Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 – Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº 5083

BUENOS AIRES, 16 JUL 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006597-13-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos, rótulos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada XARELTO / RIVAROXABAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RIVAROXABAN 15 mg – RIVAROXABAN 20 mg, aprobada por Certificado Nº 54.896.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 370 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos, rótulos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada XARELTO / RIVAROXABAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RIVAROXABAN 15 mg – RIVAROXABAN 20 mg, aprobada por Certificado Nº 54.896 y Disposición Nº 0396/09, propiedad de la firma BAYER S.A., cuyos textos constan de fojas 254 a 280, 292 a 319 y 331 a 353, para los prospectos, de fojas 281 a 282, 320 a 321 y 359 a 360, para los rótulos y de fojas 283 a 291, 322 a 330 y 361 a 369 para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0396/09 los prospectos autorizados por las fojas 254 a 280, los rótulos autorizados por las fojas 281 a 282 y la información para el

paciente autorizada por las fojas 283 a 291, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 54.896 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-006597-13-1

DISPOSICIÓN Nº 5083

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 5083 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 54.896 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BAYER S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: XARELTO / RIVAROXABAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RIVAROXABAN 15 mg – RIVAROXABAN 20 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 0396/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-016580-08-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, rótulos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 0240/13.-	Prospectos de fs. 254 a 280, 292 a 319 y 331 a 353, corresponde desglosar de fs. 254 a 280. Rótulos de fs. 281 a 282, 320 a 321 y 359 a 360, corresponde desglosar de fs. 281 a 282. Información para el paciente de fs. 283 a 291, 322 a 330 y 361 a 369, corresponde desglosar de fs. 283 a 291.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BAYER S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 54.896 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 16 JUL 2014,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-006597-13-1

DISPOSICIÓN Nº 5083

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

js

5083

FOLIO 283 MESA DE ENTRADAS

Información al paciente

Xarelto® 15 mg / Xarelto® 20 mg

Rivaroxabán 15 mg – 20 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Alemana

Venta bajo receta.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar este medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna otra duda, pregunte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No debe darlo a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si sus signos de enfermedad son los mismos que los suyos.
- Si considera que cualquiera de los eventos adversos que sufre es serio o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto

1. QUÉ ES Xarelto® Y PARA QUÉ SE UTILIZA
2. QUÉ DEBE SABER ANTES DE TOMAR Xarelto®
3. CÓMO TOMAR Xarelto®
4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS
5. CONSERVACIÓN DE Xarelto®
6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Xarelto® 15 mg comprimido recubierto
Xarelto® 20 mg comprimido recubierto
El principio activo es Rivaroxabán.

1. QUÉ ES Xarelto® Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Xarelto® se utiliza para prevenir coágulos de sangre en el cerebro (*accidente cerebrovascular*) y en otros vasos sanguíneos en el cuerpo si usted tiene una forma de ritmo cardiaco irregular llamada *fibrilación auricular no valvular.*

Xarelto® se utiliza para tratar coágulos de sangre en las venas de las piernas (*trombosis venosa profunda*) y para prevenir la reaparición de coágulos de sangre en las venas de las piernas y/o en los pulmones (*embolismo pulmonar*).

Xarelto® se utiliza para tratar coágulos de sangre en los vasos sanguíneos de los pulmones (*embolismo pulmonar*) y para prevenir la reaparición de coágulos de sangre en los vasos sanguíneos de los pulmones y/o las piernas (*trombosis venosa profunda*).

VERÓNICA CASADO FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.11

Xarelto® pertenece a un grupo de medicamentos llamados *agentes antitrombóticos.* Actúa bloqueando un factor de la coagulación de la sangre (factor Xa) y reduce así la tendencia de la sangre a formar coágulos.

2. QUÉ DEBE SABER ANTES DE TOMAR Xarelto®

No tome Xarelto®

- si es alérgico (hipersensibilidad) a Rivaroxabán o a cualquiera de los demás componentes de Xarelto®. Los componentes se enumeran al final de este prospecto
- si está sangrando de forma excesiva
- si tiene una enfermedad del hígado lo que ocasiona un riesgo aumentado de hemorragia
- si está embarazada o en periodo de lactancia

No tome Xarelto® e informe a su médico si alguna de estas circunstancias le afecta.

Advertencias y precauciones

Tenga especial cuidado con Xarelto®

- si padece una enfermedad renal moderada o grave
- si tiene un riesgo aumentado de hemorragia, como podría ser el caso en situaciones como las siguientes:

- trastornos hemorrágicos
- presión sanguínea muy alta, no controlada con tratamiento médico
- úlcera activa o una úlcera reciente de estómago o intestino
- retinopatía (un problema con los vasos sanguíneos en el fondo de los ojos)
- hemorragia intracraneal o intracerebral reciente (sangrado en el cerebro)
- problemas con los vasos sanguíneos en el cerebro o en la columna vertebral
- una operación reciente en el cerebro, en la columna vertebral o en los ojos
- bronquiectasia (una enfermedad pulmonar en la que sus bronquios se ensanchan y llenan de pus) o hemorragia previa en los pulmones

- si tiene una válvula cardíaca protésica

Informe a su médico antes de tomar Xarelto® si alguna de estas circunstancias le afecta. Su médico puede decidir si debe ser tratado con Xarelto® o si debe mantenerse bajo observación más estrecha.

No se recomienda Xarelto® si su médico determina que su presión arterial es inestable o se planea otro tratamiento o procedimiento quirúrgico para retirar el coágulo sanguíneo de los pulmones.

Niños y adolescentes

Xarelto® no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay suficiente información sobre su uso en niños y adolescentes.

Si va a ser sometido a una intervención quirúrgica:

- es muy importante tomar Xarelto® antes y después de la operación, exactamente en los tiempos prescritos por su médico.

FOLIO 285 MESA DE ENTRADAS

Si su intervención quirúrgica implica la colocación de un catéter o una inyección en la columna vertebral (por ej. para una anestesia epidural o espinal o para reducir el dolor):

- es muy importante que tome Xarelto antes y después de la inyección o el retiro del catéter exactamente a las horas que le indicó su médico
- avísele de inmediato a su médico si siente entumecimiento o debilidad en las piernas, o si tiene problemas intestinales o de vejiga después de terminada la anestesia, porque se requiere una atención urgente.

Otros medicamentos y Xarelto®

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Si está tomando:

- algunos medicamentos contra infecciones por hongos (p. ej. ketoconazol), a menos que sólo se apliquen sobre la piel
- algunos medicamentos antivirales contra el VIH/SIDA (p. ej., ritonavir)
- otros medicamentos para reducir la coagulación sanguínea (p. ej., enoxaparina, clopidogrel o antagonistas de la vitamina K como la warfarina y el acenocumarol)
- medicamentos antiinflamatorios y para aliviar el dolor (p. ej. naproxeno o ácido acetilsalicílico)

Informe a su médico antes de tomar Xarelto®, ya que el efecto de Xarelto® puede aumentar. Su médico decidirá si debe ser tratado con Xarelto® y si debe mantenerse bajo observación más estrecha.

Si su médico piensa que usted tiene un riesgo aumentado de padecer úlceras de estómago o intestino, él también puede utilizar un tratamiento antiulceroso preventivo.

Si está tomando:

- algunos medicamentos para el tratamiento de la epilepsia (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital)
- hierba de San Juan, un producto a base de plantas para tratar la depresión
- rifampicina, un antibiótico

Informe a su médico antes de tomar Xarelto®, pues el efecto de Xarelto® puede reducirse. Su médico decidirá si debe ser tratado con Xarelto® y si debe mantenerse bajo observación más estrecha.

Xarelto® con alimentos y bebidas

Xarelto® 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia no tome Xarelto®. Si existe la posibilidad de quedar embarazada, utilice un anticonceptivo seguro mientras está tomando Xarelto®. Si quedara embarazada mientras está tomando Xarelto®, comuníquelo inmediatamente a su médico, quien decidirá cómo será tratada.

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Mo.
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 1...

Conducción y uso de máquinas

BAYER S.A.
VALERIA ... APODERADA

Xarelto®puede causar eventos adversos como mareos (frecuencia: común) o desmayo (frecuencia: poco común) (ver "Posibles eventos adversos"). No deberá conducir ni utilizar máquinas si está afectado por estos síntomas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Xarelto®

Xarelto®contiene lactosa. Si su médico le ha comunicado que tiene intolerancia a algunos azúcares, contacte a su médico antes de tomar Xarelto®.

3. CÓMO TOMAR Xarelto®

Tome siempre Xarelto® exactamente como le ha dicho su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si no está seguro.

Cuánto tomar

- Para prevenir coágulos de sangre en el cerebro (*accidente cerebrovascular*) y en otros vasos sanguíneos en el cuerpo:
  La dosis normal es de un comprimido de 20 mg una vez al día.
  La dosis puede reducirse a un comprimido de 15 mg una vez al día, si sus riñones no funcionan adecuadamente.
- Para tratar coágulos de sangre en las venas de los miembros inferiores y para prevenir la reaparición de coágulos de sangre:
  La dosis normal es de un comprimido de 15 mg dos veces al día durante las 3 primeras semanas. Para el tratamiento después de 3 semanas, la dosis normal es de un comprimido de 20 mg una vez al día.
- Para tratar coágulos de sangre en las venas de los pulmones y para prevenir la reaparición de coágulos de sangre:

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

Tragar el/los comprimido(s) preferiblemente con agua.

Xarelto® tiene que tomarse con alimentos.

El comprimido de Xarelto® se puede triturar y mezclar con agua o alimentos blandos, como el puré de manzana, inmediatamente antes de ingerirlo. Esta mezcla debe ir seguida inmediatamente de alimentos.

Si fuese necesario, su médico podría administrarle también los comprimidos de Xarelto® triturados mediante una sonda gástrica.

Cuándo tomar Xarelto®

A.N.M.A.T. FOLIO 284 MESA DE ENTRADAS

Tome el/los comprimido(s) cada día hasta que su médico le diga que no siga tomando.

Intente tomar el/los comprimido(s) a la misma hora del día, para ayudarle a recordarlo.

Su médico decidirá durante cuánto tiempo debe continuar el tratamiento.

Si toma más Xarelto® del que debiera

Contacte inmediatamente con su médico si ha tomado demasiados comprimidos de Xarelto®. La toma de demasiado Xarelto® aumenta el riesgo de hemorragia.

Si ha olvidado tomar Xarelto®

- Si está tomando un comprimido de 20 mg o un comprimido de 15 mg al día y ha olvidado una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. No tome más de un comprimido en un solo día para compensar una dosis olvidada. Tome el próximo comprimido el día siguiente y luego siga tomando un comprimido una vez al día.

- Si está tomando un comprimido de 15 mg dos veces al día y ha olvidado una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. No tome más de dos comprimidos de 15 mg en un solo día. Si ha olvidado tomar una dosis, puede tomar dos comprimidos de 15 mg al mismo tiempo, para tomar un total de dos comprimidos (30 mg) en un día. El día siguiente debe seguir tomando un comprimido de 15 mg dos veces al día.

Si interrumpe el tratamiento con Xarelto®

No interrumpa la toma de Xarelto® sin consultar antes con su médico, pues Xarelto® trata y previene afecciones graves.

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

4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Xarelto® puede causar eventos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si considera que cualquiera de los eventos adversos que sufre es serio o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Como otros medicamentos similares (antitrombóticos), Xarelto® puede causar hemorragias que pueden ser potencialmente mortales. Una hemorragia excesiva puede causar una caída repentina de su presión arterial (shock). En algunos casos estas hemorragias podrían no ser evidentes.

F.N.M.A.T. FOLIO 288 MESA DE ENTRADAS

Posibles efectos secundarios que podrían ser signos de sangrado:

Informe a su médico inmediatamente, si tiene alguno de los eventos adversos siguientes:

- hemorragia prolongada o excesiva
- debilidad excepcional, cansancio, palidez, mareos, cefalea, hinchazón inexplicada, dificultad al respirar, choque inexplicado y angina de pecho (dolor torácico).

Su médico puede decidir tenerle bajo observación más estrecha o cambiar la forma de ser tratado.

Se ha reportado de Xarelto® que pueden presentarse los siguientes eventos adversos:

Frecuentes: podrían afectar hasta a 1 de cada 10 personas

- hemorragia en el estómago o intestino, hemorragia urogenital (incluyendo sangre en la orina y hemorragia menstrual abundante), hemorragia nasal, hemorragia en las encías
- hemorragia en los ojos (incluyendo hemorragia en el blanco de los ojos)
- hematoma, moretón (hemorragia dentro del tejido o en una cavidad del cuerpo)
- hemorragia después de una operación
- hinchazón en las extremidades
- dolor en las extremidades
- fiebre
- reducción del recuento de glóbulos rojos que pueden hacer que su piel se vea pálida y causar debilidad o falta de aliento
- dolor de estómago, indigestión, sensación de náuseas o vómitos, estreñimiento, diarrea
- función alterada de los riñones (que podría identificarse en pruebas que le realice su médico)
- presión arterial baja (los síntomas podrían consistir en sentirse mareado o desvanecerse al ponerse de pie)
- debilidad, cansancio (disminución general de energía y fuerza), cefalea, desmayo
- erupción cutánea, picor de la piel
- los análisis de sangre pueden presentar un aumento de algunas enzimas hepáticas
- sangrado de la piel o debajo de la misma

VALERIA VELEZ IDEN FARMACEUTICA APODERADA

Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1305END) VERÓNICA CASARO FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRICULA PROFESIONAL Nº

A.N.M.A.T. FOLIO 289 MESA DE ENTRADAS

- tos con sangre

Poco frecuentes: podrían afectar hasta a 1 de cada 100 personas

- hemorragia en el cerebro o dentro del cráneo
- hemorragia en una articulación que causa dolor e hinchazón
- exudación de sangre o líquido de la herida quirúrgica
- sensación de malestar
- sequedad de boca
- reacciones alérgicas, incluyendo reacciones alérgicas cutáneas
- urticaria
- función alterada del hígado (podría identificarse en pruebas que le realice su médico)
- los análisis de sangre pueden presentar un aumento de la bilirrubina, de algunas enzimas hepáticas o pancreáticas o del número de plaquetas
- aumento de la frecuencia cardíaca
- desmayo

Raros: podrían afectar hasta a 1 de cada 1000 personas

- hemorragia en un músculo
- pseudoaneurisma (colección de sangre (hematoma) después de una complicación en un procedimiento cardiaco en el que un catéter es insertado para tratar la estrechez de las arterias coronarias
- hinchazón localizada
- ictericia (amarilleamiento de la piel y los ojos)

Frecuencia desconocida: no puede estimarse de los datos disponibles

- síndrome compartimental después de un sangrado (aumento de la presión dentro de los músculos de las piernas o los brazos después de una hemorragia, que causa dolor, hinchazón, alteración de la sensibilidad, entumecimiento o parálisis)
- insuficiencia renal después de una hemorragia grave

BAYER S.A. VALERIA VALDEZ CER FARMACÉUTICA APODERADA

BAYER S.A. Ricardo Gutiérrez 3652 - (B 605EHD) M. VERÓNICA C. CARO FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 1...

M.A.T. FOLIO 290 MESA DE ENTRADAS

Después de la autorización de comercialización, se ha informado de los efectos secundarios siguientes:

Angioedema y edema alérgico (hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta).

Si considera que cualquiera de los eventos adversos que sufre es serio o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE Xarelto®

Mantener Xarelto® fuera de la vista y del alcance de los niños.
No utilice Xarelto® después de la fecha de caducidad indicada en la caja y en cada blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo desechar los medicamentos que ya no usa. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Qué contiene Xarelto®

- El principio activo es Rivaroxabán. Cada comprimido contiene 15 mg o 20 mg de Rivaroxabán.

- Los otros componentes son:
  Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, lactosa monohidrato, hipromelosa 5 cP, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio.
  Cubierta pelicular: macrogol 3350, hipromelosa 15 cP, dióxido de titanio (E171), rojo de óxido de hierro (E172).

Aspecto de Xarelto® y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos de Xarelto® 15 mg son de color rojo, redondos, biconvexos y están marcados con la cruz de BAYER en una cara y "15" y un triángulo en la otra.

Los comprimidos recubiertos de Xarelto® 20 mg son de color café rojizo, redondos, biconvexos y están marcados con la cruz de BAYER en una cara y "20" y un triángulo en la otra.

Titular de la autorización de comercialización y fabricante

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EMD) Mo.
VERONICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 1...

Fabricado por: Bayer Pharma AG, Leverkusen – Alemania.
Importado y distribuido por BAYER S.A., Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) – Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado No. 54896
Venta bajo receta.
Fecha de última revisión:
Versión: CCPI 05

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERONICA CABANO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 12.[illegible]

PROYECTO DE RÓTULO

Xarelto® 15 mg

Rivaroxabán 15 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Alemana

COMPOSICIÓN

XARELTO® 15 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio activo: Rivaroxabán 15 mg.

Excipientes: núcleo del comprimido recubierto: celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, lactosa monohidrato 25,40 mg, hipromelosa 5 cP, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio; y cubierta pelicular: hipromelosa 15 cP, macrogol 3350, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), c.s.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Según prescripción médica.

PRESENTACIÓN

XARELTO®: envases calendario con 14 y 28 comprimidos recubiertos.

No debe utilizarse luego de la fecha de vencimiento.

Conservar en un lugar seco a una temperatura no mayor a 30 °C.

MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por: Bayer Pharma AG, Leverkusen – Alemania.

Importado y distribuido por BAYER S.A., Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) – Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No. 54896

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) M.
VERONICA CAZARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 1

FOLIO 282 LIBRO DE ENTRADAS

Xarelto® 20 mg

Rivaroxabán 20 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Alemana

Venta bajo receta

Industria Alemana

COMPOSICIÓN

XARELTO® 20 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio activo: Rivaroxabán 20 mg

Excipientes: núcleo del comprimido recubierto: celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, lactosa monohidrato 22,90 mg, hipromelosa 5 cP, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio; y cubierta pelicular: hipromelosa 15 cP, macrogol 3350, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), c.s.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Según prescripción médica.

PRESENTACIÓN

XARELTO®: envases calendario con 14 y 28 comprimidos recubiertos.

No debe utilizarse luego de la fecha de vencimiento.

Conservar en un lugar seco a una temperatura no mayor a 30 °C.

MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por: Bayer Pharma AG, Leverkusen – Alemania.

Importado y distribuido por BAYER S.A., Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) – Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No. 54896

BAYER S.A.
VALERIA WILDBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro.
VERÓNICA PASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13

Xarelto® 15 mg / Xarelto® 20 mg

Rivaroxabán 15 mg – 20 mg

Comprimidos recubiertos

5083

FOLIO 254 MESA DE ENTRADAS

Venta bajo receta Industria Alemana

COMPOSICIÓN

XARELTO® 15 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio activo: Rivaroxabán 15 mg.

Excipientes: núcleo del comprimido recubierto: celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, lactosa monohidrato 25,40 mg, hipromelosa 5 cP, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio; y cubierta pelicular: hipromelosa 15 cP, macrogol 3350, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), c.s.

XARELTO® 20 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio activo: Rivaroxabán 20 mg

Excipientes: núcleo del comprimido recubierto: celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, lactosa monohidrato 22,90 mg, hipromelosa 5 cP, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio; y cubierta pelicular: hipromelosa 15 cP, macrogol 3350, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo, con biodisponibilidad oral.

Código ATC: B01AF01

INDICACIONES

XARELTO® está indicado para la prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

XARELTO® 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

El Rivaroxabán es un inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo, con biodisponibilidad oral.

La activación del factor X para convertirse en factor Xa (FXa) por medio de las vías intrínseca y extrínseca desempeña una función fundamental en la cascada de la coagulación de la sangre. El FXa convierte directamente la protrombina en trombina por medio del complejo protrombinasa y, en última instancia, esta reacción lleva a la formación de coágulos de fibrina y a la activación de plaquetas por la trombina. Una molécula de FXa puede generar más de 1.000 moléculas de trombina debido a la naturaleza de amplificación de la cascada de la coagulación. Además, la tasa de reacción del FXa unido a la protrombinasa aumenta en 300.000 veces, en comparación con la del FXa libre y causa un estallido explosivo de generación de trombina. Los inhibidores selectivos del FXa pueden finalizar el estallido

DRA. VALERIA WILBERGER FARMACÉUTICA APODERADA

BAYER S.A. VERÓNICA CASATO FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.440

amplificado de generación de trombina. En consecuencia, varias pruebas específicas y no específicas de coagulación son afectadas por el RRivaroxabán. En seres humanos se ha observado la inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa.

Propiedades farmacodinámicas

En humanos se observó inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa. El tiempo de protrombina (TP) es afectado por el RRivaroxabán de manera dependiente de la dosis, con una correlación estrecha con las concentraciones plasmáticas (el valor de r es igual a 0,98) si se emplea Neoplastina para el análisis. Otros reactivos proporcionarían unos resultados diferentes. La lectura del TP debe hacerse en unos segundos, porque el INR (cociente normalizado internacional) sólo se ha calibrado y validado en el caso de los cumarínicos y no puede utilizarse con ningún otro anticoagulante.

En un estudio de farmacología clínica sobre la reversión de la farmacodinámica del RRivaroxabán en sujetos adultos sanos (n=22), se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 IU/kg) de dos tipos diferentes de PCC, un PCC de 3 factores (factores II, IX y X) y un PCC de 4 factores (factores II, VII, IX y X). El PCC de 3 factores redujo los valores medios del TP Neoplastin® en aproximadamente 1.0 segundos a los 30 minutos, comparado con reducciones de aproximadamente 3.5 segundos observadas con el PCC de 4 factores. En contraste, el PCC de 3 factores tuvo un efecto general mayor y más rápido para revertir los cambios de la generación de trombina endógena que el PCC de 4 factores *(ver sección "Sobredosis")*.

En los pacientes que reciben RRivaroxabán para el tratamiento de TVP y EP y la prevención de TVP y EP recurrente , los percentiles 5/95 del TP (Neoplastina) 2 a 4 horas después de tomar el comprimido recubierto (es decir en el momento del efecto máximo), variaban entre 17 y 32 segundos para 15 mg dos veces al día o 15 a 30 segundos para 20 mg una vez al día, respectivamente.

En los pacientes con fibrilación auricular no valvular que reciben Rivaroxabán para la prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico, los percentiles 5/95 del TP (Neoplastina) 1 a 4 horas después de tomar el comprimido recubierto (es decir, en el momento de máximo efecto) variaron entre 14 segundos a 40 segundos en los pacientes tratados con 20 mg una vez al día y entre 10 seg a 50 seg en los pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con 15 mg una vez al día.

El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el HepTest® también están prolongados, de manera dependiente de la dosis; sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico del Rivaroxabán. La actividad anti-factor Xa también es afectada por el Rivaroxabán; sin embargo, no se dispone de un patrón para la calibración.

No es necesario monitorear los parámetros de la coagulación durante el tratamiento clínico de rutina con XARELTO®.

El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el HepTest también están prolongados de manera dependiente de la dosis; no obstante, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico de Rivaroxabán.

No es necesario monitorizar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento clínico de rutina con Xarelto. No obstante, si está clínicamente indicado, pueden medirse las concentraciones de Rivaroxabán mediante pruebas cuantitativas calibradas anti-factor Xa *(ver sección "Propiedades farmacodinámicas")*.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605BHD) Mun.
VERÓNICA CASTRO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.

M.S.A.T.
FOLIO 256
MESA DE ENTRADAS
5083

Prevención del ACV en FA: eficacia clínica y seguridad

El programa clínico de XARELTO® fue diseñado para demostrar la eficacia de XARELTO® en la prevención de accidente cerebrovasculare (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular.

En el estudio pivote doble ciego del **ROCKET AF,** 14.264 pacientes fueron asignados a XARELTO® 20 mg por vía oral, una vez al día (15 mg por vía oral una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr < 50 - 30 mL/min)), o warfarina ajustada a un INR de 2,5 (rango terapéutico 2,0 a 3,0). La mediana de tiempo de tratamiento fue de 19 meses y la duración total del tratamiento fue de hasta 41 meses.

El 34,9% de los pacientes estaban en tratamiento de AAS y el 11,4% estaban con antiarrítmicos de clase III, como amiodarona.

En comparación con la warfarina, XARELTO® redujo significativamente el objetivo primario combinado de accidente cerebrovascular y embolia sistémica fuera del sistema nervioso central. Adicionalmente, los objetivos secundarios principales (combinación de accidente cerebrovascular y embolia sistémica fuera del sistema nervioso central y muerte vascular y combinación de accidente cerebro vascular, embolia sistémica fuera del SNC, infarto de miocardio y muerte vascular) (ver Tabla 1). Las tasas de incidencia de los objetivos principales de seguridad (eventos de sangrado mayor y no mayor clínicamente relevantes) fueron similares para ambos grupos de tratamiento (ver Tabla 2).

BAYER S.A.
VALERIA WILDERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERONICA CESARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.11

M.S.A.T. FOLIO 257 MESA DE ENTRADAS

Tabla 1. Resultados de eficacia de fase III ROCKET AF

Población en Estudio	**Pacientes con fibrilación auricular no valvular[a)]**		
Posología	XARELTO® 20 mg, vía oral al día (15 mg, vía oral al día en pacientes con ClCr < 50 - 30 mL/min) N=7.061 Tasa de eventos (100 pacientes-año)	Warfarina ajustado a INR de 2,5 (rango terapéutico 2,0 a 3,0) N=7.082 Tasa de eventos (100 pacientes-año)	Indice de riesgo (95% CI) valor de p
Accidente cerebrovascular y embolia sistémica fuera del SNC*	189 (1,70)	243 (2,15)	0,79 (0,65-0,95) 0,015
Accidente cerebrovascular , embolia sistémica fuera del SNC y muerte vascular *	346 (3,11)	410 (3,63)	0,86 (0,74-0,99) 0,034
Accidente cerebro vascular, embolia sistémica fuera del SNC, muerte vascular, infarto de miocardio*	433 (3,91)	519 (4,62)	0,85 (0,74-0,96) 0,010
Accidente cerebro vascular	184 (1,65)	221 (1,96)	0,85 (0,70 – 1,03) 0,092
Embolia sistémica fuera del SNC **	5 (0,04)	22 (0,19)	0,23 (0,09 – 0,61) 0,003

a) población de seguridad, en tratamiento
* estadísticamente superior
** nominalmente significativo

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Mun.
VERONICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13 ...

M.S.A.T. FOLIO 288 MESA DE ENTRADAS

Tabla 2. Resultados de seguridad de fase III ROCKET AF

Población en Estudio	**Pacientes con fibrilación auricular no valvular** [a)]		
Posología	XARELTO® 20 mg, vía oral al día (15 mg, vía oral al día en pacientes con ClCr < 50 - 30 mL/min) N=7.111 Tasa de eventos (100 Pacientes-año)	Warfarina ajustado a INR de 2,5 (rango terapéutico 2,0 a 3,0) N=7.125 Tasa de eventos (100 Pacientes-año)	Índice de riesgo (95% CI) valor de p
Eventos de sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96 – 1,11) 0,442
Eventos hemorrágicos mayores	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 – 1,20) 0,576
Muerte **	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 – 0,79) 0,003
Sangrado de órganos críticos **	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 – 0,91) 0,007
Hemorragia Intracraneal **	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 – 0,93) 0,019
Disminución de la Hemoglobina**	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 – 1,44) 0,019
Transfusión de 2 o más unidades de concentrados de hematíes o sangre total. **	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 – 1,55) 0,044
Eventos de sangrado no mayor clínicamente relevante	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96 – 1,13) 0,345

a) población de seguridad, en tratamiento

** nominalmente significativo

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605FHD) Mu.
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13...

FOLIO 759 MESA DE ENTRADAS

Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda (TVP) y Embolia Pulmonar (EP): eficacia clínica y seguridad

El programa clínico de XARELTO® fue diseñado para demostrar la eficacia de XARELTO® en el tratamiento inicial y continuado de TVP y EP agudos y la prevención de TVP y EP recurrentes. Fueron estudiados más de 9.400 pacientes en tres ensayos clínicos controlados y aleatorizados de la fase III (Einstein DVT, Einstein PE y de Einstein extension) y además se hizo un análisis predefinido de los estudios combinados Einstein TVP y Einstein EP (ver Tabla 3).

La duración total del tratamiento combinado de todos los estudios fue de hasta 21 meses.

En el estudio "**EINSTEIN DVT**" fueron estudiados 3.449 pacientes con TVP aguda para el tratamiento de la TVP y la prevención de TEV recurrente (definido como TVP y EP). La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses, según juicio clínico del investigador.
Para el tratamiento inicial de 3 semanas de la TVP aguda fueron administrados 15 mg de XARELTO® dos veces al día, continuando con 20 mg de XARELTO® una vez al día.
En EINSTEIN PE se estudiaron 4.832 pacientes con EP agudo para el tratamiento del EP y la prevención de TEV recurrente (definido como TVP o EP). La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses según el criterio clínico del investigador. Para el tratamiento inicial del EP agudo, se administraron 15 mg de Rivaroxabán dos veces al día durante tres semanas. Esto fue seguido de 20 mg de Rivaroxabán una vez al día.
Tanto en el estudio EINSTEIN DVT como en el Einstein PE, el régimen de tratamiento comparador consistió en enoxaparina administrada por lo menos 5 días, en combinación con el tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) hasta que TP / INR estuviera dentro del rango terapéutico (≥ 2,0). El tratamiento se continuó con un antagonista de la vitamina K en dosis ajustadas para mantener los valores de TP / INR dentro del intervalo terapéutico terapéutico de 2,0 a 3,0.

En el Estudio **"EINSTEIN EXTENSION"** fueron estudiados 1.197 pacientes con TVP o EP para la prevención de TVP y EP recurrentes. La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses, según juicio clínico del investigador. XARELTO® 20 mg, una vez al día, fue comparado contra placebo.
Los tres estudios EINSTEIN de fase III utilizaron los mismos objetivos de eficacia principales y secundarios predefinidos. El objetivo principal de eficacia fue el TEV sintomático recurrente, que se define como la combinación de TVP recurrente o EP fatal o no fatal.

En el estudio "**EINSTEIN DVT**" (ver Tabla 3) XARELTO® demostró ser no inferior a enoxaparina/AVK para el objetivo principal. El beneficio clínico neto (BCN) preespecificado (objetivo principal de eficacia, más eventos hemorrágicos mayores) se presentó con un HR de 0,67 (95% IC = 0,47 - 0,95), valor nominal de p = 0,027 a favor de Rivaroxabán. Las tasas de incidencia para el objetivo principal de seguridad (eventos hemorrágicos mayores o no mayores clínicamente relevantes), así como el objetivo secundario de

BAYER S.A. VALERIA WILDERGER FARMACEUTICA APODERADA

BAYER S.A. Av. Gutiérrez 3652 - (B1005BND) Mun. VERÓNICA CASARO FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TECNICA MATRICULA PROFESIONAL Nº 13 ...

A.N.M.A.T. FOLIO 360 OFICINA DE ENTRADAS

seguridad (eventos hemorrágicos mayores o clínicamente relevantes no mayores), fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

En el estudio EINSTEIN PE (ver Tabla 4) se demostró que XARELTO® no era inferior a enoxaparina/AVK para el criterio primario de evaluación de eficacia (p = 0,0026 (prueba de no inferioridad); índice de riesgo: 1,12 (0,75 - 1,68)).
El BCN preespecificado (objetivo de eficacia más eventos hemorrágicos mayores) se reportó con un HR de 0.85 (CI del 95% = 0.63-1.14), valor nominal de p = 0.275).
Se realizó un análisis predefinido combinado de los resultados de los estudios EINSTEIN DVT y PE (ver la Tabla 5).

En el estudio "**EINSTEIN EXTENSION**" (ver Tabla 6) XARELTO® fue superior al placebo en los objetivos principales y secundarios de eficacia. Para el objetivo principal de seguridad (eventos hemorrágicos mayores) hubo una tasa de incidencia numéricamente mayor, no significativa en los pacientes, tratados con XARELTO® 20 mg, una vez al día, en comparación con el placebo. El objetivo secundario de seguridad (eventos hemorrágicos mayores o no mayores clínicamente relevantes) presentó tasas más altas en los pacientes tratados con XARELTO® 20 mg, una vez al día, en comparación con el placebo.

Tabla 3. Resultados de seguridad y eficacia de fase III EINSTEIN DVT

Población en Estudio	**3.449 pacientes con TVP aguda sintomática**	
Dosis y Duración del Tratamiento	XARELTO® 15 mg dos veces al día durante 3 semanas seguido de 20 mg una vez al día por 3, 6 ó 12 meses N=1.731	enoxaparina durante 5 días seguido de AVK por 3, 6 ó12 meses N=1.718
TEV* Sintomático recurrente	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP Sintomática recurrente	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP Sintomática recurrente	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP y TVP Sintomáticos	1 (0,1%)	0
EP Fatal /Muerte donde no puede excluirse EP	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Eventos hemorrágicos mayores	14 (0,8%)	20 (1,2%)

*p< 0,0001 (no-inferioridad), p = 0,076 (superioridad)
HR: 0,68 (0,44 – 1,04)

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Mu.
VERONICA CESARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13

A.N.M.A.T. FOLIO 261 MESA DE ENTRADAS

Tabla 4. Resultados de eficacia y seguridad del estudio Fase III EINSTEIN PE

Población del estudio	**4.832 pacientes con embolismo pulmonar sintomático agudo**	
Posología y duración del tratamiento	XARELTO® 15 mg dos veces por día durante 3 semanas seguidos de 20 mg una vez al día 3, 6 ó 12 meses N = 2.419	Enoxaparina durante 5 días seguida de AVK 3, 6 ó 12 meses N = 2.413
TEV sintomático recurrente*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP sintomático recurrente	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP sintomática recurrente	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP y TVP sintomáticos	0	2 (< 0,1%)
EP fatal/muerte donde no puede excluirse EP	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Eventos hemorrágicos mayores	26 (1,1%)	52 (2,2%)

* p: < 0,0026 (no inferioridad)
HR: 1,12 (0,75 - 1,68)

Tabla 5. Resultados de eficacia y seguridad de los estudios combinados EINSTEIN de fase III EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE

Población del estudio	**8.281 pacientes con trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar agudo sintomático**	
Posología y duración del tratamiento	XARELTO® 15 mg dos veces al día durante 3 semanas seguido por 20 mg una vez al día durante 3, 6 ó 12 meses N = 4.150	Enoxaparina durante 5 días seguida por AVK, 3, 6 ó 12 meses N = 4.131
TEV sintomático recurrente*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP sintomático recurrente	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP sintomática recurrente	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP y TVP sintomáticos	1 (< 0,1%)	2 (< 0,1%)
EP fatal/muerte donde no puede excluirse EP	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Eventos hemorrágicos mayores	40 (1,0%)	72 (1,7%)

* p < 0,001 (no-inferioridad); HR: 0,89 (0,66 – 1,19)

Tabla 6. Resultados de seguridad y eficacia de fase III EINSTEIN EXTENSION

...ardo Gutierrez 3552 - (B1605EHD) Munro
VERONICA CESARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTOR TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 18.140
BAYER S.A.
VALERIA WILKE
FARMACEUTICA
APODERADA

Población en Estudio	1.197 pacientes continuaron con el tratamiento y la prevención de TEV recurrente	
Posología y duración del tratamiento	XARELTO® 20 mg una vez al día durante 6 ó 12 meses N=602	Placebo durante 6 ó12 meses N=594
TEV* sintomática recurrente	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP sintomática recurrente	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP sintomática recurrente	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP Fatal /Muerte donde no puede excluirse EP	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Eventos hemorrágicos mayores	4 (0,7%)	0 (0,0%)

* p: < 0,0001 (superioridad)
HR: 0,19 (0,09 – 0,39)

Propiedades farmacocinéticas

Absorción y biodisponibilidad: el RRivaroxabán se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas ($C_{máx}$) de dos a cuatro horas después de tomar el comprimido recubierto.

La absorción oral del RRivaroxabán es casi completa y la biodisponibilidad oral es alta (80% - 100%) para el comprimido recubierto de 10 mg de dosis, independientemente del estado de ayuno/alimento. La toma con alimento no afecta el ABC ni la $C_{máx}$ de Rivaroxabán a la dosis de 10 mg. Los comprimidos recubiertos de 10 mg de XARELTO® pueden tomarse con o sin alimentos (ver "posología y forma de administración").

Debido a un grado reducido de absorción se determinó para el comprimido recubierto de 20 mg una biodisponibilidad oral del 66% bajo condiciones de ayuno. Cuando los comprimidos recubiertos de XARELTO® 20 mg se administran simultáneamente con alimentos se observaron aumentos del ABC promedio del 39% en comparación con la ingesta de los comprimidos recubiertos en ayunas, lo que indica una absorción casi completa y una biodisponibilidad oral alta. XARELTO® 15 mg y 20 mg se deben tomar con alimentos (ver "posología y forma de administración").

Con alimentos los comprimidos recubiertos de XARELTO® 10 mg, 15 mg y 20 mg han demostrado proporcionalidad con la dosis.

La variabilidad de las propiedades farmacocinéticas del Rivaroxabán es moderada con una variabilidad interindividual (CV%) entre el 30 y el 40%.

La absorción de Rivaroxabán depende del sitio de liberación del medicamento en el tubo digestivo. Se reportó una disminución del 29% y del 56% en el ABC y Cmáx en comparación con el comprimido cuando se libera Rivaroxabán granulado en la porción proximal del intestino delgado. La exposición disminuye adicionalmente si se libera el medicamento en la porción distal del intestino delgado o en el colon ascendente. Evítese la administración de distal al estómago, ya que puede disminuir la absorción y la exposición correspondiente al medicamento.

VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) M.
VERONICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 1

La biodisponibilidad (ABC y Cmáx) de 20 mg de Rivaroxabán administrados por vía oral como comprimido triturado y mezclado con 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 los seres humanos, la unión a las proteínas plasmáticas es alta, de aproximadamente el 92 al 95%, y la albúmina sérica es el principal componente de unión. El volumen de distribución es moderado, el V_{ss} es de aproximadamente 50 L.

Metabolismo y eliminación: de la dosis administrada de Rivaroxabán, aproximadamente 2/3 se eliminan por degradación metabólica, siendo la mitad eliminada renalmente y la otra mitad se elimina por vía fecal. El otro 1/3 de la dosis administrada se elimina por excreción renal directa como principio activo inalterado en la orina, principalmente por secreción renal activa.
El Rivaroxabán se metaboliza mediante el CYP 3A4, el CYP 2J2 y mecanismos independientes del CYP. Las principales localizaciones de biotransformación son la degradación oxidativa del grupo morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida. A partir de investigaciones in vitro, se ha observado que el Rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glucoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama).
El Rivaroxabán inalterado es el compuesto más importante del plasma humano y no hay presencia de metabolitos circulantes principales o activos. Con una clearence sistémica de aproximadamente 10 L/h, el Rivaroxabán puede clasificarse como fármaco de clearence baja. La eliminación del Rivaroxabán del plasma se produjo con semividas terminales de 5 a 9 horas en personas jóvenes, y con una vida media terminal de 11 a 13 horas en personas de edad avanzada.

Pacientes geriátricos: los pacientes de edad avanzada presentaron concentraciones plasmáticas más altas que los pacientes más jóvenes, y los valores del ABC medio fueron aproximadamente 1,5 veces más altos, principalmente debido a la disminución (aparente) de la clearence total y renal (ver "posología y forma de administración").

Sexo: no hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas entre los pacientes varones y las mujeres (ver "posología y forma de administración").

Peso corporal: los extremos en el peso corporal (< 50 kg en comparación con > 120 kg) sólo tuvieron un efecto pequeño en las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán (menos del 25%) (ver "posología y forma de administración").

Niños y Adolescentes: no se han establecido la seguridad y eficacia para la administración a niños y adolescentes menores de 18 años (ver "posología y forma de administración").

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.1..

Diferencias étnicas: no se observaron diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre los pacientes de raza blanca, afro-americana, latina, japonesa o china, en cuanto a las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas (ver "posología y forma de administración").

Insuficiencia hepática: se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de Rivaroxabán en sujetos categorizados según la clasificación de Child Pugh, un procedimiento estándar en el desarrollo clínico. El objetivo original de la clasificación de Child Pugh es evaluar el pronóstico de la hepatopatía crónica, principalmente la cirrosis. En los pacientes a los que se pretende administrar anticoagulantes, el aspecto crítico de la insuficiencia hepática es la síntesis reducida de factores de la coagulación normal en el hígado. Debido a que este aspecto es reflejado sólo por una de las cinco determinaciones clínicas/bioquímicas que constituyen el sistema de clasificación de Child Pugh, el riesgo de hemorragia en pacientes no puede correlacionarse claramente con este esquema de clasificación. Por tanto, la decisión de tratar a pacientes con un anticoagulante debe tomarse independientemente de la clasificación de Child Pugh.

XARELTO® está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía con riesgo de hemorragia clínicamente relevante.
Los pacientes con cirrosis y con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A) presentaron sólo cambios menores en las propiedades farmacocinéticas del Rivaroxabán (aumento de 1,2 veces del ABC del Rivaroxabán en promedio), lo que es casi comparable a su grupo control sano. No se observó ninguna diferencia de importancia en las propiedades farmacodinámicas entre estos grupos.
En los pacientes con cirrosis y con insuficiencia hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el ABC promedio del Rivaroxabán estaba aumentado significativamente en 2,3 veces, en comparación con los voluntarios sanos, debido a una clearence significativamente alterada del fármaco, lo que indica una enfermedad hepática significativa. El ABC se incrementó 2,6 veces. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática severa.

La inhibición de la actividad del factor Xa fue mayor en un factor de 2,6 comparado con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP también aumentó en un factor de 2,1.
El TP, una prueba de coagulación global, evalúa la vía extrínseca, que comprende los factores de la coagulación VII, X, V, II y I, sintetizados en el hígado.Los pacientes con insuficiencia hepática moderada eran más sensibles a Rivaroxabán, dando lugar a una relación PK/PD más pronunciada entre la concentración y el TP. No se dispone de datos en cuanto a los pacientes Child Pugh C (ver "posología y forma de administración" y "contraindicaciones").

Insuficiencia renal: hubo un aumento de la exposición al Rivaroxabán, que se correlacionó de manera inversa con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones de la clearence de creatinina. En las personas con insuficiencia renal leve (ClCr de ≤ 80 - 50 mL/min), moderada (ClCr < 50 - 30 mL/min) o severa (ClCr < 30 – 15 mL/min), las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán (ABC) estuvieron aumentadas 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos (ver "posología y forma de administración" y "advertencias y precauciones especiales de empleo").

5083

Los aumentos correspondientes de los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados (ver "posología y forma de administración" y "advertencias y precauciones especiales de empleo").

En las personas con insuficiencia renal leve, moderada o severa, la inhibición total de la actividad del factor Xa aumentó en un factor de 1,5; 1,9; 2,0 respectivamente en comparación con voluntarios sanos, de manera similar, la prolongación del TP aumentó, respectivamente, en factores de 1,3; 2,2; 2,4.

No hay datos de pacientes con ClCr < 15 mL/min.

No se recomienda el uso en pacientes con clearence de creatinina < 15 mL/min. XARELTO® se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa y clearence de creatinina de < 15 - 30 mL/min (ver "posología y forma de administración" y "advertencias y precauciones especiales de empleo").

Debido a la enfermedad de base, los pacientes con insuficiencia renal severa tienen un mayor riesgo de hemorragia y de trombosis.

Datos Farmacocinéticos en pacientes:

En pacientes que reciberon Rivaroxabán 20 mg una vez al día para el tratamiento de TVP aguda, la media geométrica de la concentración (intervalo de 90%) a las 2-4 horas y aproximadamente 24 horas después de la administración (que representan aproximadamente las concentraciones máxima y mínima durante el intervalo de administración) fue de 215 (22 - 535) y 32 (6 - 239) µg/l, respectivamente.

Datos preclínicos sobre seguridad

La evaluación de los datos de seguridad no clínica del Rivaroxabán no muestran riesgos especiales para el ser humano en estudios convencionales y adecuados de farmacología de la seguridad, toxicidad con dosis únicas y repetidas, genotoxicidad, fototoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad para la reproducción.

No se observó ninguna toxicidad específica de órganos del Rivaroxabán hasta la dosis más alta estudiada.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Prevención de ACV en FA – POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Forma de administración: vía oral

Dosis habitual recomendada: la dosis recomendada es de 20 mg, una vez al día.

Para los pacientes con insuficiencia renal moderada (clearence 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 cerebro vascular y la embolia sistémica.

Forma y frecuencia de administración: debe tomarse un comprimido recubierto de 20 mg de XARELTO® una vez al día. Los pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr < 30 - 50 mL/min), deben tomar un comprimido recubierto de 15 mg de XARELTO® una vez al día.

Los comprimidos recubiertos de XARELTO® de 15 mg y de XARELTO® 20 mg deben administrarse con los alimentos (véase, "propiedades farmacocinéticas").

BAYER S.A.
VALERIA WIEDERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.1..

FOLIO 265 MESA DE ENTRADAS

En pacientes que no pueden tragar comprimidos enteros, se pueden triturar los comprimidos de Xarelto 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 Xarelto de 15 a 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentos.

El comprimido triturado de Xarelto se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda nasogástrica en el estómago se debe confirmar antes de administrar Xarelto. 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 Xarelto de 15 mg o 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentación entérica (ver la sección 'Propiedades farmacocinéticas').

Dosis olvidadas: si se ha olvidado una dosis, el paciente debe tomar XARELTO® 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.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática: XARELTO® está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con coagulopatía que lleva a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia (ver "contraindicaciones").

No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con otras enfermedades hepáticas (ver "Propiedades farmacocinéticas").

Los datos clínicos limitados en los 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 grave (Child Pugh C) (ver "contraindicaciones" y "Propiedades farmacocinéticas").

Pacientes con insuficiencia renal: no se requiere ningún ajuste de la dosis si XARELTO® se administra en los pacientes con insuficiencia renal leve (clearence de creatinina ClCr ≤ 80 - 50 mL/min) (véase, "propiedades farmacocinéticas").

Para los pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr < 50 - 30 mL/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día (véase, "propiedades farmacocinéticas").

Datos clínicos limitados obtenidos en pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr < 30 - 15 mL/min) indican que los niveles plasmáticos de Rivaroxabán se incrementan significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto XARELTO® debe utilizarse con precaución en los mismos (véase, "advertencias y precauciones especiales de empleo" y " propiedades farmacocinéticas").

BAYER S.A.
VALERIA WILEBROEF
FARMACÉUTICA
APOD...

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605END) Mun.
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.1...

FOLIO 266 MESA DE ENTRADAS

El uso de XARELTO® no se recomienda en pacientes con ClCr < 15 mL/min (ver "advertencias y precauciones especiales de empleo" y "propiedades farmacocinéticas").

Cambio de un antagonista de la vitamina K (AVK) a XARELTO®: el tratamiento con AVK debe interrumpirse y la terapia de XARELTO® debe iniciarse cuando el INR es ≤ 3,0. Cuando los pacientes cambien de AVK a XARELTO®, los valores de INR se elevarán falsamente después de la ingesta de XARELTO®. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de XARELTO®, y por lo tanto no debe utilizarse (ver "interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Cambio de XARELTO® a un antagonista de la vitamina K (AVK): existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de XARELTO® a AVK. Debe garantizarse anticoagulación adecuada continua durante toda transición a un anticoagulante alternativo. Debe advertirse que XARELTO® puede contribuir a un INR elevado.
En los pacientes que cambian de XARELTO® a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el INR 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 INR. Mientras que los pacientes están con XARELTO® y AVK, el INR no se debe determinar antes de 24 h (después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de XARELTO®. Después de discontinuar XARELTO®, la determinación del INR puede hacerse de manera fiable 24 h después de la última dosis (ver "interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Cambio de un anticoagulante parenteral a XARELTO®: para los pacientes que actualmente reciben un anticoagulante por vía parenteral, inicie XARELTO® 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 la administración continua de un fármaco parenteral (p.ej., heparina no fraccionada por vía intravenosa).

Cambio de XARELTO® a un anticoagulante parenteral: suspender XARELTO® y administrar la primera dosis del anticoagulante parenteral cuando hubiera correspondido la próxima dosis programada de XARELTO®.

Niños y adolescentes: no se han establecido la seguridad y la eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos: no se requiere ajuste de la dosis por edad (ver "Propiedades farmacocinéticas").

Sexo: no se requiere ajuste de la dosis por sexo (ver "Propiedades farmacocinéticas").

Peso corporal: no se requiere ajuste de la dosis por peso corporal (ver "Propiedades farmacocinéticas").

BAYER S.A.
VALERIA WILDERGER
FARMACEUTICA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1661ENO) Mun.
VERÓNICA CASAPO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13 1..

I.N.M.A.T. FOLIO 262 MESA DE ENTRADAS

Diferencias étnicas: no se requiere ningún ajuste de la dosis según las diferencias étnicas (ver "Propiedades farmacocinéticas").

Tratamiento de TEV y EP - Posología y forma de administración

Forma de administración: vía oral

Dosis habitual recomendada: la dosis recomendada para el tratamiento inicial de TVP y EP agudos es de un comprimido recubierto de XARELTO® 15 mg **dos veces al día** durante las primeras 3 semanas, seguidos de un comprimido recubierto de XARELTO® 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 de riesgo para TEV (véase "propiedades farmacodinámicas" y "Eficacia clínica y seguridad").

Método y frecuencia de administración: durante las primeras 3 semanas de tratamiento agudo se deben tomar 15 mg de XARELTO® dos veces al día.
Después de las primeras 3 semanas iniciales, el tratamiento con XARELTO® debe continuarse con 20 mg una vez al día.

Los comprimidos recubiertos de XARELTO® 15 mg y XARELTO® 20 mg deben administrarse con alimentos (véase, propiedades farmacocinéticas).

En pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, es posible triturar los comprimidos de Xarelto y mezclarlos con agua o alimentos blandos, como el puré de manzana, inmediatamente antes de su uso y administración oral. La administración de los comprimidos triturados de Xarelto de 15 mg o 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentos.
El comprimido triturado de Xarelto se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda en el estómago se debe confirmar antes de administrar Xarelto. Se debe administrar el comprimido triturado en un pequeño volumen de agua por la sonda nasogástrica, irrigándola posteriormente con agua para su vaciado en el estómago. La administración de los comprimidos triturados de Xarelto de 15 mg o 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentación entérica (ver la sección "Propiedades farmacocinéticas").

Si la dosis se omite: 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 XARELTO® inmediatamente para asegurar la administración de 30 mg de XARELTO® diarios. En este caso deben ser administrados inmediatamente dos comprimidos recubiertos de XARELTO® 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.

BAYER S.A. VALERIA WILBERGER FARMACÉUTICA APOD.

Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Mun.. VERÓNICA CASARO FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRICULA PROFESIONAL Nº 13 1..

Si la dosis se olvida durante la etapa de tratamiento de 20 mg, una vez al día, el paciente debe tomar XARELTO® inmediatamente para asegurar la administración de 20 mg de XARELTO® 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 insuficiencia hepática: XARELTO® está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con coagulopatía que lleva a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia (ver "contraindicaciones").

No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con otras enfermedades hepáticas (ver "Propiedades farmacocinéticas").

Los datos clínicos limitados en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica (véase "propiedades farmacocinéticas").

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) (ver "contraindicaciones" y "Propiedades farmacocinéticas").

Pacientes con insuficiencia renal: no se requiere ningún ajuste de la dosis si XARELTO® se administra en los pacientes con insuficiencia renal leve (clearence de creatinina ClCr ≤ 80 - 50 mL/min) o moderada (ClCr < 50 - 30 mL/min) (ver "Propiedades Farmacocinéticas").

Datos clínicos limitados obtenidos en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr < 30 - 15 mL/min) indican que los niveles plasmáticos de Rivaroxabán se incrementan significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto XARELTO® debe utilizarse con precaución en los mismos (véase "advertencias y precauciones especiales de empleo", "propiedades farmacocineticas").

No se recomienda el uso de XARELTO® en pacientes con ClCr < 15 mL/min (ver "advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Propiedades farmacocinéticas").

Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a XARELTO®: el tratamiento con AVK debe interrumpirse y la terapia con XARELTO® debe iniciarse cuando el INR es ≤ 2,5.

Cuando los pacientes cambien AVK a XARELTO®, los valores de INR se elevarán falsamente después de la ingesta de XARELTO®. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de XARELTO®, y por lo tanto no debe utilizarse (ver "interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Cambio de XARELTO® a antagonistas de la vitamina K (AVK): existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de XARELTO® a AVK. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada

BAYER S.A. VERÓNICA CASARO FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.11

M.S.A.T. FOLIO 268 MESA DE ENTRADAS

continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que XARELTO® puede contribuir a un INR elevado.

En los pacientes que cambian de XARELTO® a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el INR 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 INR. Mientras que los pacientes están con XARELTO® y AVK, el INR no se debe determinar antes de 24 h (después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de XARELTO®). Después de discontinuar XARELTO®, la determinación del INR puede hacerse de manera fiable 24 h después de la última dosis (ver "interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" y " posología y forma de administración").

Cambio de anticoagulantes parenterales a XARELTO®: para los pacientes que actualmente reciben un anticoagulante parenteral, empezar con XARELTO® 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 la administración continua de un fármaco parenteral (p.ej., heparina no fraccionada por vía intravenosa).

Cambio de XARELTO® a anticoagulantes parenterales: suspender XARELTO® y administrar la primera dosis del anticoagulante parenteral, cuando hubiera correspondido la próxima dosis de XARELTO®.

Niños y adolescentes: no se ha establecido la seguridad y la eficacia para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos: no se requiere ajuste de la dosis por edad (ver "Propiedades farmacocinéticas").

Sexo: no se requiere ajustar la dosis en función del sexo (ver "Propiedades farmacocinéticas").

Peso corporal: no se requiere ajuste de la dosis por peso corporal (ver "Propiedades farmacocinéticas").

Diferencias interétnicas: no se requiere ningún ajuste de la dosis según las diferencias étnicas (ver "Propiedades farmacocinéticas").

CONTRAINDICACIONES

XARELTO® está contraindicado en los pacientes:

- con hipersensibilidad al Rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido recubierto (ver "composición");
- con hemorragia activa, clínicamente significativa (p. ej., hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal);
- con enfermedad hepática que se asocie a coagulopatía que lleve a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia (véase "propiedades farmacocinéticas");
- no se ha establecido la seguridad y eficacia de XARELTO® en mujeres embarazadas. Los datos en animales demuestran que el Rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, el uso de

DAVIER S.A. VALERIA MESTRE FARMACÉUTICA APODERADA
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EMD) Mun. VERONICA CASARIO FARMACEUTICA CO-DIRECTORA TECNICA MATRICULA PROFESIONAL Nº 13

XARELTO® está contraindicado durante el embarazo (ver "Embarazo y lactancia" y "Datos preclínicos sobre seguridad");

- no se ha establecido la seguridad y eficacia de XARELTO® en madres lactantes. Los datos en animales indican que Rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, XARELTO® sólo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna (ver "Embarazo y lactancia" y "Datos preclínicos sobre seguridad").

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Los pacientes con válvulas protésicas

La seguridad y eficacia de XARELTO® no se ha estudiado en pacientes con válvulas protésicas cardíacas, por lo tanto, no hay datos que apoyen que XARELTO® 20 mg (15 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave) proporcione adecuada anticoagulación en esta población de pacientes.

Medicación concomitante

El Rivaroxabán 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 tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (2,6 veces en promedio) que puede ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia.

Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, inhibidor moderado de CYP3A4, tiene menos efecto sobre la exposición a Rivaroxabán y puede ser co-administrado (ver "interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Tratamiento de TVP y EP: insuficiencia renal

XARELTO® se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr < 30 - 50 mL/min) que reciben medicación concomitante que ocasiona concentraciones plasmáticas aumentadas de Rivaroxabán (ver "interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Prevención del ACV en FA, Tratamiento de TVP y EP: insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr < 30 mL/min), las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán pueden aumentar significativamente (1.6 veces en promedio) y ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia. Debido a la enfermedad subyacente, estos pacientes tienen un riesgo aumentado tanto de hemorragia como de trombosis.

Debido a datos clínicos limitados, XARELTO® debe usarse con precaución en pacientes con ClCr < 15 - 30 mL/min (véase "propiedades farmacocinéticas").

No se dispone de datos clínicos disponibles de pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr < 15 mL/min). Por tanto, no se recomienda el uso de XARELTO® en estos pacientes (ver "posología y método de administración", "Propiedades farmacocinéticas").

Los pacientes con insuficiencia renal severa o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del HIV se han

Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.1..

de monitorear cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento (véase interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción")..

Riesgo de hemorragia

XARELTO®, al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un aumento del riesgo de hemorragia, p.ej.:

- 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 tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroides (AINEs), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos.

Para los pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa se puede considerar un tratamiento profiláctico adecuado (ver "interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Cualquier descenso inexplicado de la hemoglobina o de la presión arterial deberá llevar a una búsqueda de un sitio de sangrado.

Cirugía e intervenciones

Si fuera necesario un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, XARELTO® debe suspenderse por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y con en base la valoración clínica del médico. Si el procedimiento no puede retrasarse, deberá evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención.

XARELTO® debe ser reiniciado lo antes posible después del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada (ver "Propiedades farmacocinéticas").

Anestesia neuroaxial (epidural/espinal)

Cuando se realiza una anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o una punción lumbar, los pacientes tratados con antiotrombóticos para prevenir complicaciones tromboembólicas corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que puede tener como resultado una parálisis de largo plazo.

A.N.M.A.T. FOLIO 227 MESA DE ENTRADAS

El riesgo de estos eventos aumenta más aún con el empleo de catéteres epidurales permanentes o del uso concomitante de fármacos que afectan la hemostasia. El riesgo también puede aumentar a causa de punciones epidurales o lumbares traumáticas o repetidas.

Los pacientes deben ser controlados con frecuencia para detectar signos y síntomas de deterioro neurológico (por ej., entumecimiento o debilidad de los miembros inferiores, disfunción intestinal o de la vejiga urinaria). Si se observan déficit neurológicos, es necesario un diagnóstico y tratamiento urgente.

El médico debe considerar el beneficio potencial en comparación con el riesgo antes de una intervención neuroaxial en pacientes anticoagulados o que serán anticoagulados con fines de tromboprofilaxis.

Un catéter epidural no debe retirarse antes de pasadas 18 horas de la última administración de Xarelto.

Xarelto debe administrarse inmediatamente después de pasadas 6 horas del retiro del catéter.

Si ocurre una punción traumática, la administración de Xarelto debe postergarse por 24 horas.

Mujeres en edad fértil

XARELTO® deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas eficaces.

Prolongación del intervalo QTc

No se ha observado un efecto de prolongación del intervalo QTc con XARELTO®. (véase, "propiedades farmacocinéticas).

Tratamiento de la TVP y EP: Pacientes con EP que están hemodinámicamente inestables o pacientes que requieren trombolisis o embolectomía pulmonar

No se recomienda Xarelto como una alternativa de la heparina no fraccionada en pacientes con embolismo pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que podrían ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar, ya que no se han establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en estas situaciones clínicas.

Información sobre los excipientes

Dado que este medicamento contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la lactosa o a la galactosa (p.ej., deficiencia de lactasa de los lapones o malabsorción de glucosa-galactosa) no deberían tomar XARELTO® (ver "composición").

BAYER S.A.
VALERIA TRUMBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Mu
VERONICA CASADO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13

F.M.A.T. FOLIO 275 MESA DE ENTRADAS

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Interacciones farmacocinéticas

El Rivaroxabán se depura principalmente por 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 a otra isoforma mayor del CYP.

Inducción del CYP

El Rivaroxabán no induce el CYP 3A4 ni a otra isoforma mayor del CYP.

Efectos sobre el Rivaroxabán

El uso concomitante del XARELTO® con **inhibidores potentes del CYP 3A4 y de la P-gp** puede conducir a una disminución de la clearence hepática y renal y, por lo tanto, puede aumentar significativamente la exposición sistémica.

La administración concomitante del XARELTO® 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 C_{max} media del Rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.

La administración concomitante del Rivaroxabán con ritonavir, un inhibidor de la proteasa del VIH (600 mg cada 12 horas), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la P-gp, produjo un aumento de 2,5 veces del ABC media del Rivaroxabán y un aumento de 1,6 veces de la C_{max} media del Rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.

Por lo tanto, el Rivaroxabán no está recomendado en los pacientes que reciben tratamiento concomitante, por vía sistémica con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH (ver "advertencias y precauciones especiales de empleo").

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 1,5 veces del ABC media de Rivaroxabán y un aumento 1,4 veces de la $C_{máx}$. Este aumento, próximo a la magnitud de la variabilidad normal de ABC y $C_{máx}$, se considera no relevante clínicamente.

La eritromicina (500 mg cada 8 horas), que inhibe moderadamente el CYP 3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces de la ABC y la C_{max} medias del Rivaroxabán. Este aumento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la C_{max}, 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 del ABC media y de 1.6 veces de la $C_{máx}$ de Rivaroxabán comparados con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2.0 veces del ABC media y de 1.6 veces de la $C_{máx}$ de Rivaroxabán comparados con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante (*ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"*)

VALERIA WILTSCHER FARMACEUTICA APODERADA

BAYER S.A. Ricardo Gutiérrez 3052 - (B1605EHD) M. VERÓNICA CASARO FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 12

La administración de fluconazol (400 mg una vez al día), considerado como un inhibidor moderado del CYP 3A4, ocasionó un aumento de 1,4 veces del ABC medio del Rivaroxabán, y un incremento de 1,3 veces en la $C_{máx}$ media. Este incremento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y la $C_{máx}$ y es considerada como clínicamente no relevante (véase, "advertencias y precauciones especiales de empleo").

La administración concomitante de XARELTO® con inductores fuertes del CYP 3A4 y P-gp, como puede ser la rifampicina, produjo una disminución aproximada del 50% en el ABC media del Rivaroxabán, con disminuciones simultáneas de sus efectos farmacodinámicos (ver "Propiedades farmacocinéticas").

El uso concomitante de XARELTO® con otros inductores fuertes del CYP3A4 (p.ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) también puede dar lugar a una concentración plasmática disminuida de Rivaroxabán. Los inductores potentes del CYP3A4 deben ser co-administrados con precaución (véase, "propiedades farmacocinéticas").

Interacciones farmacodinámicas

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con XARELTO® (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 del Rivaroxabán (ver "advertencias y precauciones especiales de empleo").

El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, y seguido de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró ninguna interacción farmacocinética (con XARELTO® 15 mg), pero se observó un aumento relevante de los tiempos de sangrado en un subgrupo de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, ni las concentraciones de P-selectina ni de los receptores GPIIb/IIIa (ver "advertencias y precauciones especiales de empleo").

No se ha observado ninguna prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de XARELTO® (15 mg) y 500 mg de naproxeno. No obstante, puede haber personas con una respuesta farmacodinámica más pronunciada (ver "advertencias y precauciones especiales de empleo").

El cambio de los pacientes de warfarina (INR 2,0 a 3,0) a XARELTO® (20 mg) o de XARELTO® (20 mg) a warfarina (INR 2,0 a 3,0) aumentó el tiempo de protrombina / INR (Neoplastina) más que aditivamente (se pueden observar valores individuales de INR de hasta 12), mientras que fueron aditivos los efectos sobre TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena. Si se desea analizar los efectos farmacodinámicos de XARELTO® durante el período de conversión, se puede utilizar la actividad anti-factor Xa, el PiCT y el HepTest® debido a que estas pruebas no fueron afectadas por la warfarina. Desde el día 4 en adelante, después de suspender la warfarina, todas las pruebas (incluido el TP, TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y PET) reflejan sólo el efecto de XARELTO® (ver "posología y forma de administración").

FOLIO 275

Si se desea analizar los efectos farmacodinámicos de la warfarina durante el periodo de conversión, puede utilizarse la determinación del INR a la $C_{mínima}$ de Rivaroxabán (24 horas después de la toma previa de Rivaroxabán), pues esta prueba es mínimamente afectada por Rivaroxabán en este intervalo temporal. No se observó interacción farmacocinética entre la warfarina y XARELTO®.

Alimentos y productos lácteos

Los comprimidos recubiertos de XARELTO® 15 mg y el XARELTO® 20 mg deben tomarse con alimentos (ver "Propiedades farmacocinéticas").

Interacciones con parámetros de laboratorio

Las pruebas de los parámetros de la coagulación (TP, TTPa, HepTest®) se afectan de la manera esperada por el modo de acción del XARELTO® (véase, "propiedades farmacodinamicas").

Embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción

XARELTO® deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas eficaces.

Embarazo

La seguridad y eficacia de XARELTO® no se ha establecido en mujeres embarazadas.

En ratas y conejos, el Rivaroxabán demostró una toxicidad materna pronunciada con alteraciones placentarias relacionadas con su modo de acción farmacológico (p. ej., complicaciones hemorrágicas) que ocasiona toxicidad en la reproducción. No se ha identificado ningún potencial teratógeno primario. Debido al riesgo intrínseco de hemorragia y a la evidencia de que Rivaroxabán atraviesa la placenta, XARELTO® está contraindicado en el embarazo (ver "contraindicaciones" y "Datos preclínicos sobre seguridad").

Lactancia

La seguridad y eficacia de XARELTO® no se ha establecido en madres lactantes.

En las ratas, el Rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, el Rivaroxabán sólo puede administrarse después de interrumpir la lactancia materna (ver "contraindicaciones" y "Datos preclínicos sobre seguridad").

Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas

Se han reportado síncope y mareos que puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver "reacciones adversas"). Los pacientes que experimentan estas reacciones adversas no deben conducir o utilizar máquinas.

Empleo en niños hasta los 18 años: ver "posología y forma de administración".

Pacientes geriátricos: ver "posología y forma de administración".

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Mun.
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13 ...

FOLIO 276 MESA DE ENTRADAS

Sexo: ver "posología y forma de administración".

Peso corporal: ver "posología y forma de administración - peso corporal".

Empleo en pacientes con Insuficiencia hepática: ver "posología y forma de administración" y "propiedades farmacocinéticas".

Empleo en pacientes con insuficiencia renal: ver "posología y forma de administración" y "propiedades farmacocinéticas".

Diferencias étnicas: ver "posología y forma de administración" y "propiedades farmacocinéticas".

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad del XARELTO® en cuatro estudios de fase III, con 6.097 pacientes sometidos a XARELTO® 10 mg durante una cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores (reemplazo total de la cadera o reemplazo total de la rodilla) en 3,997 pacientes médicamente enfermos y hospitalizados, tratados durante un periodo de hasta 39 días y en tres ensayos clínicos de fase III de tratamiento de TEV con 4.556 pacientes expuestos a XARELTO® 15 mg dos veces al día durante 3 semanas seguido de 20 mg una vez al día, o expuestos a XARELTO® 20 mg una vez al día, tratados durante un periodo de hasta 21 meses.

Además se proporcionaron datos de seguridad de pacientes con fibrilación auricular no valvular procedentes de dos ensayos clínicos de fase III con 7.750 pacientes tratados con al menos una dosis de XARELTO® así como en 10.225 pacientes con SCA con al menos una dosis de 2.5 mg (dos veces al día) o 5 mg (dos veces al día) de XARELTO® además de ASA o ASA más clopidogrel o ticlopidina.

En total, se notificaron eventos adversos emergentes del tratamiento en aproximadamente el 67 % de los pacientes expuestos al menos a una dosis de Rivaroxabán. Aproximadamente el 22 % de los pacientes experimentaron eventos adversos que se consideraron relacionados con el tratamiento, según se evaluó por los investigadores. En pacientes tratados con 10 mg de Xarelto, sometidos a cirugía de reemplazo de rodilla o cadera y en pacientes médicamente enfermos y hospitalizados, se presentaron eventos hemorrágicos en aproximadamente el 6.8 % y 12.6 % de los pacientes, respectivamente, y anemia en aproximadamente el 5.9 % y 2.1 % de los pacientes, respectivamente. En pacientes tratados con 15 mg dos veces al día de Xarelto, seguidos de 20 mg una vez al día, para el tratamiento de TVP o EP, o con 20 mg una vez al día para la prevención de TVP recurrente y EP, se presentaron eventos hemorrágicos en aproximadamente el 27.8 % de los pacientes y anemia en aproximadamente el 2.2 % de los pacientes. En los pacientes tratados para la prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico se reportó hemorragia de cualquier tipo o gravedad, con una tasa de eventos de 28 por 100 pacientes/año, y anemia con una tasa de eventos de 2.5 por 100 pacientes/año. En pacientes tratados para la prevención de muerte de origen cardiovascular y de infarto de miocardio después de un síndrome coronario agudo

PAYER S.A. VALERIA VILLEGAS FARMACÉUTICA APODERADA

Ricardo Gutiérrez 3652 FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRICULA PROFESIONAL Nº 1

A.N.M.A.T. FOLIO 277 MESA DE ENTRADAS

(SCA), se informó hemorragia de cualquier tipo o gravedad con una tasa de eventos de 22 por 100 pacientes/año. La anemia se informó con una tasa de eventos de 1.4 por 100 pacientes/año. Debido al modo de acción farmacológica, XARELTO® puede asociarse a un aumento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta, de cualquier tejido y órgano, que puede producir anemia post-hemorrágica. El riesgo de hemorragia puede ser mayor en determinados grupos de pacientes, p.ej., pacientes con hipertensión arterial severa no controlada y / o en tratamiento concomitante con fármacos que afecten a la hemostasia (ver "advertencias y precauciones de empleo").

Los signos, síntomas y gravedad (incluyendo desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la magnitud de la hemorragia y / o anemia (ver "sobredosificación").

Pueden presentarse complicaciones hemorrágicas como debilidad, palidez, mareos, cefalea o hinchazón inexplicada, disnea, y shock inexplicable. En algunos casos como consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de la isquemia cardiaca, como ser dolor torácico o angina de pecho. Como consecuencia de sangrado severo se ha informado con XARELTO® complicaciones secundarias como ser el síndrome compartimental e insuficiencia renal debido a la hipoperfusión. Por lo tanto, al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado, deberá plantearse la posibilidad de una hemorragia.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas comunicadas con XARELTO® se resumen en la tabla a continuación. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como:

muy frecuentes (≥ 1 / 10);
frecuentes (≥ 1 / 100 a <1 / 10);
poco frecuentes (≥ 1 / 1.000 a <1 / 100);
raras (≥ 1 / 10.000 y < 1 / 1.000).

Tabla 7. Todas las reacciones adversas emergentes del tratamiento, reportadas en pacientes en estudios de fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET, J—ROCKET, MAGELLAN, ATLAS y EINSTEIN (TVP/EP/Extension).

ÓRGANO o SISTEMA (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
TRASTORNOS DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO	Anemia (incl. parámetros de laboratorio respectivos)	Trombocitosis (incl. aumento del recuento de plaquetas)	
TRASTORNOS CARDIACOS		Taquicardia	
TRASTORNOS OCULARES	Hemorragia ocular (incl. hemorragia de la conjuntiva)		
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	Sangrado gingival Hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal) Dispepsia	Sequedad de la boca	

BAYER S.A. VALERIA WILTERGER FARMACEUTICA APODERADA

BAYER S.A. Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) VERÓNICA CASARÓ FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRICULA PROFESIONAL Nº 1

A.N.M.A.T. FOLIO 248 MESA DE ENTRADAS

	Dolor abdominal y gastrointestinal Náuseas Estreñimiento[A] Diarrea Vómitos [A]		
TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN	Fiebre [A] Edema periférico Disminución general de fuerzas y energía (incl. fatiga, astenia)	Sensación de malestar	Edema localizado [A]
TRASTORNOS HEPATOBILIARES		Anomalía de la función hepática	Ictericia
TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO		Reacción alérgica Dermatitis alérgica	
LESIONES TRAUMÁTICAS, INTOXICACIONES Y COMPLICACIONES DE PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS	Hemorragia posterior a la intervención (incluyendo la anemia postoperatoria, y la hemorragia por la herida) Contusión	Secreción de la herida [A]	Pseudoaneurisma vascular[C]
EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS	Aumento de las transaminasas	Aumento de la bilirrubina Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea [A] Aumento de la LDH [A] Aumento de la lipasa [A] Aumento de la amilasa [A] Aumento de la GGT [A]	Aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento concomitante de la ALT)
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS, DEL TEJIDO CONJUNTIVO Y DE LOS HUESOS	Dolor en la extremidad [A]	Hemartrosis	Hemorragia muscular
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	Mareos Cefalea	Hemorragia cerebral e intracraneal Síncope	
TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS	Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia)[B] Insuficiencia renal (incl. aumento de la creatinina en la sangre, aumento de la urea en la sangre) [A]		
TRASTORNOS DE LA VIA RESPIRATORIA	Epistaxis Hemoptisis		
TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO	Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado) Exantema Equimosis Hemorragia cutánea y	Urticaria	

BAYER S.A.
VALERIA WILSERGEP
FARMACÉUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutierrez 3752 - (B1605EMD)
VERONICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº

A.N.M.A.T. FOLIO 228 MESA DE ENTRADAS

	subcutánea		
TRASTORNOS VASCULARES	Hipotensión Hematoma		

A observado luego de las cirugías ortopédicas mayores de las extremidades inferiores

B observado en el tratamiento de TEV como muy frecuente en mujeres < 55 años

C observado como poco frecuente en la terapia preventiva de SCA (después de una intervención percutánea)

La representación de los términos EA se basa en MedDRA, versión 14.1

Observaciones posteriores a la comercialización

Se ha informado de la relación temporal del angioedema y edema alérgico con el uso de Xarelto en la experiencia posterior a la comercialización. No se puede calcular la frecuencia de estos eventos adversos a partir de la experiencia posterior a la comercialización. En los ensayos de fase III combinados, estos eventos fueron poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100).

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555

Se han reportado casos raros de sobredosis de hasta 600 mg sin complicaciones hemorrágicas u otras reacciones adversas. Debido a la absorción limitada, es de esperar un efecto techo sin incremento adicional en la exposición plasmática promedio a dosis supraterapéuticas de 50 mg o superiores.

No hay disponible ningún antídoto específico que antagonice el efecto farmacodinámico de Rivaroxabán. Puede considerarse el uso de carbón activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por XARELTO®.

Debido a la elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que el Rivaroxabán sea dializable.

Tratamiento de hemorragias

Si se presentara una complicación hemorrágica en un paciente que recibe Rivaroxabán, la próxima administración debe retrasarse o el tratamiento debe suspenderse, según sea necesario.

El Rivaroxabán tiene una vida media de aproximadamente 5 a 13 horas.

Se debe considerar la gravedad y localización de la hemorragia para el manejo de la situación.

Deberá plantearse el tratamiento sintomático adecuado, según sea necesario, como compresión mecánica (p.ej., para la epistaxis grave), hemostasis quirúrgica con procedimiento de control de la hemorragia, reemplazo de líquidos y soporte hemodinámico, hemoderivados (concentrado de eritrocitos o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o coagulopatía asociada) o plaquetas.

BAYER S.A.
VALERIA WEBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) M.
VERONICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 12

Si la hemorragia no puede controlarse por las medidas anteriores, debe plantearse la administración de uno de los siguientes procoagulantes:

- concentrado de complejo de protrombina activada (APCC);
- concentrado de complejo de protrombina (PCC);
- factor VIIa recombinante (rF VIIa).

Sin embargo, actualmente hay una experiencia clínica muy limitada con el uso de estos productos en las personas que reciben XARELTO® *(ver sección "Propiedades farmacodinámicas")*.

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante del Rivaroxabán. Hay poca experiencia con ácido tranexámico y ninguna con ácido aminocaproico y aprotinina en individuos que reciben XARELTO®.

No hay ni justificación científica para el beneficio ni experiencia con el hemostático sistémico, desmopresina,) en las personas que reciben XARELTO®.

INCOMPATIBILIDADES:

No conocidas a la fecha.

PRESENTACIÓN

XARELTO®: envases calendario con 14 y 28 comprimidos recubiertos.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Mantener éste y todos los medicamentos lejos del alcance de los niños.

Conservar los comprimidos recubiertos en el envase original.

Consérvese a temperatura no mayor a 30 °C.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por: Bayer Pharma AG, Leverkusen – Alemania.

Importado y distribuido por BAYER S.A., Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) – Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No. 54896

Venta bajo receta.

Fecha de última revisión:

Versión: CCDS 05

BAYER S.A. Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro VERONICA CASTRO FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRICULA PROFESIONAL Nº 13