advertencias de la sección 4.4 deben tenerse en cuenta para la población pediátrica. Inhibidores del CYP3A4 y de la 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 Xarelto en pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol o con inhibidores de la proteasa del VIH. Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp. Las sustancias activas que inhiben intensamente sólo una de las vías de eliminación de rivaroxaban, el CYP3A4 o la P-gp, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban en menor grado. La claritromicina (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

Para una información más detallada, la Ficha Técnica completa está a disposición de los profesionales sanitarios.

CYP3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces del AUC y de la C_{max} medias de rivaroxaban. La interacción con eritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1,8 veces el AUC media de rivaroxaban y de 1,6 veces en la C_{max} , comparado con sujetos con la 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 la 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 (TP, TTPa). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de rivaroxaban. Debido al aumento del riesgo de hemorragia, se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante.

AINEs e inhibidores de la agregación plaquetaria: No se observó una prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de rivaroxaban (15 mg) y 500 mg de naproxeno. No obstante, algunas personas pueden tener una respuesta farmacodinámica más pronunciada. No se observó ninguna interacción farmacocinética ni farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxaban concomitantemente con 500 mg de ácido acetilsalicílico. El clopidogrel (dosis de carga de 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 AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que estos medicamentos aumentan, de por sí, el riesgo de hemorragia.

INSRS e IRSN: Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de hemorragia en caso de uso concomitante con INSR o IRSN debido a su efecto notificado en las plaquetas. Cuando se usaron concomitantemente 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 relevantes.

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) aumentaron el tiempo de protrombina/INR (Neoplastin) de forma importante (pueden observarse valores individuales del INR de hasta 12), mientras que los efectos sobre el TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena (PTE) fueron aditivos. Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de rivaroxaban durante el periodo de cambio de tratamiento, puede utilizarse la actividad anti-factor Xa, PiCT y HepTest, ya que la warfarina no afecta a estas pruebas. Al cuarto día tras la última dosis de warfarina, todas las pruebas (incluyendo TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y PTE) reflejaron únicamente el efecto de rivaroxaban. Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de warfarina durante el periodo de cambio de tratamiento, se puede usar la determinación del INR en la C_{trough} 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 concomitantemente con midazolam (sustrato del CYP3A4), digoxina (sustrato de la P-gp), atorvastatina (sustrato del CYP3A4 y de la P-gp) u omeprazol (inhibidor de la bomba de protones). Rivaroxaban no inhibe ni induce ninguna isoforma mayor del CYP, como el CYP3A4.

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

Fertilidad, embarazo y lactancia: **Embarazo:** No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Xarelto en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Debido a la posible toxicidad reproductiva, riesgo intrínseco de hemorragia y

Para una información más detallada, la Ficha Técnica completa está a disposición de los profesionales sanitarios.

la evidencia de que rivaroxaban atraviesa la barrera placentaria, Xarelto está contraindicado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con rivaroxaban. **Lactancia:** No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Xarelto en mujeres en período de lactancia. Los datos en animales indican que rivaroxaban se excreta en la leche materna. Por lo tanto, Xarelto 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:** Xarelto puede influir ligeramente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han descrito reacciones adversas como síncope (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 trece estudios de fase III en adultos, que incluyeron a 53.103 pacientes expuestos a rivaroxaban, y en dos estudios pediátricos de fase II y uno de fase III, que incluyeron a 412 pacientes. Ver los estudios de fase II que figuran a continuación. **Número de pacientes estudiados, dosis total diaria y duración máxima del tratamiento en los estudios pediátricos y en adultos de fase III. Indicación: Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. Número de pacientes:* 6.097. Dosis total diaria: 10 mg. Duración máxima del tratamiento: 39 días. Indicación: Prevención del TEV en pacientes encamados. Número de pacientes:* 3.997. Dosis total diaria: 10 mg. Duración máxima del tratamiento: 39 días. Indicación: Tratamiento de TVP, EP y prevención de las recurrencias de TVP y EP. Número de pacientes:* 6.790. Dosis total diaria: Días 1 a 21: 30 mg; Día 22 en adelante: 20 mg; Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg. Duración máxima del tratamiento: 21 meses. Indicación: Tratamiento del TEV y prevención de recurrencias del TEV en recién nacidos a término y en niños menores de 18 años tras el inicio de tratamiento anticoagulante estándar. Número de pacientes*:329. Dosis total diaria: Dosis ajustada según el peso corporal para lograr una exposición similar a la observada en adultos tratados por TVP con 20 mg de rivaroxaban una vez al día . Duración máxima del tratamiento: 12 meses. Indicación: Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Número de pacientes*: 7.750. Dosis total diaria: 20 mg. Duración máxima del tratamiento: 41 meses. Indicación: Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes después de padecer un síndrome coronario agudo (SCA). Número de pacientes*: 10.225. Dosis total diaria: 5 mg o 10 mg respectivamente, administrado conjuntamente con AAS o bien con AAS más clopidogrel o ticlopidina. Duración máxima del tratamiento: 31 meses. Indicación: Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP. Número de pacientes*: 18.244. Dosis total diaria: 5 mg administrado conjuntamente con AAS o bien solo 10 mg . Duración máxima del tratamiento: 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. Las hemorragias notificadas con mayor frecuencia fueron epistaxis (4,5%) y la hemorragia del tracto gastrointestinal (3,8%). **Tasas de acontecimientos de hemorragia* y anemia en los pacientes expuestos a rivaroxaban en los estudios pediátricos y en adultos de fase III finalizados. Indicación: Prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. Cualquier hemorragia: 6,8% de los pacientes; Anemia: 5,9% de los pacientes. Indicación: Prevención del TEV en pacientes enfermos médicamente. Cualquier hemorragia: 12,6% de los pacientes; Anemia: 2,1% de los pacientes. Indicación: Tratamiento de TVP, EP y prevención de recurrencias. Cualquier hemorragia: 23% de los pacientes; Anemia: 1,6% de los pacientes. Indicación: Tratamiento del TEV y prevención de recurrencias del TEV en recién nacidos a término y en niños menores de 18 años tras el inicio de tratamiento anticoagulante estándar. Cualquier hemorragia: 39,5% de los pacientes. Anemia: 4,6% de los pacientes. Indicación: Prevención de ictus y de embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Cualquier hemorragia: 28 por 100 pacientes-años; Anemia: 2,5 por 100 pacientes-años. Indicación: Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes después de un SCA. Cualquier hemorragia: 22 por 100 pacientes-años; Anemia: 1,4 por 100 pacientes-años. Indicación: Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP. Cualquier hemorragia: 6,7 por 100 pacientes-años; Anemia: 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. **Reacciones adversas:** Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con Xarelto en pacientes adultos y pediátricos se resumen a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas (convención MedDRA) y según las frecuencias que se definen como: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); No conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles. **Todas las reacciones adversas notificadas en pacientes adultos en estudios clínicos de fase III o por uso poscomercialización* y****

Para una información más detallada, la Ficha Técnica completa está a disposición de los profesionales sanitarios.

en dos estudios de fase II y uno de fase III en pacientes pediátricos. Trastornos de la sangre y del sistema linfático: *frecuentes:* Anemia (incl. respectivos parámetros de laboratorio); *poco frecuentes:* Trombocitosis (incl. recuento de plaquetas elevado)^A, trombocitopenia ; **Trastornos del sistema inmunológico:** *poco frecuentes:* Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico; *muy raras:* Reacciones anafilácticas que incluyen shock anafiláctico; **Trastornos del sistema nervioso:** *frecuentes:* Mareos, cefalea; *poco frecuentes:* Hemorragia cerebral e intracraneal; síncope. **Trastornos oculares:** *frecuentes:* Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival); **Trastornos cardíacos:** *poco frecuentes:* Taquicardia; **Trastornos vasculares:** *frecuentes:* Hipotensión, hematoma; **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** *frecuentes:* Epistaxis; hemoptisis; **Trastornos gastrointestinales:** *frecuentes:* Sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal), dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, náuseas, estreñimiento^A, diarrea, vómitos^A ; *poco frecuentes:* Sequedad de boca; **Trastornos hepato biliares:** *frecuentes:* Transaminasas elevadas; *poco frecuentes:* Insuficiencia hepática, bilirrubina elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada^A, GGT elevada^A; *raras:* Ictericia, bilirrubina conjugada elevada (con o sin elevación concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (que incluye lesión traumática hepatocelular); **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** *frecuentes:* Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado), exantema, equimosis; *poco frecuentes:* Urticaria; *muy raras:* Síndrome de Stevens-Johnson/ necrolisis epidérmica, síndrome DRESS. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** *frecuentes:* Dolor en las extremidades^A; *poco frecuentes:* Hemartrosis; *raras:* Hemorragia muscular; *frecuencia no conocida:* Síndrome compartimental secundario a una hemorragia; **Trastornos renales y urinarios:** *frecuentes:* Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia^B); insuficiencia renal (incl. creatinina elevada en sangre, urea elevada en sangre); *frecuencia no conocida:* Insuficiencia renal /insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente para causar hipoperfusión; **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** *frecuentes:* Fiebre^A, edema periférico, disminución general de la fuerza y la energía (incl. fatiga y astenia); *poco frecuentes:* Sensación de malestar (indisposición) (incl. malestar general); *raras:* edema localizado^A; **Exploraciones complementarias:** *poco frecuentes:* LDH elevada^A, lipasa elevada^A, amilasa elevada^A. **Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:** *frecuentes:* Hemorragia después de una intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida, contusión), secreción de la herida^A; *raras:* pseudoaneurisma vascular^C. A): observado en la prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. B): observado en el tratamiento de la TVP, EP y prevención de sus recurrencias como muy frecuente en mujeres < 55 años. C): observado como poco frecuente en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido un SCA (tras una intervención coronaria percutánea). *Se aplicó una estrategia selectiva preespecificada para la recopilación de acontecimientos adversos. Debido a que la incidencia de reacciones adversas no aumentó y a que no se identificó ninguna reacción adversa nueva, no se han incluido los datos del estudio COMPASS para el cálculo de la frecuencia en esta tabla. Descripción de reacciones adversas seleccionadas: Debido a su mecanismo de acción farmacológica, el uso de Xarelto puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, que puede dar lugar a una anemia post-hemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un posible desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia, la anemia o ambas. En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxaban a largo plazo con respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un adecuado seguimiento clínico, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en ciertos grupos de pacientes, como por ejemplo, en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante que afecte a la hemostasia. El sangrado menstrual puede ser más intenso y/o prolongarse. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, cefalea o tumefacción inexplicada, disnea o shock de causa desconocida. En algunos casos, a consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de isquemia cardíaca, como dolor torácico o angina de pecho. Se han notificado complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia intensa, como el síndrome compartimental o insuficiencia renal debida a hipoperfusión. Por lo tanto deberá tenerse en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado. Población pediátrica: La evaluación de la seguridad en niños y adolescentes se basa en los datos de seguridad de dos estudios abiertos con control activo de fase II y uno de fase III realizados en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta una edad inferior a 18 años. Los resultados de seguridad fueron generalmente similares entre rivaroxaban y el tratamiento comparador en los diversos grupos de edad pediátricos. En general, el perfil de seguridad en los 412 niños y adolescentes tratados con rivaroxaban fue similar al observado en la población adulta y consistente en todos los subgrupos de edad, aunque la evaluación es limitada por el pequeño número de pacientes. En los pacientes

Para una información más detallada, la Ficha Técnica completa está a disposición de los profesionales sanitarios.

pediátricos se notificaron con mayor frecuencia, en comparación con los adultos, cefalea (muy frecuente, 16,7%), fiebre (muy frecuente, 11,7%), epistaxis (muy frecuente, 11,2%), vómitos (muy frecuente, 10,7%), taquicardia (frecuente, 1,5%), aumento de la bilirrubina (frecuente, 1,5%) y bilirrubina conjugada elevada (poco frecuente, 0,7%). De forma consistente con la población adulta, se observó menorragia en el 6,6% (frecuente) de las adolescentes después de la menarquia. La trombocitopenia observada en la experiencia poscomercialización en la población adulta fue frecuente (4,6%) en los estudios clínicos pediátricos. Las reacciones adversas al medicamento en los pacientes pediátricos fueron principalmente de gravedad leve a moderada. 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **Sobredosis:** En adultos, se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 600 mg sin complicaciones hemorrágicas u otras reacciones adversas. Los datos disponibles en niños son limitados. Debido a la limitada absorción a dosis supraterapéuticas de 50 mg de rivaroxaban o superiores se espera un efecto techo sin un aumento posterior de la exposición plasmática media en adultos. Sin embargo, no se dispone de datos a dosis supraterapéuticas en niños. Se dispone de un agente de reversión específico (andexanet alfa) que antagoniza el efecto farmacodinámico de rivaroxaban en adultos, pero no se ha establecido en niños (ver Ficha técnica deandexanet alfa). Se puede considerar el uso de carbono activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por rivaroxaban. Tratamiento de la hemorragia: En caso de producirse una complicación hemorrágica en un paciente que recibe tratamiento con rivaroxaban, se deberá retrasar la siguiente administración de rivaroxaban o interrumpir el tratamiento si se considera conveniente. Rivaroxaban tiene una semivida de eliminación de entre 5 y 13 horas en adultos. La semivida en niños estimada con enfoques de modelos farmacocinéticos poblacionales (popPK) 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 intensa), 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, deberían plantearse tanto la administración de un agente de reversión inhibidor del factor Xa específico (andexanet alfa), que antagoniza el efecto farmacodinámico de rivaroxaban, como la administración de un agente de reversión procoagulante específico para revertir el efecto, como el concentrado de complejo de protrombina (CCP), concentrado de complejo de protrombina activado (CCPA) o factor VIIa recombinante (r-FVIIa). Sin embargo, actualmente hay una experiencia clínica muy limitada con el uso de estos medicamentos en adultos y niños que reciben rivaroxaban. La recomendación se basa también en datos no clínicos limitados. Deberá plantearse la readministración de factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría de la hemorragia. Dependiendo de la disponibilidad local, en caso de hemorragia mayor debe considerarse consultar a un experto en coagulación. No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante de rivaroxaban. La experiencia con ácido tranexámico es limitada y no hay experiencia con ácido aminocaproico y aprotinina en adultos tratados con rivaroxaban. No se dispone de experiencia sobre el uso de estos agentes en niños tratados con rivaroxaban. No hay una justificación científica sobre la ventaja ni experiencia con el hemostático sistémico desmopresina en pacientes tratados con rivaroxaban. Debido a su elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que rivaroxaban sea dializable. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes:** Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina; croscarmelosa sódica; lactosa monohidrato; hipromelosa (2910); laurilsulfato de sodio; estearato de magnesio; Recubrimiento con película: macrogol (3350); hipromelosa (2910); dióxido de titanio (E171); óxido de hierro rojo (E172). **Incompatibilidades:** No procede. **Periodo de validez:** 3 años. Comprimidos triturados: Los comprimidos triturados de rivaroxaban son estables en agua y en puré de manzana hasta 4 horas. **Precauciones especiales de conservación:** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **Naturaleza y contenido del envase:** Blíster de PP / lámina de aluminio, en envases de 28 ó 42 comprimidos recubiertos con película, o blísters precortados unidos en envases de 100 x 1 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. Xarelto 20 mg, 28 comprimidos y Xarelto 15 mg, 28 comprimidos, P.V.P. (IVA): 84,8€. Xarelto 20 mg, 100 comprimidos y Xarelto 15 mg, 100 comprimidos, P.V.P. (IVA): 212,38€. También se dispone de un envase para la presentación de 15 mg con 42 comprimidos recubiertos con película no incluido en la prestación farmacéutica del SNS. Xarelto 15 mg, 42 comprimidos P.V.P. (IVA): 127,20€. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la

Para una información más detallada, la Ficha Técnica completa está a disposición de los profesionales sanitarios.

normativa local. Trituración de los comprimidos: Los comprimidos de rivaroxaban se pueden triturar y suspender en 50 ml de agua y administrarse por medio de una sonda nasogástrica o una sonda de alimentación gástrica tras confirmar la colocación de la sonda en el estómago. Después, la sonda se debe lavar con agua. Dado que la absorción de rivaroxaban depende del lugar de liberación del principio activo, se debe evitar la administración de rivaroxaban en una localización distal al estómago, ya que esto puede dar lugar a una reducción de la absorción y, por consiguiente, a una menor exposición al principio activo. Después de la administración de un comprimido triturado de rivaroxaban de 15 mg o 20 mg, la dosis debe ser acompañada inmediatamente por la alimentación enteral. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**: Bayer AG, 51368 Leverkusen (Alemania). **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/08/472/011-021, EU/1/08/472/023-024, EU/1/08/472/036-039, EU/1/08/472/048-049. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**: Fecha de la primera autorización: 30/septiembre/2008. Fecha de la última renovación: 22/mayo/2018. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO: 01/2021.**

Medicamento incluido en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud para la indicación *“Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad \geq 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos”*. Con visado de inspección. Para la indicación *“Tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y prevención de las recurrencias del TEV en niños y adolescentes menores de 18 años con un peso de entre 30 kg y 50 kg después de al menos 5 días de tratamiento inicial con anticoagulación parenteral”* no se ha finalizado el trámite administrativo de precio y reembolso.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.