República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-1713-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 27 de Marzo de 2020

Referencia: EX-2018-50892921-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2018-50892921-APN-DGA#ANMAT 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 e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada XARELTO®10 mg / RIVAROXABAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / RIVAROXABAN 10 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 por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA´S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BAYER S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada XARELTO®10 mg / RIVAROXABAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / RIVAROXABAN 10 mg, el nuevo proyecto de rótulo obrante en el documento IF-2020-05185429-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-05185883-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-05185622-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 54.896, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-50892921-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.03.27 16:51:19 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.27 16:51:22 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

XARELTO® 10 mg

RIVAROXABÁN 10 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta. Industria Alemana

COMPOSICIÓN

XARELTO® 10 mg

1 comprimido recubierto contiene 10,0 mg de Rivaroxabán.

Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, lactosa monohidrato, hipromelosa 5 cP, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, 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. Código ATC: B01AF01

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones

XARELTO® / Rivaroxabán está indicado para la prevención del Tromboembolismo Venoso (TEV) en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica ortopédica mayor de las extremidades inferiores.

XARELTO® / Rivaroxabán está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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 velocidad de reacción del FXa unido a la protrombinasa aumenta en 300.000 veces, en

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTOR TÉCNICA
MATRÍCULA NACIONAL DE FARMACÉUTICOS

IF-2020-02985983-APN-DERMA#ANMAT

comparación con la del FXa libre y causa un estallido de generación de trombina. Los inhibidores selectivos del FXa pueden terminar el estallido amplificado de generación de trombina. En consecuencia, varias pruebas específicas y globales de coagulación son afectadas por el Rivaroxabán. En seres humanos se ha observado la inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa.

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agente antitrombótico

Código ATC: B01AX06

Efectos farmacodinámicos

En humanos se observó inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa. El tiempo de protrombina (TP) es afectado por el Rivaroxabán 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 resultados diferentes. La lectura del TP debe hacerse en segundos, porque la RIN (Razón Internacional Normalizada) sólo se ha calibrado y validado para el uso de los cumarínicos y no puede utilizarse con ningún otro anticoagulante. En los pacientes sometidos a una intervención de cirugía ortopédica mayor, los percentilos 5/95 del TP (Neoplastina), de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido recubierto (es decir, en el momento del efecto máximo), variaron entre 13 y 25 segundos.

En un estudio de farmacología clínica sobre la reversión de la farmacodinámica de Rivaroxabán en sujetos adultos sanos (n = 22), se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 UI/kg) de dos tipos diferentes de PCC, un PCC de 3 factores (Factores II, IX y X) y un PCC de 4 factores (Factores II, VII, IX y X). El PCC de 3 factores redujo la media de los valores del TP de Neoplastina en, aproximadamente, 1.0 segundo dentro de los 30 minutos, en comparación con reducciones de, aproximadamente, 3.5 segundos observadas con el PCC de 4 factores. En cambio, el PCC de 3 factores tuvo un efecto global más rápido y mayor en la reversión de los cambios en la generación de trombina endógena respecto del PCC de 4 factores. 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 vigilar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento clínico de rutina con XARELTO® / Rivaroxabán.

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) M
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.116

IF-2020-02966973-APN-DERNAMMT

Eficacia clínica y seguridad

Prevención del Tromboembolismo Venoso (TEV) en pacientes sometidos a una intervención de cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores.

El programa clínico del Rivaroxabán se diseñó para demostrar la eficacia de XARELTO® / Rivaroxabán para la prevención de los incidentes de Tromboembolismo Venoso (TEV), es decir, la Trombosis Venosa Profunda (TVP), proximal y distal, y la Embolia Pulmonar (EP) en los pacientes sometidos a una intervención de cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores. En estudios clínicos de fase III, a doble ciego, controlados y aleatorizados, el programa RECORD, se estudió a más de 9.500 pacientes (7.050 con cirugía de reemplazo total de la cadera y 2.531 con reemplazo total de rodilla).

El tratamiento con XARELTO® / Rivaroxabán, a una dosis de 10 mg una vez al día, iniciado no antes de seis horas después de la intervención quirúrgica, se comparó con la enoxaparina, a una dosis de 40 mg una vez al día, iniciado 12 horas antes de la intervención.

En tres estudios de fase III (véase la Tabla 1), el Rivaroxabán redujo significativamente la tasa de incidentes de Tromboembolismo Venoso Total (cualquier TVP detectada venográficamente o sintomática, EP no mortal o muerte) e incidentes de Tromboembolismo Venoso Mayor (TVP proximal, EP no mortal y muerte relacionada con incidentes de TEV), los criterios principales y secundarios mayores pre-especificados de valoración de la eficacia. Además, en los tres estudios, la tasa de incidentes de Tromboembolismo Venoso sintomático (TVP sintomática, EP no mortal, muerte relacionada con incidentes de TEV) fue más baja en los pacientes tratados con XARELTO® / Rivaroxabán, en comparación con los pacientes tratados con enoxaparina.

El principal criterio de valoración de la seguridad, la hemorragia mayor, mostró tasas comparables en los pacientes tratados con 10 mg de XARELTO® / Rivaroxabán, en comparación con 40 mg de enoxaparina.

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD)
SILVIA FABRI
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.110

IF-2020-02960973-APN-DERAMNMT

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

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Población del estudio	**4.541 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de la cadera**			**2.509 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de la cadera**			**2.531 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de la rodilla**		
Posología y duración del tratamiento	Rivaroxabán 10 mg diarios 35 ± 4 días	Enoxaparina 40 mg diarios 35 ± 4 días	P	Rivaroxabán 10 mg diarios 35 ± 4 días	Enoxaparina 40 mg diarios 12 ± 2 días	p	Rivaroxabán 10 mg diarios 12 ± 2 días	Enoxaparina 40 mg diarios 12 ± 2 días	p
TEV total	18 (1,1%)	58 (3,7%)	<0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	<0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	<0,001
Tasa de TEV mayor	4 (0,2%)	33 (2,0%)	<0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	<0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
TEV sintomático	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7 %)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Hemorragias mayores	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD)
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

El análisis de los resultados agrupados de los ensayos clínicos de fase III corroboró los datos obtenidos en los estudios individuales en cuanto a la reducción del TEV total, TEV mayor y TEV sintomático con 10 mg de XARELTO® / Rivaroxabán, una vez al día, en comparación con 40 mg de enoxaparina, una vez al día.

Además del programa RECORD de fase III, se realizó un estudio abierto de cohortes, de no intervención posterior a la autorización (XAMOS) en 17,413 pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor de cadera o rodilla, para comparar Rivaroxabán con otros tipos de tromboprofilaxis farmacológica estándar en un entorno de la vida real. Se produjo TEV sintomático en 57 (0.6%) pacientes en el grupo del Rivaroxabán (n = 8,778) y en 88 (1.0%) pacientes en el grupo del estándar de atención (n = 8,635; HR 0.63; IC del 95% 0.43-0.91); población de seguridad. Se produjo sangrado mayor en 35 (0.4%) y 29 (0.3%) pacientes en los grupos de Rivaroxabán y del estándar de tratamiento (HR 1.10; IC del 95% 0.67-1.80). Este estudio de no intervención confirmó los resultados de eficacia y seguridad que se observaron en el programa RECORD.

Un subanálisis *post hoc* del estudio abierto de cohortes, de no intervención posterior a la autorización (XAMOS) incluyó 790 pacientes que se sometían a una cirugía relacionada con una fractura de miembros inferiores que recibían Rivaroxabán u otra tromboprofilaxis farmacológica estándar. Se produjo TEV sintomático en 2 (0.6%) pacientes en el grupo de Rivaroxabán (n = 350) y en 5 (1.1%) de los pacientes del grupo del estándar de tratamiento (n = 440; HR 0.51; IC del 95% 0.10-2.61; población de seguridad). Se produjo sangrado mayor en 1 (0.3%) y 2 (0.5%) de los pacientes en los grupos del Rivaroxabán y del estándar de atención (HR 0.97; IC del 95% 0.06-15.53). En este subanálisis, las incidencias de TEV y sangrado mayor en pacientes que se sometían a cirugía de los miembros inferiores relacionada con una fractura son comparables a las incidencias observadas en el programa RECORD en pacientes con reemplazo electivo de cadera y rodilla.

Tratamiento de la TVP, de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP

El programa clínico de Xarelto / Rivaroxabán se diseñó para demostrar la eficacia de Xarelto / Rivaroxabán en el tratamiento inicial y continuado de la TVP aguda y de la EP y en la prevención de sus recurrencias.

En cuatro estudios clínicos de fase III, aleatorizados y controlados (EINSTEIN DVT, EINSTEIN EP, EINSTEIN EXTENSION y EINSTEIN CHOICE), se estudiaron más de 12.800 pacientes; adicionalmente, se realizó un análisis agrupado predefinido de los estudios EINSTEIN TVP, EINSTEIN EP. La duración combinada total del tratamiento en todos los estudios fue de 21 meses.

En el estudio EINSTEIN DVT, se estudiaron 3.449 pacientes con TVP aguda para el tratamiento de la TVP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP (se excluyeron los pacientes que

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA NACIONAL DE FARMACÉUTICA N° 1313

IF-2020-62966983-APN-DNAMEGAMMT

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

presentaban EP sintomática). La duración del tratamiento fue de 3, 6 o 12 meses, dependiendo del criterio clínico del investigador.

Para el tratamiento inicial de la TVP aguda se administró Rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas y a continuación, Rivaroxabán 20 mg una vez al día.

En el estudio EINSTEIN EP, se estudiaron 4.832 pacientes con EP aguda para el tratamiento de la EP y para la prevención de las recurrencias de TVP y EP. La duración del tratamiento fue de 3, 6 o 12 meses, en función del juicio clínico del investigador.

Para el tratamiento inicial de EP aguda, se administró 15 mg de Rivaroxabán dos veces al día durante tres semanas. Esta pauta fue seguida por 20 mg de Rivaroxabán una vez al día.

En los estudios EINSTEIN TVP y EINSTEIN EP, el tratamiento comparador fue enoxaparina administrada durante al menos cinco días, en combinación con un antagonista de la vitamina K hasta que el TP/RIN estuviera en rango terapéutico (≥ 2,0). El tratamiento se continuó con un antagonista de la vitamina K, con un ajuste de dosis para mantener los valores de TP/RIN dentro del rango terapéutico de 2,0 a 3,0.

En el estudio EINSTEIN EXTENSION para la prevención de la TVP recurrente o de la EP se estudiaron 1.197 pacientes con TVP o EP. El tratamiento tuvo una duración adicional de 6 o 12 meses en pacientes que previamente habían completado un periodo de 6 a 12 meses de tratamiento por TEV, en función del criterio clínico del investigador. Se comparó Xarelto / Rivaroxabán 20 mg una vez al día con placebo.

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

En el estudio EINSTEIN CHOICE, se estudiaron 3.396 pacientes con TVP y/o EP sintomática confirmada que completaron de 6 a 12 meses de tratamiento anticoagulante para la prevención de la EP mortal o la TVP o EP sintomática, recurrente y no mortal. Se excluyeron del estudio a los pacientes con una indicación de anticoagulación continuada con dosificación terapéutica. La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses, dependiendo de la fecha individual de aleatorización (mediana: 351 días). Se compararon Xarelto / Rivaroxabán 20 mg una vez al día y Xarelto / Rivaroxabán 10 mg una vez al día con 100 mg de ácido acetilsalicílico una vez al día.

La variable principal de eficacia fue el TEV sintomático y recurrente, definido como la combinación de TVP recurrente o bien EP mortal o no mortal.

En el estudio EINSTEIN DVT (ver tabla 2) Rivaroxabán demostró ser no inferior a enoxaparina / antagonista de la vitamina K (AVK) para la variable principal de eficacia (p < 0,0001 (prueba de no

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARÓ
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2019-02965973-APN-DGAMNMAT

Página 96 de 140

inferioridad); cociente de riesgos (hazard ratio): 0,680 (0,443-1,042), p = 0,076 (prueba de superioridad)). El beneficio clínico neto pre-especificado (variable principal de eficacia más episodios hemorrágicos mayores) mostró un cociente de riesgos (hazard ratio) de 0,67 ((IC 95%: 0,47-0,95), valor nominal de $p = 0,027$) en favor de Rivaroxabán. Los valores del RIN estuvieron dentro del rango terapéutico un promedio del 60,3% del tiempo para una duración media del tratamiento de 189 días, y del 55,4%, 60,1% y 62,8% del tiempo en los grupos con una duración prevista del tratamiento de 3, 6, y 12 meses, respectivamente. En el grupo de tratamiento con enoxaparina/AVK, no se observó una relación clara entre la media del TTR (tiempo dentro del rango objetivo de RIN entre 2,0-3,0) del centro en los terciles de igual tamaño y la incidencia de TEV recurrente (p = 0,932 para la interacción). En el tercil más alto según el control del centro, el cociente de riesgos (hazard ratio) de Rivaroxabán con respecto a warfarina fue de 0,69 (IC 95%: 0,35-1,35).

Las tasas de incidencia de la variable principal de seguridad (hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante), así como la variable secundaria de seguridad (hemorragia mayor) fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

Tabla 2. Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III EINSTEIN DVT

Población del estudio	3.449 pacientes con trombosis venosa profunda aguda sintomática	
Pauta de tratamiento y duración	Xarelto [a)] 3, 6 o 12 meses N=1.731	Enoxaparina/AVK [b)] 3, 6 o 12 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 sintomática	1 (0,1%)	0
EP mortal/Muerte en la que no puede descartarse EP	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Eventos hemorrágicos mayores	14 (0,8%)	20 (1,2%)

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
PAOLA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA GOLDSZERO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13 116

IF-2019-03960983-APN-DERMA#ANMAT

[a)] Rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de Rivaroxabán 20 mg una vez al día.

[b)] Enoxaparina durante al menos 5 días, solapado con y seguido por AVK.

* p < 0,0001 (no-inferioridad; cociente de riesgos (hazard ratio) pre-especificado de 2,0); cociente de riesgos (hazard ratio): 0,680 (0,443 – 1,042), p = 0,076 (superioridad).

En el estudio EINSTEIN EP (ver tabla 3) Rivaroxabán demostró ser no inferior a la enoxaparina/AVK para la variable primaria de eficacia (p = 0,0026 (prueba de no inferioridad); cociente de riesgos (hazard ratio): 1,123 (0,749-1,684)). El beneficio clínico neto pre-especificado (resultado de eficacia primaria más eventos de sangrado mayor) se reportó con un cociente de riesgos (hazard ratio) de 0,849 ((IC del 95%: 0,633 a 1,139), valor nominal de p = 0,275). Los valores de RIN estuvieron dentro del rango terapéutico de una media de 63% del tiempo para la duración media del tratamiento de 215 días, y el 57%, 62% y 65% del tiempo en los grupos de duración prevista de tratamiento de 3, 6 y 12 meses, respectivamente. En el grupo de enoxaparina/AVK, no hubo una relación clara entre el nivel de la media TRT del centro (Tiempo en objetivo de RIN de 2,0-3,0) en los terciles de igual tamaño y la incidencia de la recurrencia de TEV (p = 0,082 para la interacción). En el tercil superior de acuerdo con el centro, el cociente de riesgos (hazard ratio) con Rivaroxabán en comparación con warfarina fue 0,642 (IC 95%: 0,277 – 1,484).
Las tasas de incidencia de la variable principal de seguridad (eventos hemorrágicos mayores o no mayores clínicamente relevantes) fueron ligeramente inferiores en el grupo de tratamiento con Rivaroxabán (10,3% (249/2412) frente a las del grupo de tratamiento con enoxaparina/AVK (11,4% (274/2405)). La incidencia de las variables secundarias de seguridad (eventos de sangrado mayor) fue inferior en el grupo de Rivaroxabán (1,1% (26/2412) comparado con la de enoxaparina/grupo AVK (2,2% (52/2405)), con un cociente de riesgos (hazard ratio) 0,493 (IC 95 %: 0,308-0,789).

Tabla 3. Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III EINSTEIN EP

Población del estudio	4.832 pacientes con EP sintomática aguda	
Pauta de tratamiento y duración	Xarelto [a)] 3, 6 o 12 meses N=2.419	Enoxaparina/AVK [b)] 3, 6 o 12 meses N=2.413
TEV sintomático recurrente *	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP sintomática recurrente	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP sintomática recurrente	18 (0,7%)	17 (0,7%)

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERONICA AGUCASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.110

IF-2019-03965983-APN-DERMA#ANMAT

EP y TVP sintomática	0	2 (< 0,1%)
EP mortal/Muerte en la que no puede descartarse EP	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Eventos hemorrágicos mayores	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de Rivaroxabán 20 mg una vez al día.

b) Enoxaparina durante al menos 5 días, solapado con y seguido por AVK.

* p < 0,0026 (no-inferioridad; cociente de riesgos (hazard ratio) pre-especificado de 2,0); cociente de riesgos (hazard ratio): 1,123 (0,749 – 1,684).

Se realizó un análisis agrupado pre-especificado de los resultados de los estudios EINSTEIN DVT y EP (ver tabla 4).

Tabla 4. Resultados de eficacia y seguridad del análisis agrupado de los estudios de fase III EINSTEIN DVT y EINSTEIN EP

Población del estudio	8.281 pacientes con TVP sintomática aguda o EP	
Pauta de tratamiento y duración	Xarelto a) 3, 6 o 12 meses N=4.150	Enoxaparina/AVK b) 3, 6 o 12 meses N=4.131
TEV sintomático recurrente *	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP sintomática recurrente	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP sintomática recurrente	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP y TVP sintomática	1 (< 0,1%)	2 (< 0,1%)
EP mortal/Muerte en la que no puede descartarse EP	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Eventos hemorrágicos	40	72

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EWD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EWD) Munro
VERÓNICA A. DE SIMONE
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.110

IF-2019-82960983-APN-DERAMNMAT

mayores	(1,0%)	(1,7%)

[a)] Rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de Rivaroxabán 20 mg una vez al día.

[b)] Enoxaparina durante al menos 5 días, solapado con y seguido por AVK.

* p < 0,0001 (no-inferioridad; cociente de riesgos (hazard ratio) pre-especificado de 1,75); cociente de riesgos (hazard ratio): 0,886 (0,661 – 1,186).

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

Tabla 5. Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III EINSTEIN EXENSION

Población del estudio	1.197 pacientes continuaron el tratamiento y la prevención del TEV recurrente	
Pauta de tratamiento	Xarelto [a)] 6 o 12 meses N=602	Placebo 6 o 12 meses N=594
TEV recurrente y sintomático *	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP recurrente y sintomática	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP recurrente y sintomática	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP mortal/Muerte en la que no se puede descartar EP	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Hemorragia mayor	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	23 (5,4%)	7 (1,2%)

[a)] Rivaroxabán 20 mg una vez al día.

* p < 0,0001 (superioridad), cociente de riesgos (hazard ratio): 0,185 (0,087-0,393).

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROFESIONAL Nº 13.119

IF-2020-02985983-APN-DERMA#ANMAT

En el estudio EINSTEIN CHOICE (ver tabla 6), Xarelto / Rivaroxabán 20 mg y 10 mg fueron superiores a 100 mg de ácido acetilsalicílico en cuanto a la variable principal de eficacia. La variable principal de seguridad (hemorragia mayor) fue similar en los pacientes tratados con Xarelto / Rivaroxabán 20 mg y 10 mg una vez al día, en comparación con 100 mg de ácido acetilsalicílico.

Tabla 6. Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III EINSTEIN CHOICE

Población del estudio	3.396 pacientes continuaron la prevención del tromboembolismo		
Pauta del tratamiento	Xarelto 20 mg una vez al día N=1.107	Xarelto 10 mg una vez al día N=1.127	AAS 100 mg una vez al día N=1.131
Mediana de la duración del tratamiento [rango intercuartil]	349 [189-362] días	353 [190-362] días	350 [186-362] días
TEV sintomático recurrente	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
EP sintomática recurrente	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP sintomática recurrente	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP mortal/muerte en la que no se puede descartar EP	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
TEV sintomático recurrente, IM, ictus o embolia sistémica no SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Hemorragia mayor	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
TEV sintomático recurrente o hemorragia mayor (beneficio clínico neto)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 12.[illegible]

IF-2020-02980873-APN-DERAM#ANMAT

* p < 0,001 (superioridad) Xarelto 20 mg una vez al día vs AAS 100 mg una vez al día; HR=0,34 (0,20–0,59)

** p < 0.001 (superioridad) Xarelto 10 mg una vez al día vs AAS 100 mg una vez al día; HR=0,26 (0,14–0,47)

+ Xarelto 20 mg una vez al día vs. AAS 100 mg una vez al día; HR=0,44 (0,27–0,71), p = 0,0009 (nominal)

++ Xarelto 10 mg una vez al día vs. AAS 100 mg una vez al día; HR=0,32 (0,18–0,55), p < 0,0001 (nominal)

Además del programa de fase III EINSTEIN, se ha realizado un estudio prospectivo de cohortes, no intervencionista, abierto (XALIA) con adjudicación central de resultados, incluyendo TEV recurrente, hemorragia mayor y muerte. Se reclutaron 5.142 pacientes con TVP aguda para evaluar la seguridad a largo plazo de Rivaroxabán, en comparación con el tratamiento anticoagulante de referencia, en condiciones de práctica clínica. Las tasas de hemorragia mayor, TEV recurrente y mortalidad por cualquier causa para Rivaroxabán fueron de 0,7%, 1,4% y 0,5% respectivamente. Se hallaron diferencias en las características iniciales de los pacientes, incluyendo edad, cáncer e insuficiencia renal. Se realizó un análisis predefinido utilizando el índice de propensión estratificado para ajustar las diferencias en las características iniciales medidas pero, a pesar de esto, la confusión residual puede influir en los resultados. Los cocientes de riesgos (hazard ratios) ajustados que compararon Rivaroxabán con el tratamiento de referencia para la hemorragia mayor, TEV recurrente y mortalidad por cualquier causa fueron de 0,77 (IC 95% 0,40-1,50), 0,91 (IC 95% 0,54-1,54) y 0,51 (IC 95% 0,24-1,07), respectivamente.

Estos resultados en condiciones de práctica clínica son consistentes con el perfil de seguridad establecido en esta indicación.

Pacientes con un reemplazo valvular aórtico (TAVR) recientemente

En un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, controlado con activo, multicéntrico impulsado por eventos, estudio fase III GALILEO, 1644 pacientes fueron aleatorizados a una estrategia basada en Rivaroxabán o a una estrategia basada en antiplaquetarios, 1-7 días después de un reemplazo valvular aórtico transcatéter. Los pacientes con fibrilación atrial anterior o con una indicación continua de anticoagulantes orales, fueron excluidos.

El objetivo principal era evaluar la eficacia y seguridad de un tratamiento basado en Rivaroxabán (10 mg de Rivaroxabán una vez al día junto con 75-100 mg de ácido acetilsalicílico – ASA - una vez al día por 90 días, seguido de Rivaroxabán 10 mg una vez al día) comparado con el tratamiento estándar (clopidogrel 75 mg una vez al día junto con 75-100 mg de ASA una vez al día

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERONICA A. CASARO
APODERADA
MATRÍCULA NACIONAL Nº 13.116

IF-2020-82966983-APN-DERAMNMT

por 90 días, seguido de ASA una vez al día). El estudio finalizó antes debido a un desbalance entre la muerte y eventos tromboembólicos.

En el análisis de intensión de tratar (ITT) el punto final primario de eficacia, por ejemplo, muerte y eventos tromboembólicos, ocurrieron en 105 pacientes (9.8 de cada 100 pacientes por año) en la rama de Rivaroxabán, y en 78 pacientes (7.21 de cada 100 pacientes por año) en la rama de antiplaquetario; el HR era de 1.35 (95% IC: 1.01; 1.81). En el análisis durante el tratamiento, el resultado primario de eficacia ocurrió en 68 pacientes (8.11 de cada 100 pacientes por año) en la rama de Rivaroxabán comparado con 63 (6.6 de cada 100 pacientes por año) en la rama de antiplaquetario; el HR fue de 1.21 (95% IC: 0.86; 1.71).

En el análisis ITT el punto final primario de seguridad, por ejemplo, compuesto de sangrado potencialmente mortal, incapacitante o importante, ocurrieron en 46 pacientes (4.29 de cada 100 pacientes por año) en la rama de Rivaroxabán comparado con 31 (2.83 de cada 100 pacientes por año) en la rama de antiplaquetario; el HR fue de 1.50 (95% IC: 0.95; 2.37).

Pacientes con alto riesgo de síndrome antifosfolipídico triple positivo

En un estudio multicéntrico de etiqueta abierta, aleatorizado, patrocinado por un investigador con adjudicación de criterio de valoración ciego, Rivaroxabán se comparó con warfarina en pacientes con un historial de trombosis, diagnosticados con síndrome antifosfolipídico y en alto riesgo de eventos tromboembólicos (positivos para las tres pruebas de antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas y anticuerpo anti-beta-2glicoproteína I). El ensayo se suspendió prematuramente después de reclutar a 120 pacientes debido a un exceso de eventos entre pacientes en el brazo de Rivaroxabán. El seguimiento medio fue 569 días. Se aleatorizaron cincuenta y nueve pacientes para recibir 20 mg de Rivaroxabán (15 mg de los pacientes con depuración de creatinina <50 ml/min) y 61 para recibir warfarina (INR 2.0-3.0). Ocurrieron eventos tromboembólicos en 12% de los pacientes aleatorizados para recibir Rivaroxabán (4 embolias isquémicas y 3 infartos de miocardio). No se reportaron eventos en los pacientes aleatorizados para recibir warfarina. Se presentó un sangrado grave en 4 pacientes (7%) del grupo de Rivaroxabán y 2 pacientes (3%) del grupo de warfarina.

Propiedades farmacocinéticas

<u>Absorción y biodisponibilidad</u>

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

La absorción oral de Rivaroxabán es casi completa y la biodisponibilidad oral es alta (80-100%) para la dosis del comprimido recubierto de 10 mg, con independencia de las condiciones de

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA B. GAGARO
SUB-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

IF-2020-03965983-APN-DERMAMNMT

ayuno/alimentos. La toma con alimento no afecta el ABC ni la $C_{máx}$ de Rivaroxabán a la dosis de 10 mg. Los comprimidos de 10 mg de Xarelto / Rivaroxabán pueden tomarse con o sin alimentos (véase "posología y forma de administración").

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 $C_{máx}$ en comparación con el comprimido cuando se libera Rivaroxabán granulado en el intestino delgado proximal. La exposición disminuye adicionalmente si se libera el medicamento en la porción distal del intestino delgado o en el colon ascendente. Evítese la administración de Rivaroxabán distal al estómago ya que puede disminuir la absorción y la exposición correspondiente al medicamento.

La biodisponibilidad (ABC y $C_{máx}$) de 20 mg de Rivaroxabán administrados por vía oral como comprimido triturado y mezclado en puré de manzana o suspendido en agua y administrado por sonda nasogástrica y seguido de una comida líquida, fue comparable a la del comprimido entero. Dado el perfil farmacocinético predecible y proporcional a la dosis de Rivaroxabán, los resultados de biodisponibilidad de este estudio probablemente sean aplicables a dosis más bajas de Rivaroxabán.

Distribución

En 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 litros.

Metabolismo y eliminación

De la dosis administrada de Rivaroxabán, aproximadamente 2/3 se eliminan por degradación metabólica, siendo la mitad eliminado renalmente y la otra mitad se elimina por vía fecal. El otro 1/3 de la dosis administrada se elimina por excreción directa renal como principio activo inalterado en la orina, principalmente por secreción renal activa.

El Rivaroxabán es metabolizado mediante el CYP3A4 y el CYP2J2 y por mecanismos independientes del CYP. Las principales localizaciones de la biotransformación son la degradación oxidativa de la porción de 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).

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.110

IF-2019-82965973-APN-DERNM#ANMAT

El Rivaroxabán no modificado es el compuesto más importante del plasma humano, y no hay presencia de metabolitos circulantes activos de importancia. Con una depuración sistémica de aproximadamente 10 L/h, el Rivaroxabán puede clasificarse como fármaco de depuración baja. La eliminación del Rivaroxabán del plasma se produjo con semividas terminales de 5 a 9 horas en personas jóvenes, y con semividas terminales 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 media fueron aproximadamente 1,5 veces más altos, principalmente debido a la disminución (aparente) de la depuración total y renal (véase "posología y forma de administración").

Sexo

No hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas entre los pacientes varones y las mujeres (véase "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%) (véase "posología y forma de administración").

Niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años *(ver sección "Posología y forma de administración").*

Diferencias étnicas

No se observaron diferencias étnicas entre pacientes de origen caucásico, afroamericanos, hispanos, japoneses o chinos en cuanto a la farmacocinética y farmacodinámica (ver sección "Posología y forma de administración").

Insuficiencia hepática

Se ha estudiado el efecto de la disfunción 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

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERONICA A. CASARO
CO-APODERADA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.119

IF-2019-82980973-APN-DERAMNMT

esquema de clasificación. Por tanto, la decisión de tratar a pacientes con un anticoagulante debe tomarse independientemente de la clasificación de Child Pugh.

Xarelto / Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con coagulopatía conducente a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia. Los pacientes con cirrosis y con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A) sólo presentaron 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 equiparado 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 depuración significativamente alterada del fármaco, lo que indica una enfermedad hepática significativa. El ABC libre aumentó 2,6 veces. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática severa. La inhibición de la actividad del factor Xa aumentó en un factor de 2,6 en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP también aumentó en un factor de 2,1. Los pacientes con disfunción insuficiencia 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 (véase "posología y forma de administración" y "contraindicaciones").

Insuficiencia renal

Hubo un aumento de la exposición del Rivaroxabán, que se correlacionó de manera inversa con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones de la depuración de creatinina.

En las personas con insuficiencia renal leve (CrC de 80 a 50 mL/min), moderada (CrC <50 a 30 mL/min) o grave (CrC < 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 (véase "posología y forma de administración" y "advertencias y precauciones especiales de empleo").

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

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

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.110

IF-2020-02966973-APN-DERNAMMT

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

No se recomienda el uso en pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min. Xarelto / Rivaroxabán se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave y depuración de creatinina de 15-30 mL/min (véase "posología y forma de administración" y "advertencias y precauciones especiales de empleo").

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

Administración concomitante de inductores potentes del CYP 3A4

En un estudio de fase I, la administración concomitante de Xarelto / Rivaroxabán con el inductor potente del CYP 3A4 y la gp-P rifampicina dio lugar a una disminución aproximada de un 50% en el ABC media de Rivaroxabán, con disminución paralela en sus efectos farmacodinámicos. En un estudio de fase IIa, se estudió la FC/FD de un régimen de dosis adaptado de Rivaroxabán (30 mg dos veces al día en las primeras 3 semanas de tratamiento, seguido de 20 mg dos veces al día) en 19 pacientes tratados por TVP o EP y quienes fueron medicados de forma concomitante con un inductor potente del CYP 3A4 y la gp-P (rifampicina o fenitoína). El régimen de dosis adaptado en estos pacientes condujo a una exposición y farmacodinámica similares, en comparación con pacientes tratados por TVP (15 mg dos veces al día en las primeras 3 semanas de tratamiento, seguido de 20 mg una vez al día) sin la administración concomitante de un inductor potente del CYP 3A4.

Datos preclínicos sobre seguridad

La evaluación de los datos de seguridad no clínica no muestra 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.

Farmacología de seguridad

Las funciones cardiovasculares, respiratorias y del sistema nervioso central no se vieron afectadas.

No se observó un potencial pro-arritmogénico.

No se observaron efectos clínicamente relevantes en relación con la motilidad gastrointestinal, la función hepática, la función renal y los niveles de glucosa en sangre.

Toxicidad aguda y dosis repetidas

El Rivaroxabán demostró toxicidad aguda baja en ratas y ratones.

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.[illegible]

IF-2020-03960973-APN-DERNAMMT

El Rivaroxabán se investigó en estudios de dosis repetidas de hasta 6 meses en ratas y de hasta 12 meses en perros. En base al modo de acción farmacológico, no se pudo establecer un NOEL debido a los efectos en el tiempo de coagulación. Todo hallazgo adverso, excepto por una ligera reducción en el aumento de peso en ratas y en perros, se pudo relacionar con un efecto farmacológico exagerado del compuesto. En perros a niveles de exposición muy altos, se observaron hemorragias espontáneas graves. Los NOAEL posteriores a la exposición crónica son de 12.5 mg/kg en ratas y 5 mg/kg en perros.

Carcinogenia

El Rivaroxabán se investigó hasta 60 mg/kg/día, alcanzando niveles de exposición similares a los de seres humanos (ratones) o hasta 3.6 veces más (ratas) que en seres humanos.

El Rivaroxabán no demostró potencial carcinogénico en ratas y ratones.

Toxicología reproductiva

El Rivaroxabán se investigó en estudios de toxicidad en el desarrollo a niveles de exposición de hasta 14 veces (ratas) y hasta 33 veces (conejos) por encima de la exposición terapéutica en seres humanos. El perfil toxicológico se caracteriza principalmente por la toxicidad materna debido a efectos farmacodinámicos exagerados. Hasta la dosis más alta investigada, no se identificó ningún potencial teratogénico primario *(ver sección "Embarazo y lactancia").*

La radioactividad relacionada con Rivaroxabán [^{14}C] penetró la barrera placentaria en las ratas. En ninguno de los órganos y tejidos fetales, la exposición en términos de concentraciones máximas o ABC, excedió la exposición en la sangre materna. La exposición promedio en los fetos, en base a un ABC (0-24), alcanzó cerca del 20% de la exposición en la sangre materna. Las glándulas mamarias tuvieron un ABC aproximado equivalente en sangre, lo que indica la secreción de radioactividad en la leche *(ver sección "Embarazo y lactancia")*,

El Rivaroxabán no mostró un efecto sobre la fertilidad masculina o femenina hasta 200 mg/kg *(ver sección "Embarazo y lactancia").*

Lactancia

El Rivaroxabán [^{14}C] se administró oralmente a ratas Wistar lactantes (día 8 a 10 posparto), en forma de una dosis oral única de 3 mg/kg de peso corporal.

La radioactividad relacionada con Rivaroxabán [^{14}C] se excretó en la leche de las ratas lactantes sólo en poca medida, en relación con la dosis administrada: La cantidad calculada de radioactividad excretada con la leche fue del 2.12% de la dosis materna dentro de las 32 horas posteriores a la administración *(ver sección "Embarazo y lactancia").*

Genotoxicidad

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.[illegible]

No se observó genotoxicidad en una prueba de detección de mutación genética en bacteria (prueba de Ames), ni en una prueba *in vitro* de aberraciones cromosómicas ni en una prueba *in vivo* del micronúcleo.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Forma de administración

Vía oral.

Xarelto / Rivaroxabán 10 mg comprimidos puede tomarse con o sin alimentos.

En pacientes que no puedan tragar comprimidos enteros, se puede triturar el comprimido de Xarelto / Rivaroxabán y mezclar con agua o algún alimento blando como puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administración por vía oral.

El comprimido triturado de Xarelto / Rivaroxabán se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda nasogástrica en el estómago se debe confirmar antes de administrar Xarelto / Rivaroxabán. 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 (ver sección "Propiedades farmacocinéticas").

Prevención del TEV en adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

La dosis recomendada es de un comprimido recubierto de 10 mg, una vez al día.

La duración del tratamiento depende del riesgo individual del paciente de presentar tromboembolismo venoso, que es determinado por el tipo de cirugía ortopédica.

- Después de la cirugía mayor de cadera, los pacientes deben recibir tratamiento durante cinco semanas.
- Después de la cirugía mayor de rodilla, los pacientes deben recibir tratamiento durante dos semanas.

Xarelto / Rivaroxabán puede tomarse con o sin alimentos.

La dosis inicial deberá administrarse de 6 a 10 horas después del final de la intervención quirúrgica, siempre que se haya restablecido la hemostasia.

Si la dosis se omite, el paciente debe tomar 10 mg de Xarelto / Rivaroxabán inmediatamente y continuar al día siguiente con la toma una vez al día, como antes.

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 12.[illegible]

IF-2020-03960973-APN-DERAMNMT
Página 109 de 140

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP

La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP aguda o de la EP es de 15 mg dos veces al día, durante las tres primeras semanas, seguida de 20 mg una vez al día para el tratamiento continuado así como para prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP.

Se debe considerar una duración corta del tratamiento (por lo menos 3 meses) en los pacientes con TVP o EP provocada por factores mayores de riesgo transitorio (es decir, cirugía mayor o traumatismo recientes). Se debe considerar una duración más prolongada del tratamiento en los pacientes con TVP o EP provocada, no relacionada con factores mayores de riesgo transitorio, TVP o EP no provocada, o antecedentes de TVP o EP recurrente.

Cuando está indicada la prevención extendida de la TVP o EP recurrente (después de finalizar por lo menos 6 meses de tratamiento de la TVP o la EP), la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. Se debe considerar la administración de una dosis de Xarelto / Rivaroxabán 20 mg una vez al día en los pacientes en los que se considera que el riesgo de TVP o EP recurrente es alto, por ejemplo, los que tienen comorbilidades complicadas, o los que han presentado TVP o EP recurrente con la prevención extendida con Xarelto / Rivaroxabán 10 mg una vez al día.

La duración del tratamiento y la selección de la dosis deben individualizarse después de una valoración cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

	Periodo	**Programa de dosificación**	**Dosis total diaria**
Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrente	Días 1-21	15 mg dos veces al día	30 mg
	Día 22 en adelante	20 mg una vez al día	20 mg
Prevención de TVP y EP recurrente	Después de finalizar al menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP	10 mg una vez al día o 20 mg una vez al día	10 mg o 20 mg

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día (días 1 a 21), éste deberá tomar inmediatamente Xarelto / Rivaroxabán para garantizar una toma de 30 mg de Xarelto / Rivaroxabán al día. En este caso, se pueden tomar dos comprimidos de 15 mg a la vez y al día siguiente se deberá seguir con la pauta habitual recomendada de 15 mg dos veces al día.

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

IF-2020-02960973-APN-DERNAMMAT

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de una vez al día, deberá tomar inmediatamente Xarelto / Rivaroxabán, y seguir al día siguiente con la pauta recomendada de una vez al día. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Xarelto / Rivaroxabán está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a una coagulopatía que lleva a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia.

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

Los datos clínicos limitados en los pacientes con insuficiencia hepática moderada indican un aumento significativo de la actividad farmacológica. No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática grave (véase "contraindicaciones" y "Propiedades farmacocinéticas").

Pacientes con insuficiencia renal

Los limitados datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal grave indican que las concentraciones plasmáticas del Rivaroxabán están aumentadas significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto, Xarelto / Rivaroxabán debe emplearse con precaución en estos pacientes.

El uso de Xarelto / Rivaroxabán no se recomienda en pacientes con CrC: <15 mL/min (véase "Propiedades farmacocinéticas", "advertencias y precauciones especiales de empleo").

- Para la prevención del TEV en los pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla, no es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min) o insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) (véase "Propiedades farmacocinéticas").
- Para el tratamiento de la TVP y de la EP, y la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, no es necesario un ajuste de la dosis a partir de la dosis recomendada en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de la creatinina de 50 a 80 ml/min) (véase "Propiedades farmacocinéticas"). En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de la creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de la creatinina de 15 a 29 ml/min) se debe tratar a los pacientes con 15 mg dos veces al día durante las tres primeras semanas. Después, cuando la dosis recomendada es de 20 mg una vez al día, se deberá considerar una reducción de la dosis de 20 mg una vez al día a 15 mg una vez al día si el riesgo de sangrado valorado en el paciente supera el riesgo de recurrencia de TVP

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutierrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13 119

y de EP. La recomendación para el uso de 15 mg se basa en el modelo farmacocinético que no se ha estudiado en este contexto clínico.

Cuando la dosis recomendada es 10 mg una vez al día, no es necesario un ajuste de la dosis a partir de la dosis recomendada.

Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a Xarelto / Rivaroxabán

En el caso de pacientes tratados por TVP, EP y en la prevención de sus recurrencias, deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con Xarelto / Rivaroxabán cuando el valor del RIN sea ≥ 2,5.

Cuando los pacientes cambien de AVK a Xarelto / Rivaroxabán, los valores de RIN estarán falsamente elevados después de tomar Xarelto / Rivaroxabán. El RIN no es válido para medir la actividad anticoagulante de Xarelto / Rivaroxabán y, por tanto, no debe emplearse (véase "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Cambio de Xarelto / Rivaroxabán a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de Xarelto / Rivaroxabán a AVK. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que Xarelto / Rivaroxabán puede contribuir a un RIN elevado.

En los pacientes que cambian de Xarelto / Rivaroxabán a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el RIN sea ≥ 2,0. Durante los dos primeros días del periodo de cambio, deben emplearse dosis estándar de AVK, seguidas por dosis de AVK orientadas por la determinación del RIN. Mientras que los pacientes están con Xarelto / Rivaroxabán y AVK, el RIN no se debe determinar antes de 24 horas (después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de Xarelto / Rivaroxabán). Después de discontinuar Xarelto / Rivaroxabán, la determinación del RIN puede hacerse de manera fiable 24 horas después de la última dosis (véase "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Cambio de anticoagulantes parenterales a Xarelto / Rivaroxabán

Para los pacientes que reciben actualmente un anticoagulante por vía parenteral, empezar Xarelto / Rivaroxabán 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (p. ej., HBPM) o en el momento de la interrupción de un fármaco administrado continuamente por vía parenteral (p. ej., heparina no fraccionada por vía intravenosa).

Cambio de Xarelto / Rivaroxabán a anticoagulantes parenterales

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

IF-2020-02986973-APN-DERNAMMT

Suspender Xarelto / Rivaroxabán y administrar la primera dosis de anticoagulante por vía parenteral cuando hubiera correspondido la dosis siguiente de Xarelto / Rivaroxabán.

Niños y adolescentes

No se han establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos

No se requiere ajustar la dosis en función de la edad (ver la sección "Propiedades farmacocinéticas").

Sexo

No se requiere ajustar la dosis en función del sexo (ver la sección "Propiedades farmacocinéticas").

Peso corporal

No se requiere ajustar la dosis en función del peso corporal (ver la sección "Propiedades farmacocinéticas").

Diferencias étnicas

No se requiere ningún ajuste de la dosis según las diferencias étnicas (véase "Propiedades farmacocinéticas").

CONTRAINDICACIONES

Xarelto / Rivaroxabán está contraindicado en los pacientes:

- con hipersensibilidad al Rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido recubierto (véase "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 / Rivaroxabán en mujeres embarazadas. Los datos en animales demuestran que el Rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, el uso de Xarelto / Rivaroxabán está contraindicado durante el embarazo (véase "Embarazo y lactancia" y "Datos preclínicos sobre seguridad").

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto / Rivaroxabán en madres lactantes. Los datos en animales indican que el Rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, Xarelto / Rivaroxabán sólo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna (véase "Embarazo y lactancia" y "Datos preclínicos sobre seguridad").

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.110

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

La discontinuación temprana de cualquier anticoagulante oral, incluyendo Xarelto / Rivaroxabán, en ausencia de una alternativa anticoagulante adecuada, incrementa el riesgo de eventos trombóticos. Si se discontinúa Xarelto / Rivaroxabán por un motivo distinto al sangrado patológico o finalización del tratamiento, considere la posibilidad de cubrir con otro anticoagulante.

Medicación concomitante

Xarelto / Rivaroxabán no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) 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 (en promedio 2,6 veces) que puede ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia (véase "interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A4, tiene menos efectos sobre la exposición a Rivaroxabán y puede coadministrarse (véase "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Insuficiencia renal

Xarelto / Rivaroxabán se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr: <50-30 mL/min) que reciben comedicación que ocasiona concentraciones plasmáticas aumentadas de Rivaroxabán (véase "interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

En pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr: <30 mL/min), las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán pueden aumentar significativamente (en promedio 1,6 veces) y ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia. Debido a la enfermedad subyacente, estos pacientes tienen un riesgo aumentado de hemorragia y trombosis.

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

No hay datos clínicos disponibles de pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr: <15 mL/min). Por tanto, no se recomienda el uso de Xarelto / Rivaroxabán en estos pacientes (véase "posología y forma de administración" y "propiedades farmacocinéticas").

Los pacientes con disfunción renal grave o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del HIV se han de monitorizar cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA P. CASABÓ
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.110

IF-2019-82985973-APN-DERMA#ANMAT

hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento (véase "interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").
Esto puede realizarse por exámenes físicos regulares de los pacientes, observación estrecha del drenaje de la herida quirúrgica y determinaciones periódicas de hemoglobina.

Cirugía de fractura de cadera

Xarelto / Rivaroxabán no se ha estudiado en ensayos clínicos de intervención en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera. Hay datos clínicos limitados de un estudio de no intervención en pacientes sometidos a cirugía de los miembros inferiores relacionada con una fractura, como cirugía por fractura de cadera.

Pacientes con prótesis valvulares cardiacas

Xarelto / Rivaroxabán no está recomendado para tromboprofilaxis en pacientes que han tenido recientemente un reemplazo valvular aórtico transcatéter (TAVR) en base a la información obtenida de estudios clínicos controlados y aleatorizados, que compararon un régimen con Xarelto / Rivaroxabán y un régimen antiplaquetario.
La seguridad y eficacia de Xarelto / Rivaroxabán no ha sido estudiada en pacientes con otras prótesis valvulares cardiacas u otros procedimientos valvulares; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Xarelto / Rivaroxabán proporciona una anticoagulación adecuada en esta población.

Pacientes con alto riesgo de síndrome antifosfolipídico triple positivo

Xarelto / Rivaroxabán no está recomendado en pacientes con historial de trombosis que han sido diagnosticados con síndrome antifosfolipídico y son triple positivo persistentemente (para anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas y anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína I) ya que el tratamiento con Rivaroxabán está asociado con un aumento en la tasa de eventos tromboemboticos recurrentes en comparación con los antagonistas de la vitamina K (VKA, Vitamin K Antagonists).

Pacientes con EP hemodinámicamente inestable o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar

Xarelto / Rivaroxabán no está recomendado como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto / Rivaroxabán en estas situaciones clínicas.

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL

IF-2020-03966983-APN-DERMA#ANMAT

Riesgo de hemorragia

Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman Xarelto / Rivaroxabán deben ser observados cuidadosamente para detectar cualquier signo de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en condiciones que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de Xarelto / Rivaroxabán debe interrumpirse si se produce una hemorragia grave.

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de las mucosas (p.ej., epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes tratados con Rivaroxabán a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina / hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se explica a continuación, presentan un mayor riesgo de hemorragia. En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y de anemia después del inicio del tratamiento. Cualquier disminución inexplicada de la hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.

Aunque el tratamiento con Rivaroxabán no requiere una monitorización rutinaria de la exposición, la determinación de los niveles de Rivaroxabán mediante un ensayo anti-factor Xa cuantitativo calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales, en las que el conocimiento de la exposición a Rivaroxabán puede ayudar en la toma de decisiones clínicas, como por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia.

Xarelto / Rivaroxabán, 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,
- otra enfermedad gastrointestinal sin úlcera activa que pueda producir complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico);
- enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa,
- ulceras 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.

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
COORDINADORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.114

IF-2020-02965983-APN-DERAMNMAT

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los Antiinflamatorios No Esteroides (AINES), ácido acetilsalicílico (AAS) y los inhibidores de la agregación plaquetaria o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Para los pacientes con riesgo de sufrir una enfermedad gastrointestinal ulcerosa, deberá considerarse un tratamiento profiláctico adecuado.

Puede considerarse el uso de un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes que presenten riesgo de sufrir enfermedad gastrointestinal ulcerosa (véase "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 la localización de la hemorragia.

Prevención del TEV: Anestesia neuroaxial (epidural/espinal)
Cuando se aplica anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural en los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas, tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o medular, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente.
El riesgo de estos incidentes aumenta más incluso por el uso de catéteres epidurales permanentes o por el uso concomitante de fármacos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o lumbar traumática o repetida.
Se debe vigilar con frecuencia en los pacientes la presencia de signos y síntomas de trastorno neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de las extremidades inferiores, o disfunción intestinal o vesical). Si se observan deficiencias neurológicas, son necesarios el diagnóstico y tratamiento urgentes.
El médico deberá tener en cuenta el posible beneficio frente al riesgo de intervención neuroaxial en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir anticoagulantes para tromboprofilaxis.
Para reducir el riesgo potencial de hemorragia relacionado con el uso concomitante de Rivaroxabán y anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o punción espinal, considere el perfil farmacocinético de Rivaroxabán. La colocación o retiro de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando el efecto coagulante de Rivaroxabán se considera bajo.
Un catéter epidural no deberá retirarse antes de 18 horas después de la última administración de Xarelto / Rivaroxabán.

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTOR TÉCNICA
MATRÍCULA NACIONAL

IF-2020-02966983-APN-DERMA#ANMAT

Xarelto / Rivaroxabán deberá administrarse, como mínimo, seis horas después de la retirada del catéter.

Si se produce una punción traumática, la administración de Xarelto / Rivaroxabán deberá retrasarse 24 horas.

Cirugía e intervenciones

Si re requiere un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, se debería interrumpir la administración de Xarelto / Rivaroxabán 10 mg cuando menos 24 horas antes de la intervención, siempre y cuando sea posible y con base en el juicio clínico del médico.

Si no se puede posponer el procedimiento, se debería evaluar el riesgo de hemorragia contra la urgencia de la intervención.

Se debe reiniciar el tratamiento con Xarelto / Rivaroxabán tan pronto como sea posible después del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la situación clínica y que se haya establecido una hemostasia adecuada.

Durante el tratamiento con anticoagulantes, la inyección intramuscular puede causar hematomas, por lo que debe ser evitada.

Mujeres en edad fértil

Xarelto / Rivaroxabán 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 / Rivaroxabán.

Información sobre los excipientes

Dado que este medicamento contiene lactosa (27,90 mg de lactosa monohidrato por comprimido recubierto), los pacientes con problemas hereditarios y poco frecuentes de intolerancia a la lactosa o a la galactosa (p. ej., deficiencia de lactasa de los lapones o mal absorción de glucosa-galactosa) no deberían tomar Xarelto / Rivaroxabán (véase "Composición").

<u>Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción</u>

Interacciones farmacocinéticas

El Rivaroxabán se depura principalmente por metabolismo hepático, mediado por el citocromo P450 (CYP 3A4, CYP 2J2), y la 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).

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA PROFESIONAL Nº 13.119

IF-2019-03980983-APN-DNPM#ANMAT

Inhibición del CYP

El Rivaroxabán no inhibe el CYP 3A4 ni ninguna otra isoforma mayor del CYP.

Inducción del CYP

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

Efectos sobre el Rivaroxabán

El uso concomitante de Xarelto / Rivaroxabán con inhibidores potentes del CYP 3A4 y de la P-gp puede llevar a una disminución de la depuración hepática y renal y, por lo tanto, puede aumentar significativamente la exposición sistémica.

La administración concomitante de Xarelto / Rivaroxabán 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 $C_{máx}$ media del Rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.

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

Por lo tanto, Xarelto / Rivaroxabán no está recomendado en los pacientes que reciben tratamiento concomitante, por vía sistémica con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH (véase "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 tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP 3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces de la ABC y la $C_{máx}$ medias del Rivaroxabán. Este aumento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la $C_{máx}$, y se considera clínicamente no relevante.

En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg, tres veces al día) produjo un aumento de 1.8 veces en el ABC media de Rivaroxabán y un aumento de 1.6 veces en la $C_{máx}$, en comparación con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2.0 veces en el ABC media de

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
COORDINADORA TÉCNICA
REGISTRO PROFESIONAL N° 15.119

IF-2020-02985983-APN-DGAMNMT

Rivaroxabán y un aumento de 1.6 veces en la $C_{máx}$, en comparación con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante.

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

La administración concomitante de Xarelto / Rivaroxabán con rifampicina, un potente inductor del CYP 3A4 y de la P-gp, produjo una disminución aproximada del 50% del ABC media del Rivaroxabán, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos.

El uso concomitante de Xarelto / Rivaroxabán con otros inductores potentes del CYP 3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hipérico) también puede causar una disminución de la concentración plasmática del Rivaroxabán. La disminución de las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán se considera clínicamente no importante en pacientes tratados con 10 mg de Xarelto / Rivaroxabán una vez al día para la prevención del TEV después de cirugías ortopédicas mayores en las extremidades inferiores.

Ausencia demostrada de interacciones

No se han demostrado interacciones farmacocinéticas mutuas entre el Rivaroxabán y el midazolam (sustrato del CYP 3A4), la digoxina (sustrato de la glucoproteína P) ni la atorvastatina (sustrato del CYP 3A4 y la P-gp).

La administración concomitante del inhibidor de la bomba de protones omeprazol, del antagonista de los receptores H_2 ranitidina, del antiácido hidróxido de aluminio / hidróxido de magnesio, naproxeno, clopidogrel o enoxaparina no afectó la biodisponibilidad ni la farmacocinética de Rivaroxabán.

No se observó ninguna interacción farmacocinética ni farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró Xarelto / Rivaroxabán concomitantemente con 500 mg de ácido acetilsalicílico.

Interacciones farmacodinámicas

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con Xarelto / Rivaroxabán (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 (véase "advertencias y precauciones especiales de empleo").

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.119

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

El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, y después, dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró ninguna interacción farmacocinética con 15 mg de Rivaroxabán, pero se observó un aumento pertinente de los tiempos de sangría 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 (véase "advertencias y precauciones especiales de empleo").

El cambio de los pacientes de warfarina (RIN 2,0 a 3,0) a Xarelto / Rivaroxabán o de Xarelto / Rivaroxabán a warfarina (RIN 2,0 a 3,0) aumentó el tiempo de protrombina/RIN (Neoplastina) más que aditivamente (pueden observarse valores individuales de RIN 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 / Rivaroxabán durante el periodo de conversión, pueden utilizarse la actividad anti-factor Xa, el PiCT y HepTest®, pues estas pruebas no se afectaron por la warfarina. A partir del día 4 en adelante, después de interrumpir la warfarina, todas las pruebas (incluyendo el TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y el PET) reflejaron sólo el efecto de Xarelto / Rivaroxabán (véase "posología y forma de administración").

Si se desea analizar los efectos farmacodinámicos de la warfarina durante el periodo de conversión, puede utilizarse la determinación de la RIN 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 / Rivaroxabán.

Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de hemorragia en caso de uso concomitante con INSR o IRSN debido a su efecto notificado en las plaquetas. Cuando se usaron concomitantemente en el programa clínico de Rivaroxabán, en todos los grupos de tratamiento se observaron tasas numéricas más altas de hemorragia mayor o no mayor, clínicamente relevantes.

Alimentos y productos lácteos

10 mg de Xarelto / Rivaroxabán pueden tomarse con o sin alimentos (véase "Propiedades farmacocinéticas").

Interacciones con parámetros de laboratorio

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTOR TÉCNICA
AUTORIZADO MEDICAMENTOS

IF-2020-03980973-APN-DERAMNMT

Las pruebas de los parámetros de la coagulación (TP, TTPa, Hep Test®) se afectan de la manera esperada por el modo de acción de Xarelto / Rivaroxabán.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Debido al riesgo intrínseco de hemorragia y a la evidencia de que Rivaroxabán atraviesa la placenta, Xarelto / Rivaroxabán está contraindicado en el embarazo (véase "contraindicaciones" y "Datos preclínicos sobre seguridad"). No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto / Rivaroxabán 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 (véase "Datos preclínicos sobre seguridad"). No se ha identificado ningún potencial teratógeno primario.

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Xarelto / Rivaroxabán deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas eficaces.

Lactancia

Xarelto / Rivaroxabán sólo puede administrarse después de interrumpir la lactancia materna (véase "contraindicaciones" y "Datos preclínicos sobre seguridad"). No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto / Rivaroxabán en madres lactantes. En las ratas, el Rivaroxabán se secreta por la leche materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas

Se han notificado síncope y mareos, que pueden afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas (véase "eventos adversos"). Los pacientes que experimenten estos Eventos Adversos no deben conducir ni utilizar máquinas.

EVENTOS ADVERSOS

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de Xarelto / Rivaroxabán en trece estudios de fase III, que incluyeron 53.103 pacientes expuestos a Rivaroxabán (ver tabla 7).

Tabla 7. Número de pacientes estudiados, dosis total diaria y duración máxima del tratamiento en los estudios de fase III.

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
...do Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL DESIGNADA Nº 13.110

IF-2020-02960973-APN-DERMA#ANMAT

Indicación	Número de pacientes *	Dosis total diaria	Duración máxima del tratamiento
Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6.097	10 mg	39 días
Prevención del tromboembolismo venoso en pacientes encamados	3.997	10 mg	39 días
Tratamiento de TVP, EP y prevención de sus recurrencias	6.790	Días 1 a 21: 30 mg Día 22 en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7.750	20 mg	41 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido un SCA	10.225	5 mg ó 10 mg respectivamente, en combinación con AAS o bien con AAS más clopidogrel o ticlopidina	31 meses
Prevención de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y muerte cardiovascular y prevención de isquemia aguda de extremidades inferiores y mortalidad en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP),	18.244	5 mg en combinación con AAS de 100 mg o sólo 10 mg	47 meses

* Pacientes expuestos por lo menos a una dosis de Rivaroxabán.

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.119

IF-2020-02960973-APN-DERNAMMT

Tabla 8. Tasas de acontecimientos de hemorragias y anemia en los pacientes expuestos a Rivaroxabán en los estudios de fase III finalizados

Indicación	Cualquier hemorragia	Anemia
Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6,8% de los pacientes	5,9% de los pacientes
Prevención del tromboembolismo venoso en pacientes enfermos medicamente	12,6% de los pacientes	2,1% de los pacientes
Tratamiento de TVP, EP y prevención de recurrencias	23% de los pacientes	1,6% de los pacientes
Prevención del ictus y de embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	28 por 100 pacientes-año	2,5 por 100 pacientes-año
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes después de un SCA	22 por 100 pacientes-año	1,4 por 100 pacientes-año
Prevención de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y muerte cardiovascular y prevención de isquemia aguda de extremidades inferiores y mortalidad en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP).	6,7 por 100 pacientes-año	0,15 por 100 años paciente-año

*Se aplicó un enfoque selectivo previamente especificado para la recopilación de eventos adversos.

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA PROFESIONAL

IF-2020-02966983-APN-DNAMNMT

Lista tabulada de eventos adversos

Las frecuencias de los EA notificadas con Xarelto / Rivaroxabán se resumen en la siguiente tabla. Dentro de cada intervalo de frecuencia, los eventos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) y raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000).

Tabla 9. Todos los eventos adversos al fármaco, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios en fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET AF, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS, EINSTEIN (DVT/PE/EXTENSION/CHOICE) y COMPASS*)

Clasificación de 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) [A]	
Trastornos cardiacos		Taquicardia	
Trastornos oculares	Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)		
Trastornos gastrointestinales	hemorragia gingival Hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal) Dolores abdominales y gastrointestinales Dispepsia Náuseas Estreñimiento [A] Diarrea Vómitos [A]	Sequedad de la boca	

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3552 (B1605EHD) M
SILVIA FABRIZI
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3552 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
PODERDANTE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.113

IF-2020-02965973-APN-DERAMNMAT

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre [A] Edema periférico Disminución general de energía y fuerza (incl. fatiga, astenia)	Sensación de malestar	Edema localizado [A]
Trastornos hepatobiliares		Insuficiencia hepática	Ictericia
Trastornos del sistema inmunológico		Dermatitis alérgica Reacción alérgica	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Hemorragia post procedimiento (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida) Contusión	Secreción de la herida [A]	
Exploraciones complementarias	Aumento de las transaminasas	Aumento de la lipasa [A] Aumento de la amilasa [A] Aumento de la bilirrubina Aumento de la LDH [A] Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre [A] Aumento de la GGT [A]	Aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento concomitante de la ALT)
Trastornos músculo esqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos	Dolor en las extremidades [A]	Hemartrosis	Hemorragia muscular
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefalea	Hemorragia cerebral e intracraneal Síncope	

BAYER S.A.
R. Gutierrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutierrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERONICA A. CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
PROFESIONAL Nº 13

IF-2020-03985983-APN-DERMA#ANMAT

Trastornos renales y urinarios	Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia [B]) Disfunción renal (incl. aumento de la creatinina en la sangre, aumento de la urea en la sangre) [A]			
Trastornos del tracto respiratorio	Epistaxis Hemoptisis			
Trastornos de la piel y del tejido Subcutáneo	Prurito (incl. casos poco frecuentes de prurito generalizado) Exantema Equimosis Hemorragia cutánea y subcutánea	Urticaria		
Trastornos vasculares	Hipotensión Hematoma			

[A] observado después de cirugía ortopédica mayor en las extremidades inferiores

[B] observado en el tratamiento de TEV como muy frecuente en mujeres < 55 años*Se aplicó un enfoque selectivo previamente especificado para recopilación de eventos adversos. Como la incidencia de reacciones adversas a la droga (RAD) no aumentó y no se identificaron nuevos RAD, los datos del estudio COMPASS no se incluyeron para el cálculo de frecuencia en esta tabla.

Eventos Adversos de otros ensayos clínicos

Los siguientes eventos adversos se han reportado después de la comercialización en asociación temporal con el uso de Xarelto / Rivaroxabán. La frecuencia de estos eventos adversos reportados a partir de la experiencia posterior a la comercialización no se puede estimar.

Alteraciones del sistema inmunológico: angioedema y edema alérgico (en los ensayos combinados de fase III, estos eventos fueron poco frecuentes (≥ 1/1,000 a < 1/100)).

Alteraciones hepatobiliares: Colestasis, Hepatitis (incluyendo lesión hepática) (en los ensayos fase III combinados, éstos eventos fueron raros (≥ 1/10,000 a < 1/1,000)).

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL

IF-2020-02980973-APN-DERNAMMT

Trastornos linfáticos y sanguíneos: Trombocitopenia (en los ensayos de fase III combinados, estos eventos fueron poco comunes (≥ 1/1,000 a < 1/100)).

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 600 mg sin complicaciones hemorrágicas ni otros eventos adversos. 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 / Rivaroxabán. Debido a la elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que el Rivaroxabán sea dializable.

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

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

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

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

Tratamiento de hemorragias

Si se presenta 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 semivida de aproximadamente 5 a 13 horas. El tratamiento debe individualizarse en función de la gravedad y localización de la hemorragia.

Puede realizarse el tratamiento sintomático adecuado, según sea necesario, p. ej., compresión mecánica (p. ej., para la epistaxis grave) hemostasia, quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, reemplazo de fluidos y soporte hemodinámico, hemoderivados (concentrado de eritrocitos o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o coagulopatía asociada) o plaquetas.

Si la hemorragia no puede controlarse por las medidas anteriores, puede considerase la administración de un agente reversor procoagulante específico, como Concentrado de Complejo de Protrombina (CCP), Concentrado de Complejo de Protrombina Activada (CCPA) o 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 / Rivaroxabán.

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante del Rivaroxabán.

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

IF-2020-02986983-APN-DERAMNMT

Hay experiencia limitada con el ácido tranexámico y no hay experiencia con el ácido aminocaproico y la aprotinina en las personas que reciben Xarelto / Rivaroxabán. No hay ni justificación científica para el beneficio ni experiencia con el hemostático sistémico desmopresina en personas que reciben Xarelto / Rivaroxabán.

INCOMPATIBILIDADES

No conocidas a la fecha.

PRESENTACIÓN

XARELTO®: envases con 10 y 30 comprimidos recubiertos.

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

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar los comprimidos recubiertos en el envase original.

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

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad.

® Marca registrada de Bayer AG – Alemania.

Fabricado por: Bayer AG, Leverkusen - Alemania

Importado y distribuido por:

Bayer S.A., Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Dir. Téc.: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Cert. No. 54896

Fecha de última revisión:

Versión CCDS 12+13+14 (prevención TEV) y CCDS 09+10+11 (tratamiento TVP y EP y recurrencias)

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD)
SILVIA FABRIZI
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

IF-2019-02960973-APN-DERMA#ANMAT

Página 39 de 40

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-05185883-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 23 de Enero de 2020

Referencia: EX-2018-50892921 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 39 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.23 14:57:32 -03:00

Reinaldo Marcos Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.23 14:58:00 -03:00

INFORMACIÓN AL PACIENTE

XARELTO® 10 mg

RIVAROXABÁN 10 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.

¿Qué encontrará en este prospecto?

1. ¿QUÉ ES XARELTO Y PARA QUÉ SE UTILIZA?
2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE TOMAR XARELTO?
3. ¿CÓMO TOMAR XARELTO?
4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS
5. CONSERVACIÓN DE XARELTO
6. CONTENIDO DEL ENVASE Y OTRA INFORMACIÓN

Xarelto 10 mg comprimidos recubiertos

El principio activo es Rivaroxabán.

1. ¿QUÉ ES XARELTO Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Los comprimidos de Xarelto / Rivaroxabán 10 mg contienen la sustancia activa Rivaroxabán y se usan para:

- Prevenir la formación de coágulos sanguíneos en las venas después de una operación importante en las extremidades inferiores. Por ejemplo, ésta pudiera ser una operación en la cadera o rodilla. Su médico le ha prescrito este medicamento porque después de una operación usted tiene un riesgo aumentado de padecer coágulos sanguíneos.
- Tratar los coágulos sanguíneos en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda) y en los vasos sanguíneos de los pulmones (embolia pulmonar), y para prevenir que estos

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

coágulos de sangre vuelvan a aparecer en los vasos sanguíneos de las piernas y/o de los pulmones.

Xarelto / Rivaroxabán 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 NECESITA SABER ANTES DE TOMAR XARELTO?

No tome Xarelto / Rivaroxabán

- **si es alérgico** (hipersensibilidad) a Rivaroxabán o a cualquiera de los demás componentes de Xarelto / Rivaroxabán. Los componentes se enumeran al final de este prospecto
- **si está sangrando de forma importante**
- si tiene una enfermedad o problemas en un órgano del cuerpo que aumente el riesgo de un sangrado grave (por ejemplo, úlcera de estómago, lesión o hemorragia en el cerebro o una intervención quirúrgica reciente en el cerebro o en los ojos)
- si está tomando medicamentos para prevenir la formación de coágulos en la sangre (p.j., warfarina, dabigatran, apixaban o heparina), excepto cuando esté cambiando de tratamiento anticoagulante o mientras se le esté administrando heparina a través de un catéter venoso o arterial, para que éste no se obstruya
- **si tiene una enfermedad del hígado** que ocasiona un riesgo aumentado de hemorragia
- **si está embarazada o en periodo de lactancia**

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

Advertencias y precauciones

Tenga especial cuidado con Xarelto / Rivaroxabán

- si tiene **un riesgo aumentado de hemorragia**, lo que podría suceder en situaciones tales como:
  - insuficiencia renal grave, ya que el funcionamiento de los riñones puede afectar a la cantidad de medicamento que actúa en el organismo
  - si está tomando otros medicamentos para prevenir la formación de coágulos de sangre (por ejemplo, warfarina, dabigatran, apixaban o heparina), cuando cambie a otro tratamiento anticoagulante o mientras reciba heparina a través de un catéter venoso o arterial, para que éste no se obstruya
  - **trastornos hemorrágicos**
  - **presión arterial muy alta**, no controlada por tratamiento médico

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 12.446

IF-2020-02986024-APN-DERNM#ANMAT

Página 23 de 140

- enfermedades del estómago o del intestino que puedan causar una hemorragia, como por ejemplo, inflamación intestinal o del estómago, inflamación del esófago (garganta), por ejemplo, debido a la enfermedad de reflujo gastroesofágico (enfermedad en la que el ácido del estómago asciende hacia arriba en el esófago)
- **úlcera activa o una úlcera reciente** de estómago o intestino
- **retinopatía** (un problema con los vasos sanguíneos en el fondo de 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 cardiaca protésica
- si su médico le ha diagnosticado una forma severa de síndrome antifosfolipídico, una enfermedad que puede causar coágulos de sangre.

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

Niños y adolescentes

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

Si necesita someterse a una operación:

- es muy importante que tome Xarelto / Rivaroxabán antes y después de la operación exactamente en los horarios que le indicó su médico.

Si su operación implica un catéter o una inyección en la columna vertebral (p. ej. para anestesia epidural o espinal o para la reducción del dolor):

- es muy importante tomar Xarelto / Rivaroxabán antes y después de la inyección o de retirar el catéter exactamente en los tiempos prescritos por su médico
- si tiene adormecimiento o debilidad de las piernas o problemas en el intestino o la vejiga después de terminar la anestesia, comuníquelo inmediatamente a su médico, pues necesita atención urgente.

Otros medicamentos y Xarelto / Rivaroxabán

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

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
...ardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.119

IF-2020-02966074-APN-DERMA#ANMAT
Página 332 de 140

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 **disminuir la coagulación de la sangre** (p. ej. enoxaparina, clopidogrel o antagonistas de la vitamina K como warfarina o acenocoumarol)
- **medicamentos antiinflamatorios y para aliviar el dolor** (p. ej. naproxeno o ácido acetilsalicílico)
- algunos medicamentos para tratar la depresión (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN)).

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

Si está tomando:

- algún medicamento para el tratamiento de la epilepsia (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital)
- hierba de San Juan, una planta medicinal para el tratamiento de la depresión
- rifampicina, un antibiótico

Informe a su médico antes de tomar Xarelto / Rivaroxabán, pues el efecto de Xarelto / Rivaroxabán puede disminuir. Su médico decidirá si debe ser tratado con Xarelto / Rivaroxabán 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.
Durante el tratamiento con Xarelto / Rivaroxabán u otro agente antitrombótico, la inyección intramuscular puede causar hematomas, por lo que debe ser evitada.

Xarelto / Rivaroxabán con alimentos y bebidas

Los comprimidos de Xarelto / Rivaroxabán 10 mg pueden tomarse con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia no tome Xarelto / Rivaroxabán. Si existe la posibilidad de quedar embarazada, utilice un anticonceptivo seguro mientras está tomando Xarelto

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.119

IF-2019-02965924-APN-DNPM#ANMAT

/ Rivaroxabán. Si quedara embarazada mientras está tomando Xarelto / Rivaroxabán, comuníquelo inmediatamente a su médico, quien decidirá cómo será tratada.

Conducción y uso de máquinas

Xarelto / Rivaroxabán puede causar efectos secundarios como mareos (frecuencia: frecuentes) o desmayos (frecuencia: poco frecuentes) (ver "Posibles efectos secundarios"). No debe conducir ni usar máquinas si se ve afectado por estos síntomas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Xarelto / Rivaroxabán

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

3. ¿CÓMO TOMAR XARELTO?

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

Cuánto tomar

- Para prevenir la formación de coágulos de sangre en las venas después de una operación de sustitución de cadera o rodilla: La dosis normal es un comprimido de 10 mg una vez al día.
- Para tratar los coágulos de sangre en las venas de las piernas y en los vasos sanguíneos de los pulmones, y para prevenir que los coágulos de sangre vuelvan a producirse: Después de por lo menos 6 meses de tratamiento de los coágulos de sangre, la dosis recomendada es de un comprimido de 10 mg una vez al día o un comprimido de 20 mg una vez al día.

Tome los comprimidos preferiblemente con agua.

Los comprimidos de 10 mg de Xarelto / Rivaroxabán se pueden tomar con o sin alimentos.

Si tiene dificultades para tragar el comprimido entero, hable con su médico acerca de otras formas de tomar Xarelto / Rivaroxabán. El comprimido de Xarelto / Rivaroxabán se puede triturar y mezclar con agua o alimentos blandos, como el puré de manzana, inmediatamente antes de administrarlo.

Si fuera necesario, el médico puede administrarle el comprimido triturado de Xarelto / Rivaroxabán por sonda nasogástrica.

Cuándo tomar Xarelto / Rivaroxabán

Después tome un comprimido de 10 mg cada día hasta que su médico le diga que no siga tomando.

Intente tomar el comprimido de 10 mg a la misma hora del día, para ayudarle a recordarlo.

El médico decidirá durante cuánto tiempo debe seguir tomando el tratamiento.

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
COD. PROFESIONAL
MATRÍCULA PROFESIONAL

IF-2020-02985072-APN-DERMAMNMT

Para prevenir la formación de coágulos de sangre en las venas después de una operación de sustitución de cadera o rodilla:

Tome el primer comprimido 6 a 10 horas después de la operación.

Si se le ha sometido a cirugía mayor de cadera, tomará normalmente los comprimidos de 10 mg durante 5 semanas.

Si se le ha sometido a cirugía mayor de rodilla, tomará normalmente los comprimidos de 10 mg durante 2 semanas.

Si toma más Xarelto / Rivaroxabán del que debiera

La toma de demasiados comprimidos de Xarelto / Rivaroxabán aumenta el riesgo de hemorragia.

Contacte inmediatamente con su médico si ha tomado demasiados comprimidos de Xarelto / Rivaroxabán o concurra 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.

Si ha olvidado tomar Xarelto / Rivaroxabán

Si ha olvidado tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Tome el próximo comprimido de 10 mg el día siguiente y luego siga tomando un comprimido una vez al día como antes.

No tome una dosis doble para compensar un comprimido olvidado.

Si interrumpe el tratamiento con Xarelto / Rivaroxabán

No interrumpa la toma de los comprimidos de Xarelto / Rivaroxabán 10 mg sin consultar antes con su médico, pues Xarelto / Rivaroxabán impide el desarrollo de una afección grave.

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 / Rivaroxabán 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 / Rivaroxabán 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 pueden no ser evidentes.

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

IF-2019-02980972-APN-DERMA#ANMAT

Posibles eventos adversos que pueden ser un signo 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, shock sin explicación 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 / Rivaroxabán que pueden presentarse los siguientes eventos adversos:

Frecuentes: *pueden afectar hasta 1 de 10 personas*

- hemorragia en el estómago o intestino, hemorragia urogenital (incluyendo sangre en la orina y hemorragia menstrual abundante), hemorragia nasal, sangrado 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 renal alterada (puede verse en análisis realizados por su médico)
- presión arterial baja (los síntomas pueden ser sensación de mareo o desmayo al ponerse de pie)
- debilidad, cansancio (disminución general de energía y fuerza), cefalea, mareos
- 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 piel
- sangre al toser

Poco frecuentes: *pueden afectar hasta 1 de 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

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Rodolfo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA PROFESIONAL NO. 3

IF-2020-02966072-APN-DERMA#ANMAT

- sensación de malestar
- sequedad de boca
- reacciones alérgicas, incluyendo reacciones alérgicas cutáneas
- urticaria
- función alterada del hígado (puede verse en análisis realizados por 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
- desmayos

Raros: *puede afectar hasta 1 de 1,000 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 (tinte amarillo de la piel y los ojos)

De frecuencia desconocida: *no puede estimarse a partir 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 severa

Los siguientes eventos adversos se han reportado posteriores a la comercialización:

- Angioedema y edema alérgico (hinchazón de la cara, los labios, la boca, la lengua o la garganta).
- Colestasis (flujo biliar reducido), hepatitis incl. lesión hepatocelular (inflamación del hígado incl. lesión hepática).
- Trombocitopenia (bajo número de plaquetas, que son células que ayudan a la sangre a coagularse).

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

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

IF-2020-02960974-APN-DERMAMMAT

5. CONSERVACIÓN DE XARELTO

Mantenga Xarelto / Rivaroxabán fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice Xarelto / Rivaroxabán después de la fecha de caducidad indicada en la caja y en cada blíster después de CAD. La fecha de caducidad se refiere al último día de ese mes.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo tirar los medicamentos que ya no utiliza. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

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

6. CONTENIDO DEL ENVASE Y OTRA INFORMACIÓN

Qué contiene Xarelto 10 mg

Xarelto 10 mg comprimidos recubiertos

- El principio activo de los comprimidos de Xarelto 10 mg es Rivaroxabán. Cada comprimido contiene 10 mg de Rivaroxabán.
- Los otros componentes son:

Núcleo del comprimido de 10 mg:

celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, lactosa monohidrato, hipromelosa 5 cP, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio.

Cubierta pelicular, comprimido de 10 mg:

macrogol 3350, hipromelosa 15 cP, dióxido de titanio (E171), rojo de óxido de hierro (E172).

Presentación

Envases con 2, 4, 5, 10, 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

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

® Marca registrada de Bayer AG – Alemania.

Fabricado por: Bayer AG, Leverkusen - Alemania

Importado y distribuido por:

Bayer S.A., Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Dir. Téc.: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Cert. No. 54896

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.149

IF-2020-03966022-APN-DERMA#ANMAT

Fecha de última revisión:

Versión CCPI 12+13+14 (prevención TEV) y CCPI 09+10+11 (tratamiento TVP y EP y recurrencias)

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

IF-2019-82966974-APN-DERAMNMT

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-05185622-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 23 de Enero de 2020

Referencia: EX-2018-50892921 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.23 14:57:30 -03:00

Reinaldo Marcos Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.23 14:57:32 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

XARELTO® 10 mg

RIVAROXABÁN 10 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Alemana

Venta bajo receta.

COMPOSICIÓN

XARELTO® 10 mg

1 comprimido recubierto contiene 10,0 mg de Rivaroxabán.

Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, lactosa monohidrato, hipromelosa 5 cP, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, 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

Envases con 2 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 AG, Leverkusen - Alemania

En Argentina:

Importado y distribuido por:

Bayer S.A., Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Dir. Téc.: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Cert. No. 54896

Lote:

Vencimiento:

* Idéntico texto llevan las presentaciones por 4, 5, 10, 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.116

IF-2019-03960929-APN-DERAMNMT

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-05185429-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 23 de Enero de 2020

Referencia: EX-2018-50892921 ROT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.23 14:56:46 -03:00

Reinaldo Marcos Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.23 14:57:09 -03:00