REMEXAL®

RIVAROXABAN

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta - Industria Argentina

FORMULAS
Cada comprimido recubierto x 10 mg contiene: RIVAROXABAN 10,00 mg. Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa E15 2,955 mg; Lauril Sulfato de Sodio 0,600 mg; Celulosa Microcristalina 28,400 mg; Lactosa 15,000 mg; Croscarmelosa Sódica 3,000 mg; Estearato de Magnesio 0,600 mg; Dióxido de Titanio 0,564 mg; Talco 0,530 mg; Polietilenglicol 6000 0,235 mg; Óxido de Hierro Rojo (CI 77491) 0,016 mg; Povidona K30 0,100 mg.

Cada comprimido recubierto x 15 mg. contiene: RIVAROXABAN 15,00 mg. Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa E15 4,433 mg; Lauril Sulfato de Sodio 0,900 mg; Celulosa Microcristalina 42,600 mg; Lactosa 22,500 mg; Croscarmelosa Sódica 4,500 mg; Estearato de Magnesio 0,900 mg; Dióxido de Titanio 0,846 mg; Talco 0,795 mg; Polietilenglicol 6000 0,353 mg; Óxido de Hierro Rojo (CI 77491) 0,024 mg; Povidona K30 0,150 mg.

Cada comprimido recubierto x 20 mg. contiene: RIVAROXABAN 20,00 mg. Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa E15 5,910 mg; Lauril Sulfato de Sodio 1,200 mg; Celulosa Microcristalina 56,800 mg; Lactosa 30,000 mg; Croscarmelosa Sódica 6,000 mg; Estearato de Magnesio 1,200 mg; Dióxido de Titanio 1,128 mg; Talco 1,060 mg; Polietilenglicol 6000 0,470 mg; Óxido de Hierro Rojo (CI 77491) 0,032 mg; Povidona K30 0,200 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo con biodisponibilidad oral.
Cód. ATC: B01AF01

INDICACIONES
REMEXAL 10 mg
REMEXAL está indicado para la prevención del Tromboembolismo Venoso (TEV) en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica ortopédica mayor de las extremidades inferiores.

REMEXAL 15 y 20 mg
REMEXAL está indicado para la prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular.
REMEXAL está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP), y para la prevención de la TVP y el EP recurrentes.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Mecanismo de acción
El rivaroxabán es un inhibidor del factor directo Xa altamente selectivo, con biodisponibilidad oral. La activación del factor X al factor Xa (FXa) mediante la vía intrínseca y extrínseca juega una función central en la cascada de coagulación de sangre. El FXa convierte la protrombina directamente a trombina a través del complejo de la protrombina y en última instancia, esta reacción deriva en la formación de coágulos de fibrina y la activación de plaquetas por la trombina. Una molécula del FXa es capaz de generar más de 1000 moléculas de trombina debido a la naturaleza amplificadora de la cascada de coagulación. Además, la tasa de reacción del FXa unido a la protrombinasa, aumenta 300.000 veces en comparación la del FXa libre, y causa una explosión generadora de trombina. Como consecuencia, varias pruebas de coagulación específicas y globales se ven afectadas por el rivaroxabán. En seres humanos, se observó inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa.
Efectos farmacodinámicos
En seres humanos, se observó inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa. El rivaroxabán afecta el tiempo de protrombina (TP) de una manera dependiente de la dosis, con una correlación cercana a las concentraciones plasmáticas (valor r equivale a 0.98), si se usa Neoplastin para el ensayo.
Otros reactivos arrojarían distintos resultados. La lectura del TP se debe realizar en segundos ya que el índice internacional normalizado, INR (International Normalized Ratio) está calibrado y validado únicamente para coumarín y no se puede usar para ningún otro anticoagulante. En pacientes sometidos a cirugías ortopédicas mayores, los percentilos 5/95 para el TP (Neoplastin), de 2 a 4 horas después de la administración del comprimido (es decir, en el momento del efecto máximo), variaron de 13 a 25 segundos.
El tiempo parcial de tromboplastina activado (activated partial thromboplastin time, aPTT) y el HepTest también están prolongados, manera dependiente de la dosis; sin embargo, no se los recomienda para evaluar el efecto farmacodinámico de rivaroxabán. La actividad contra el factor Xa también se ve afectada por el rivaroxabán; sin embargo, no se dispone de un estándar para la calibración.
No es necesario controlar los parámetros de coagulación durante el tratamiento clínico de rutina con rivaroxabán.

FARMACOCINÉTICA
Absorción y biodisponibilidad
El rivaroxabán se absorbe rápidamente y las concentraciones máximas (Cmáx) aparecen entre 2-4 horas después de la administración del comprimido.
La absorción oral de rivaroxabán es casi completa y la biodisponibilidad oral es alta (80-100%) para la dosis en comprimidos de 2,5 mg y 10 mg, independientemente de las condiciones de ayuno/alimento. La ingesta de alimentos no afecta el ABC o Cmáx de rivaroxabán a la dosis de 10 mg. Los comprimidos de REMEXAL de 2,5 y 10 mg se pueden tomar con y sin alimentos.
Debido a un grado reducido de absorción se determinó para el comprimido de 20 mg una biodisponibilidad oral del 66% bajo condiciones de ayuno. Cuando REMEXAL 20 mg se administra simultáneamente con alimentos se observaron aumentos del ABC promedio del 39% en comparación con la ingesta en ayunas, lo que indica una absorción casi completa y una biodisponibilidad oral alta. Rivaroxabán 15 mg y 20 mg se deben tomar con alimentos.
Con alimentos se ha demostrado proporcionalidad con la dosis para las concentraciones de 10, 15 y 20 mg.
La variabilidad en la farmacocinética de rivaroxabán es moderada con variabilidad entre individuos (CV%) que va del 30% al 40%.
La absorción de rivaroxabán depende del sitio de liberación del medicamento en el tubo digestivo. Se reportó una disminución del 29% y del 66% en el ABC y Cmáx en comparación con el comprimido cuando se libera rivaroxabán granulado en el intestino delgado proximal. La exposición disminuye adicionalmente si se libera el medicamento en la porción distal del intestino delgado o en el colon ascendente. Evitese la administración de rivaroxabán distal al estómago ya que puede disminuir la absorción y la exposición correspondiente al medicamento.
La biodisponibilidad (ABC y Cmáx) de 20 mg de rivaroxabán administrados por vía oral como comprimido triturado y mezclado en puré de manzana o suspendido en agua y administrado por sonda nasogástrica y seguido de una comida líquida, fue comparable a la del comprimido entero. Dado el perfil farmacocinético predecible y proporcional a la dosis de rivaroxabán, los resultados de biodisponibilidad de este estudio probablemente sean aplicables a dosis más bajas de rivaroxabán.
Distribución
En seres humanos, la unión de las proteínas plasmáticas es alta, de aproximadamente 92% a 95%, siendo la albúmina sérica el componente de unión principal. El volumen de distribución es moderado siendo V55 aproximadamente 50 l.
Metabolismo y eliminación
De la dosis de rivaroxabán administrada, aproximadamente 2/3 sufre una degradación metabólica, cuya mitad se elimina entonces renalmente y la otra mitad se elimina a través de la materia fecal. El último 1/3 de la dosis administrada se elimina mediante la excreción renal directa como sustancia activa inalterada en la orina, fundamentalmente a través de la secreción renal activa.
El rivaroxabán se metaboliza vía CYP 3A4, CYP 2J2 y mecanismos independientes de CYP. La degradación oxidativa de la porción de morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amidas son las principales vías de biotransformación. En base a investigaciones in vitro, rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (P-glucoproteína) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama).
El rivaroxabán inalterado es el compuesto más importante en el plasma humano, sin metabolitos circulantes principales ni activos presentes. Con una depuración sistémica de alrededor de 10 l/h, el rivaroxabán se puede clasificar como un fármaco de depuración baja. La eliminación del rivaroxabán del plasma ocurrió con vidas medias terminales de 5 a 9 horas en individuos jóvenes, y con vidas medias terminales de 11 a 13 horas en los ancianos.
Pacientes geriátricos
Los pacientes ancianos exhibieron mayores concentraciones plasmáticas que los pacientes jóvenes, con valores medios del ABC alrededor de 1,5 veces más altos, principalmente debido a la depuración total y renal reducida (aparente).
Sexo
No hubo diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes entre pacientes hombres y mujeres.
Peso corporal
Pesos corporales extremos (<50 kg vs. >120 kg) influenciaron poco las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (menos del 25%).
Niños y adolescentes
No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.
Diferencias étnicas
No se observaron diferencias étnicas entre pacientes de origen caucásido, afroamericanos, hispanos, japoneses o chinos en cuanto a la farmacocinética y farmacodinámica.
Disfunción hepática
El efecto de la disfunción hepática sobre la farmacocinética de rivaroxabán se ha estudiado en sujetos categorizados de acuerdo con la clasificación de Child Pugh, un procedimiento estándar en el desarrollo clínico. El propósito original de la clasificación del Child Pugh es evaluar el pronóstico de la enfermedad hepática crónica, principalmente cirrosis. En los pacientes en los que el objetivo es la anticoagulación, el aspecto crucial de la disfunción hepática es la síntesis reducida de los factores de coagulación normales. Debido a que solamente una de las cinco mediciones clínicas/bioquímicas que componen el sistema de clasificación de Child Pugh captura este aspecto, el riesgo de hemorragia en pacientes puede no tener correlación clara con este esquema de clasificación. Por lo tanto, la decisión de tratar a los pacientes con un anticoagulante debería tomarse independientemente de la clasificación de Child Pugh. El rivaroxabán está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con la coagulopatía que conlleva un riesgo de hemorragia clínicamente relevante.
Los pacientes cirróticos con disfunción hepática leve (clasificada como Child Pugh A) exhibieron solamente cambios menores en la farmacocinética de rivaroxabán (un aumento 1.2 veces en el ABC de rivaroxabán, en promedio), casi comparable con el correspondiente grupo sano de control. No se observaron diferencias relevamentes en las propiedades farmacodinámicas entre estos grupos.
En los pacientes cirróticos con disfunción hepática moderada (clasificada como Child Pugh B), la media del ABC de rivaroxabán aumentó significativamente en 2.3 veces, en comparación con voluntarios sanos, debido al deterioro significativo de la depuración del fármaco, que indica enfermedad hepática importante. El ABC libre aumentó en 2.6 veces. No existen datos de pacientes con disfunción hepática grave. La inhibición de la actividad del factor Xa aumentó por un factor de 2.6 comparada con voluntarios sanos; la prolongación de TP aumentó similarmente por un factor de 2.1. La prueba de coagulación global TP evalúa la vía extrínseca que consiste en los factores de coagulación VII, X, V, II y I que se sintetizan en el hígado. Los pacientes con disfunción hepática moderada fueron más sensibles al rivaroxabán, lo que resultó en una relación PK/PD más abrupta entre la concentración y el TP.
No existen datos disponibles sobre pacientes clasificados como Child Pugh C.
Disfunción renal
Hubo un aumento en la exposición a rivaroxabán inversamente correlacionado con la disminución en la función renal, según se evaluó mediante las mediciones de depuración de creatinina. En individuos con disfunción renal leve (ClCr: 80-50 ml/min), moderada (ClCr: <50-30 ml/min) o grave (ClCr: <30-15 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (AB) fueron 1.4, 1.5 y 1.6 veces mayores respectivamente, comparado con voluntarios sanos.
Los aumentos correspondientes en cuanto a los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados.
En individuos con disfunción renal leve, moderada o grave, la inhibición general de la actividad del factor Xa aumentó por un factor de 1.5, 1.9 y 2.0 respectivamente, comparada con la de voluntarios sanos; la prolongación del TP aumentó similarmente por un factor de 1.3, 2.2 y 2.4 respectivamente. No hay datos de pacientes con ClCr <15 ml/min.
Debido a la enfermedad subyacente, los pacientes con disfunción renal grave corren un mayor riesgo tanto de hemorragia como de trombosis.
Administración concomitante de inductores potentes del CYP 3A4
En un estudio de fase I, la administración concomitante de rivaroxabán con el inductor potente del CYP 3A4 y la gp-P rifampicina dio lugar a una disminución aproximada de un 50% en el ABC media de rivaroxabán, con disminución paralela en sus efectos farmacodinámicos.
En un estudio de fase IIa, se estudió la FC/FD de un régimen de dosis adaptado de rivaroxabán (30 mg dos veces al día en las primeras 3 semanas de tratamiento, seguido de 20 mg dos veces al día) en 19 pacientes tratados por TVP o EP y quienes fueron medicados de forma concomitante con un inductor potente del CYP 3A4 y la gp-P (rifampicina o fenitoína). El régimen de dosis adaptado en estos pacientes condujo a una exposición y farmacodinámica similares, en comparación con pacientes tratados por TVP (15 mg dos veces al día en las primeras 3 semanas de tratamiento, seguido de 20 mg una vez al día) sin la administración concomitante de un inductor potente del CYP 3A4.
Datos preclínicos sobre seguridad
La evaluación de seguridad no clínica de los datos de estudios convencionales y apropiados sobre seguridad farmacológica, estudios de toxicidad de dosis única y repetida, sobre genotoxicidad, fototoxicidad y carcinogenia y toxicidad en la reproducción, no revela riesgos especiales para los seres humanos.
No se observó toxicidad específica en relación con algún órgano hasta las dosis más altas investigadas.
Farmacología de seguridad
La función cardiovascular, respiratoria y del sistema nervioso central no se vio afectada. No se observó un potencial pro-arritmogénico.
No se observaron efectos clínicamente relevantes en relación con la motilidad gastrointestinal, la función hepática, la función renal y los niveles de glucosa en sangre.
Toxicidad aguda y dosis repetidas
El rivaroxabán demostró toxicidad aguda baja en ratas y ratones.
El rivaroxabán se investigó en estudios de dosis repetidas de hasta 6 meses en ratas y de hasta 12 meses en perros. En base al modo de acción farmacológico no se pudo establecer un NOEL debido a los efectos en el tiempo de coagulación. Todo hallazgo adverso, excepto por una ligera reducción en el aumento de peso en ratas y en perros, se pudo relacionar con un efecto farmacológico exagerado del compuesto. En perros a niveles de exposición muy altos, se observaron hemorragias espontáneas graves. Los NOAEL posteriores a la exposición crónica son de 12.5 mg/kg en ratas y 5 mg/kg en perros.
Carcinogenia
El rivaroxabán se investigó hasta 60 mg/kg/día, alcanzando niveles de exposición similares a los de seres humanos (ratones) o hasta 3.6 veces más (ratas) que en seres humanos.
El rivaroxabán no demostró potencial carcinogénico en ratas y ratones.
Toxicología reproductiva
El rivaroxabán se investigó en estudios de toxicidad en el desarrollo a niveles de exposición de hasta 14 veces (ratas) y hasta 33 veces (conejos) por encima de la exposición terapéutica en seres humanos. El perfil toxicológico se caracteriza principalmente por la toxicidad materna debido a efectos farmacodinámicos exagerados. Hasta la dosis más alta investigada, no se identificó ningún potencial teratogénico primario.
[^{14}C] La radioactividad relacionada con rivaroxabán penetró la barrera placentaria en las ratas. En ninguno de los órganos y tejidos fetales, la exposición en términos de concentraciones máximas o ABC, excedió la exposición en la sangre materna. La exposición promedio en los fetos, en base a un ABC (0-24), alcanzó cerca del 20% de la exposición en la sangre materna. Las glándulas mamarias tuvieron un ABC aproximado equivalente en sangre, lo que indica la secreción de radioactividad en la leche.
El rivaroxabán no mostró un efecto sobre la fertilidad masculina o femenina hasta 200 mg/kg.
Lactancia
[^{14}C] El rivaroxabán se administró oralmente a ratas Wistar lactantes (día 8 a 10 posparto), en forma de una dosis oral única de 3 mg/kg de peso corporal.
[^{14}C] La radioactividad relacionada con rivaroxabán se excretó en la leche de las ratas lactantes sólo en poca medida, en relación con la dosis administrada: la cantidad calculada de radioactividad excretada con la leche fue del 2.12% de la dosis materna dentro de las 32 horas posteriores a la administración.
Genotoxicidad
No se observó genotoxicidad en una prueba de detección de mutación genética en bacteria (prueba de Ames), ni en una prueba in vitro de aberraciones cromosómicas ni en una prueba in vivo del micronúcleo.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
REMEXAL 10 mg
Dosis habitual recomendada
La dosis recomendada para prevención de TEV en las intervenciones quirúrgicas ortopédicas mayores es de un comprimido recubierto de 10 mg, una vez al día.
Duración del tratamiento
Después de la cirugía mayor de cadera, los pacientes deben recibir tratamiento durante cinco semanas.
Después de la cirugía mayor de rodilla, los pacientes deben recibir tratamiento durante dos semanas.
Forma y frecuencia de administración
Un comprimido recubierto de 10 mg de REMEXAL se debe tomar una vez al día. REMEXAL puede tomarse con o sin alimentos.
La dosis inicial deberá administrarse de 6 a 10 horas después del final de la intervención quirúrgica, siempre que se haya restablecido la hemostasia.
Dosis olvidada
Si la dosis se omite, el paciente debe tomar REMEXAL inmediatamente y continuar al día siguiente con la toma una vez al día, como antes.

REMEXAL 15 y 20 mg
Prevención de ACV en FA
-Dosis habitual recomendada
La dosis recomendada de REMEXAL es de 20 mg, una vez al día. Para los pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina ClCr <50-30 mL/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.
Duración del tratamiento
El tratamiento debe continuar, siempre y cuando persistan los factores de riesgo para accidente cerebrovascular y la embolia sistémica
Forma y frecuencia de administración
Debe tomarse un comprimido recubierto de 20 mg de REMEXAL una vez al día. Los pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr <30-50 mL/min), deben tomar un comprimido recubierto de 15 mg de REMEXAL una vez al día.
Los comprimidos recubiertos de REMEXAL de 15 mg y de REMEXAL 20 mg deben administrarse con los alimentos.
En pacientes que no pueden tragar comprimidos enteros, se pueden triturar los comprimidos de REMEXAL y mezclarlos con agua o alimentos blandos, como el puré de manzana, inmediatamente antes de su uso y administración por vía oral. La administración de los comprimidos triturados de REMEXAL de 15 y 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentación.
El comprimido triturado de REMEXAL se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda nasogástrica en el estómago se debe confirmar antes de administrar REMEXAL. El comprimido triturado se debe administrar en un volumen pequeño de agua por la sonda nasogástrica, irrigándola posteriormente con agua para su vaciado en el estómago. La administración de los comprimidos triturados de REMEXAL de 15 mg o 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentación entérica.
Dosis olvidada
Si se ha olvidado una dosis, el paciente debe tomar REMEXAL inmediatamente y continuar con la toma una vez al día, como se recomienda para el día siguiente.
La dosis no debe ser duplicada en el mismo día para compensar la dosis olvidada.
Dosis diaria máxima
La dosis diaria máxima recomendada es de 20 mg.
Tratamiento de TEV y EP
Dosis habitual recomendada
La dosis recomendada para el tratamiento inicial de TVP y EP agudos es de un comprimido recubierto de REMEXAL 15 mg dos veces por día durante las primeras 3 semanas, seguidos de un comprimido recubierto de REMEXAL 20 mg una vez al día para el tratamiento continuo y la prevención de TVP y EP recurrente.
Duración del tratamiento
El tratamiento debe continuar, siempre y cuando persista el riesgo para TEV.
Forma y frecuencia de administración
Durante las primeras 3 semanas de tratamiento agudo se deben tomar 15 mg de REMEXAL dos veces al día.
Después de las primeras 3 semanas iniciales, el tratamiento con REMEXAL debe continuarse con 20 mg una vez al día.
Los comprimidos recubiertos de REMEXAL de 15 mg y de REMEXAL 20 mg deben administrarse con los alimentos.
En pacientes que no pueden tragar comprimidos enteros, se pueden triturar los comprimidos de REMEXAL y mezclarlos con agua o alimentos blandos, como el puré de manzana, inmediatamente antes de su uso y administración por vía oral. La administración de los comprimidos triturados de REMEXAL de 15 y 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentos.
El comprimido triturado de REMEXAL se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda nasogástrica en el estómago se debe confirmar antes de administrar REMEXAL. El comprimido triturado se debe administrar en un volumen pequeño de agua por la sonda nasogástrica, irrigándola posteriormente con agua para su vaciado en el estómago. La administración de los comprimidos triturados de REMEXAL de 15 mg o 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentación entérica.
Dosis olvidada
Es esencial cumplir con la pauta posológica indicada.
Si la dosis se olvida durante la etapa de tratamiento de 15 mg dos veces al día, el paciente debe tomar REMEXAL inmediatamente para asegurar la administración de 30 mg de REMEXAL diarios. En este caso deben ser administrados inmediatamente dos comprimidos recubiertos de REMEXAL de 15 mg. El paciente deberá continuar con la dosis habitual de 15 mg dos veces al día tal como se recomienda para los días sucesivos.
Si la dosis se olvida durante la etapa de tratamiento de 20 mg, una vez al día, el paciente debe tomar REMEXAL inmediatamente para asegurar la administración de 20 mg de REMEXAL diarios. El paciente deberá continuar con la dosis habitual de 20 mg una vez al día tal como se recomienda para los días sucesivos.
Dosis diaria máxima
La dosis diaria máxima recomendada es de 30 mg durante las primeras tres semanas de tratamiento. En la etapa de tratamiento siguiente la dosis diaria recomendada es de 20 mg.

Información adicional sobre poblaciones especiales
-Pacientes con disfunción hepática
REMEXAL está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía llevando a un riesgo de hemorragia clínicamente relevante.
No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con otras enfermedades hepáticas.
Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica. No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C).
-Pacientes con disfunción renal
No se requiere ningún ajuste de la dosis si REMEXAL se administra a pacientes con insuficiencia renal leve (Depuración de creatinina (ClCr): <80-50 ml/min) o moderada (ClCr: <50-30 ml/min).
Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr: <30-15 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán están aumentadas significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto, REMEXAL debe emplearse con precaución en estos pacientes.
-Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a REMEXAL
Cuando los pacientes cambien de AVK a REMEXAL, los valores del RIN estarán falsamente elevados después de tomar REMEXAL. El RIN no es válido para medir la actividad anticoagulante de REMEXAL y, por lo tanto, no debe emplearse.
-Cambio de REMEXAL a antagonistas de la vitamina K (AVK)
Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de REMEXAL y AVK. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que REMEXAL puede contribuir a un RIN elevado. En los pacientes que cambian de REMEXAL a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el RIN sea ≥2.0. Durante los dos primeros días del periodo de cambio, deben emplearse dosis estándar de AVK, seguidas por dosis de AVK orientadas por la determinación del RIN. Mientras que los pacientes están con REMEXAL y AVK, el RIN no se debe determinar antes de 24 horas después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de REMEXAL. Después de discontinuar REMEXAL la determinación del RIN puede hacerse de manera fiable 24 horas después de la última dosis.
-Cambio de anticoagulantes parenterales a REMEXAL
Para los pacientes que reciben actualmente un anticoagulante por vía parenteral, empezar REMEXAL de 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (p. ej. HBPM) o en el momento de la interrupción de un fármaco administrado continuamente por vía parenteral (p. ej. heparina no fraccionada por vía intravenosa).
-Cambio de REMEXAL a anticoagulantes parenterales
Suspender REMEXAL y administrar la primera dosis de anticoagulantes por vía parenteral cuando hubiera correspondido la dosis siguiente de REMEXAL.
-Niños y adolescentes
No se han establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.
-Pacientes geriátricos
No se requiere ajustar la dosis en función de la edad.
-Sexo
No se requiere ajustar la dosis en función del sexo.
-Peso corporal
No se requiere ajustar la dosis en función del peso corporal.
-Diferencia étnicas
No se requiere ajustar la dosis en función de las diferencias étnicas.

CONTRAINDICACIONES
REMEXAL está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a rivaroxabán o a cualquier excipiente de la formulación.
REMEXAL está contraindicado en los pacientes con hemorragia activa, clínicamente significativa (p. ej. hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal).
REMEXAL está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía llevando a un riesgo de hemorragia clínicamente relevante.
REMEXAL está contraindicado en el tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante, por ejemplo, heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinuc, etc.) anticoagulantes orales (warfarina, apixabán, dabigatran, etc.) bajo las circunstancias de cambio de tratamiento a o desde rivaroxabán o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.
No se ha establecido la seguridad y eficacia de REMEXAL en mujeres embarazadas. Los datos en animales demuestran que el rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, el uso de REMEXAL está contraindicado durante el embarazo.
Advertencias y precauciones especiales de empleo
-Medicación concomitante
Se ha estudiado la eficacia y seguridad de rivaroxabán en combinación con los antiagregantes ácido acetilsalicílico (AAS) y clopidogrel/ticlopidina. No se ha estudiado el tratamiento en combinación con otros medicamentos antiagregantes como, por ejemplo, prasugrelo ticagrelor, por lo que no se recomienda este tipo de combinaciones.
REMEXAL no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej. ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del HIV (p. ej. ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de CYP 3A4 y P-gp. Por lo tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2.6 veces) lo cual puede ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia. Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del CYP 3A4, tiene menos efecto sobre la exposición a rivaroxabán y puede coadministrarse.
-Insuficiencia renal
REMEXAL se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr: <50-30 ml/min) que reciben co-medicación que ocasiona concentraciones plasmáticas aumentadas de rivaroxabán.
En pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr: <30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (en promedio 1.6 veces) y ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia. Debido a la enfermedad subyacente, aumenta el riesgo tanto de hemorragia como de trombosis en estos pacientes.
Debido a los datos limitados REMEXAL debería usarse con precaución en pacientes con ClCr <30-15 ml/min.
No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr <15 ml/min). Por tanto, no se recomienda el uso de REMEXAL en estos pacientes.
Los pacientes con insuficiencia renal grave o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del HIV se han de monitorizar cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento.
Esto puede realizarse por exámenes físicos regulares de los pacientes, observación estrecha del drenaje de la herida quirúrgica y determinaciones periódicas de hemoglobina.
-Pacientes con antecedente de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio (AIT)
Se debe evitar suministrar REMEXAL 2,5 mg dos veces al día en el tratamiento de pacientes con SCA que tengan antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT. Se han estudiado escaso número de pacientes con SCA y antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT pero los limitados datos de eficacia disponibles indican que es posible que estos pacientes no se beneficien con el tratamiento.
-Riesgo de hemorragia
REMEXAL, al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con riesgo aumentado de hemorragia, por ejemplo,
- Trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos
- Hipertensión arterial grave y no controlada
- Enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa
- Ulceraciones gastrointestinales recientes
- Retinopatía vascular
- Hemorragia intracraneal o intracerebral reciente
- Anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas
- Cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica
- Bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar

Debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroides (AINE), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos.
Después de un síndrome coronario agudo, los pacientes en tratamiento con REMEXAL y AAS o REMEXAL y AAS más clopidogrel/ticlopidina solamente deberían recibir tratamiento crónico concomitante con AINE si el beneficio compensa el riesgo de hemorragia.
Puede considerarse un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes que presenten riesgo de sufrir enfermedad ulcerosa gastrointestinal.
Cualquier descenso inexplicado de la hemoglobina o de la presión arterial deberá llevar a una búsqueda de un sitio de sangrado.
Se investigó la eficacia y la seguridad de rivaroxabán en combinación con los agentes antiplaquetarios aspirina y clopidogrel/ticlopidina. No se estudió el tratamiento en combinación con otros agentes antiplaquetarios, p. ej. prasugrel o ticagrelor y, por lo tanto, no se recomienda su combinación.
-Anestesia neuroaxial (epidural/espinal)
Cuando se aplica anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o se realiza una punción lumbar en los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas, tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o medular, que puede causar parálisis a largo plazo.
El riesgo de estos incidentes aumenta más incluso por el uso de catéteres epidurales permanentes o por el uso concomitante de fármacos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o lumbar traumática o repetida.
Se debe vigilar con frecuencia en los pacientes la presencia de signos y síntomas de trastorno neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de las extremidades inferiores, o disfunción intestinal o vesical). Si se observan deficiencias neurológicas, son necesarios el diagnóstico y tratamiento urgentes.
El médico deberá tener en cuenta el posible beneficio frente al riesgo de intervención neuroaxial en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir anticoagulantes para tromboprofilaxis.
Para reducir el riesgo potencial de hemorragia relacionado con el uso concomitante de rivaroxabán y anestesia neuraxial (epidural/espinal) o punción espinal, se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxabán. La colocación o retiro de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando el efecto coagulante de rivaroxabán se considera bajo.
No deberá retirarse el catéter epidural antes de 18 horas después de la última administración de REMEXAL.
REMEXAL deberá administrarse, como mínimo, seis horas después de la retirada del catéter.
Si se produce una punición traumática, la administración de REMEXAL deberá retrasarse 24 horas.
-Cirugía e intervenciones
Si se requiere un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, se debería interrumpir la administración de REMEXAL 2,5 mg cuando menos 12 horas antes de la intervención, siempre y cuando sea posible y con base en el juicio clínico del médico. Si un paciente con SCA será sometido a cirugía electiva y no se désea el efecto antiplaquetario, se deberá interrumpir la administración de inhibidores de la agregación plaquetaria según las instrucciones de la información de prescripción del fabricante. Si no se puede posponer el procedimiento, se deberá evaluar el riesgo de hemorragia contra la urgencia de la intervención. Se debe reiniciar el tratamiento con REMEXAL tan pronto como sea posible después del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la situación clínica y que se haya establecido una hemostasia adecuada.
-Mujeres en edad fértil
REMEXAL deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil solo con medidas anticonceptivas efectivas.
-Prolongación del QTc
No se observó un efecto de prolongación de QTc con REMEXAL.
-Información sobre excipientes
Debido a que este producto medicinal contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la lactosa o a la galactosa (es decir la deficiencia a la lactasa de Lapp o la malabsorción de glucosa-galactosa) no deben tomar REMEXAL.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
-Interacciones farmacocinéticas
El rivaroxabán se depura principalmente por medio del metabolismo hepático, mediado por el citocromo P450 (CYP 3A4, CYP 2J2), y por excreción renal del fármaco no modificado, en que intervienen los sistemas transportadores de P-glucoproteína (P-gp) / y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (Bcrp).
Inhibición del CYP
El rivaroxabán no inhibe el CYP 3A4 ni ninguna otra isoforma mayor del CYP.
Inducción del CYP
El rivaroxabán no induce el CYP 3A4 ni ninguna otra isoforma mayor de CYP.
Efectos sobre el rivaroxabán
El uso concomitante de REMEXAL con inhibidores potentes del CYP 3A4 y de la P-gp puede llevar a una disminución de la depuración hepática y renal y, por lo tanto, puede aumentar significativamente la exposición sistémica.
La administración concomitante de REMEXAL con el ketoconazol, un antimicótico azólico, (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la P-gp, produjo un aumento de 2.6 veces del ABC media del rivaroxabán, en estado de equilibrio y un aumento 1.7 veces de la Cmáx media de rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacocinéticos. La administración concomitante de REMEXAL con ritonavir, un inhibidor de la proteasa del VIH (600 mg dos veces al día), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la P-gp, produjo un aumento de 2.5 veces del ABC medio del rivaroxabán y un aumento de 1.6 veces de la Cmáx media del rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.
Por lo tanto, REMEXAL no está recomendado en los pacientes que reciben tratamiento concomitante, por vía sistémica con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH.
La claritromicina (500 mg dos veces al día), considerada como inhibidora potente del CYP 3A4 e inhibidora moderada de la P-gp, ocasionó un aumento de 1.5 veces del ABC media de rivaroxabán y un aumento 1.4 veces de la Cmáx. Este aumento, próximo a la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la Cmáx se considera no relevante clínicamente.
La eritromicina (500 mg cada 8 horas), que inhibe moderadamente el CYP 3A4 y de la P-gp, produjo un aumento de 1.3 veces del ABC y la Cmáx medios del rivaroxabán. Este aumento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la Cmáx y se considera clínicamente no relevante.
En sujetos con insuficiencia renal leve la eritromicina (500 mg, tres veces al día) produjo un aumento de 1.8 veces en el ABC media de rivaroxabán y un aumento de 1.6 veces en la Cmáx en comparación con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2.0 veces en el ABC media de rivaroxabán y un aumento de 1.6 veces en la Cmáx en comparación con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante.
El fluconazol (400 mg