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

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

DISPOSICIÓN Nº 7177

BUENOS AIRES, 07 OCT 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010825-14-2 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 rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada XARELTO / 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 los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 222 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada XARELTO / RIVAROXABAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RIVAROXABAN 10 mg, aprobada por Certificado Nº 54.896 y Disposición Nº 0396/09, propiedad de la firma BAYER S.A., cuyos textos constan de fojas 151, 186 y 221, para los rótulos, de fojas 117 a 142, 152 a 177 y 187 a 212, para los prospectos y de fojas 143 a 150, 178 a 185 y 213 a 220, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0396/09 los rótulos autorizados por las fojas 151, los prospectos autorizados por las fojas 117 a 142 y la información para el

paciente autorizada por las fojas 143 a 150, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

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

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-010825-14-2

DISPOSICIÓN Nº 7177

Jfs

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....7177..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 54.896 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BAYER S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: XARELTO / RIVAROXABAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RIVAROXABAN 10 mg.-

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 4718/13.-	Rótulos de fs. 151, 186 y 221, corresponde desglosar fs. 151. Prospectos de fs. 117 a 142, 152 a 177 y 187 a 212, corresponde desglosar de fs. 117 a 142. Información para el paciente de fs. 143 a 150, 178 a 185 y 213 a 220, corresponde desglosar de fs. 143 a 150.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BAYER S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 54.896 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 07 OCT 2014 del mes de.....

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

Expediente Nº 1-0047-0000-010825-14-2

DISPOSICIÓN Nº 7177

Jfs

PROYECTO DE RÓTULO

XARELTO® 10 mg

Rivaroxabán

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, 4, 5, 10, 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

No debe utilizarse luego de la fecha de vencimiento.

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

MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

®Marca registrada de Bayer AG – Alemania.

Fabricado por: Bayer Pharma AG, Leverkusen - Alemania

Importado y distribuido por:

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

Dir. Téc.: José Luis Role, Farmacéutico.

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

BAYER S.A.
VALERIA VILLINGER
FARMACEUTICA
APODERADA

XARELTO® 10 mg

Rivaroxabán

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 10 mg se usan para la prevención de TEV, impidiendo 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.

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

2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE TOMAR XARELTO?

No tome Xarelto

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

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

Advertencias y precauciones

Tenga especial cuidado con Xarelto

- si padece una **enfermedad renal moderada o grave**
- si tiene **un riesgo aumentado de hemorragia**, lo que podría suceder en situaciones tales como:

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

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

Niños y adolescentes

Xarelto **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 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 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

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

Si está tomando:

- algunos **medicamentos contra infecciones por hongos** (p. ej., ketoconazol), a menos que sólo se apliquen sobre la piel
- algunos **medicamentos antivirales contra el VIH / SIDA** (p. ej., ritonavir)
- otros medicamentos para **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)

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

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

Xarelto con alimentos y bebidas

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

Embarazo y lactancia

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

Conducción y uso de máquinas

Xarelto 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

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

3. ¿CÓMO TOMAR XARELTO?

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

Cuánto tomar

La dosis normal es un comprimido de 10 mg una vez al día.

Tome los comprimidos preferiblemente con agua.

Los comprimidos de 10 mg de Xarelto 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. El comprimido de Xarelto 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 por sonda nasogástrica.

Cuándo tomar Xarelto

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

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.

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 del que debiera

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

Contacte inmediatamente con su médico si ha tomado demasiados comprimidos de Xarelto 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

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

No interrumpa la toma de los comprimidos de Xarelto 10 mg sin consultar antes con su médico, pues Xarelto 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 puede causar eventos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
Si considera que cualquiera de los eventos adversos que sufre es serio o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.
Como otros medicamentos similares (antitrombóticos), Xarelto puede causar hemorragias que pueden ser potencialmente mortales. Una hemorragia excesiva puede causar una caída repentina de su presión arterial (shock). En algunos casos estas hemorragias pueden no ser evidentes.

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 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
- 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 (amarilleamiento 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 posterior a la comercialización:
Angioedema y edema alérgico (hinchazón de la cara, los labios, la boca, la lengua o la garganta).
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.

5. CONSERVACIÓN DE XARELTO

Mantenga Xarelto fuera de la vista y del alcance de los niños.
No utilice Xarelto después de la fecha de caducidad indicada en la caja y en cada blíster después de CAD. La fecha de caducidad 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 EMPAQUE Y OTRA INFORMACIÓN

Qué contiene Xarelto 10mg

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 pacuiente puede llenar la ficha que está en la pagina 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 Pharma AG, Leverkusen - Alemania

VALERIA BERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

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.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

XARELTO® 10 mg

Rivaroxabán

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.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo. Código ATC: B01AF01

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones

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

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 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 Neoplastin® 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 (Neoplastin®), 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 Neoplastin® 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®.

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® 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

A.N.M.A.T. FOLIO 15 MESA DE ENTRADAS

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®, 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®, 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®, en comparación con 40 mg de enoxaparina.

BAYER S.A. VALERIA WILBERGER FARMACEUTICA APODERADA

BAYER S.A. Ricardo [illegible] VERONICA [illegible] DIRECTORA TECNICA MATRICULA PROFESIONAL Nº [illegible]

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%)	

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®, 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 que 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.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción y biodisponibilidad

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

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

Distribución

En 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).

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

XARELTO® está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada 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.

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® 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 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 derivaroxabán, 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

La función cardiovascular, respiratoria 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.

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").*

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

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

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

Genotoxicidad

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Forma de administración

Vía oral.

Dosis habitual recomendada

La dosis recomendada para la prevención de TEV en las intervenciones quirúrgicas ortopédicas mayores es de un comprimido recubierto de 10 mg, una vez al día.

Duración del tratamiento

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

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

Forma y frecuencia de administración

Un comprimido recubierto de 10 mg de XARELTO® se debe tomar una vez al día.

El XARELTO® 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.

En pacientes que no puedan tragar comprimidos enteros, se puede triturar el comprimido de Xarelto 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 se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda nasogástrica en el estómago se debe confirmar antes de administrar Xarelto. El comprimido triturado se debe administrar en un volumen pequeño de agua por la sonda nasogástrica, irrigándola posteriormente con agua para su vaciado en el estómago. (ver sección "Propiedades farmacocinéticas")

Dosis olvidadas

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

<u>Información adicional sobre poblaciones especiales</u>

Pacientes geriátricos

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

Niños y adolescentes

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

Sexo

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

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

Peso corporal

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

Pacientes con insuficiencia hepática

XARELTO® 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

No se requiere ningún ajuste de la dosis si XARELTO® se administra en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (véase "Propiedades farmacocinéticas").

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® debe emplearse con precaución en estos pacientes.

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

Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a XARELTO®

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

Cambio de XARELTO® a antagonistas de la vitamina K (AVK)

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

En los pacientes que cambian de XARELTO® 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® 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®). Después de discontinuar XARELTO®, 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®

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

Cambio de XARELTO® a anticoagulantes parenterales

Suspender XARELTO® y administrar la primera dosis de anticoagulante por vía parenteral cuando hubiera correspondido la dosis siguiente de XARELTO®.

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® 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® en mujeres embarazadas. Los datos en animales demuestran que el rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, el uso de XARELTO® está contraindicado durante el embarazo (véase "Embarazo y lactancia" y "Datos preclínicos sobre seguridad").

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Medicación concomitante

XARELTO® no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del HIV (p. ej., ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de CYP 3A4 y P-gp. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (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® 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® debe usarse con precaución en pacientes con ClCr: <30 -15 mL/min (véase "propiedades farmacocinéticas").

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

No hay datos clínicos disponibles de pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr: <15 mL/min). Por tanto, no se recomienda el uso de XARELTO® 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 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® 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 factura, como cirugía por fractura de cadera.

Riesgo de hemorragia

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

- trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos,
- hipertensión arterial grave y no controlada,
- enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa,
- ulceraciones gastrointestinales recientes,
- retinopatía vascular,
- hemorragia intracraneal o intracerebral reciente,
- anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas,
- cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica,
- bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar.

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los Antiinflamatorios No Esteroides (AINES), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos.

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.

Anestesia neuroaxial (epidural/espinal)

Cuando se aplica anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o se realiza una punción lumbar en los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas, tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o medular, que puede causar parálisis a largo plazo.

El riesgo de estos incidentes aumenta más incluso por el uso de catéteres epidurales permanentes o por el uso concomitante de fármacos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o lumbar traumática o repetida.

Se debe vigilar con frecuencia en los pacientes la presencia de signos y síntomas de trastorno neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de las extremidades inferiores, o disfunción intestinal o vesical). Si se observan deficiencias neurológicas, son necesarios el diagnóstico y tratamiento urgentes.

El médico deberá tener en cuenta el posible beneficio frente al riesgo de intervención neuroaxial en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir anticoagulantes para tromboprofilaxis.

Un catéter epidural no deberá retirarse antes de 18 horas después de la última administración de XARELTO®.

XARELTO® deberá administrarse, como mínimo, seis horas después de la retirada del catéter.

Si se produce una punción traumática, la administración de XARELTO® deberá retrasarse 24 horas.

Cirugía e intervenciones

Si re requiere un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, se debería interrumpir la administración de Xarelto 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 tan pronto como sea posible después del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la situación clínica y que se haya establecido una hemostasia adecuada

Mujeres en edad fértil

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

Prolongación del intervalo QTc.

No se ha observado un efecto de prolongación del intervalo QTc con XARELTO®.

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® (véase "Composición").

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

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

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® 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® 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® 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® 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 $C_{máx}$ medías 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 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® 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 del XARELTO® 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 una vez al día para la prevención del TEV después de cirugías ortopédicas mayores en las extremidades inferiores.

Ausencia demostrada de interacciones

VALENCIANA FARMACEUTICA APODERADA

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 concomitantemente con 500 mg de ácido acetilsalicílico.

Interacciones farmacodinámicas

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con XARELTO® (dosis única de 10 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas del rivaroxabán (véase "advertencias y precauciones especiales de empleo").

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® o de XARELTO® a warfarina (RIN 2,0 a 3,0) aumentó el tiempo de protrombina/RIN(Neoplastin) 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® 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® (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®.

Alimentos y productos lácteos
10 mg de XARELTO® pueden tomarse con o sin alimentos (véase "Propiedades farmacocinéticas").

Interacciones con parámetros de laboratorio
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®.

Embarazo y lactancia
Embarazo
No se ha establecido la seguridad y eficacia de XARELTO® 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. Debido al riesgo intrínseco de hemorragia y a la evidencia de que rivaroxabán atraviesa la placenta, XARELTO® está contraindicado en el embarazo (véase "contraindicaciones" y "Datos preclínicos sobre seguridad").

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

Lactancia
No se ha establecido la seguridad y eficacia de XARELTO® en madres lactantes. En las ratas, el rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, XARELTO® sólo puede administrarse después de interrumpir la lactancia materna (véase "contraindicaciones" y "Datos preclínicos sobre seguridad").

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® 10 mg en cuatro estudios de fase III, con 6.097 pacientes expuestos a 10 mg de XARELTO® sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores (reemplazo total de la cadera o reemplazo total de la rodilla), en 3,997 pacientes médicamente enfermos y hospitalizados tratados durante un periodo de hasta 39 días y en tres ensayos de fase III de tratamiento de TEV con 4556 pacientes expuestos a 15 mg de XARELTO® dos veces al día durante 3 semanas seguidos de 20 mg una vez al día o expuestos a 20 mg una vez al día, tratados durante un periodo de hasta 21 meses.

Más aún, Xarelto también fue evaluado en 7,750 pacientes con fibrilación auricular no valvular procedentes de dos ensayos clínicos de fase III con al menos una dosis de Xarelto, así como en 10,225 pacientes con SCA con al menos una dosis de Xarelto de 2.5 mg (dos veces al día) o 5 mg (dos veces al día) aunada a AAS, o a AAS más clopidogrel o ticlopidina.Debido al modo de acción farmacológica, XARELTO® puede asociarse a un aumento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta de cualquier tejido y órgano, que puede producir anemia poshemorrágica. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en algunos grupos de pacientes, p. ej., pacientes con hipertensión arterial severa no controlada y/o en tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia (véase "advertencias y precauciones especiales de empleo"). Los signos, síntomas y gravedad (incluso desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la magnitud de la hemorragia y/o la anemia. (véase "sobredosificación/Tratamiento de hemorragias"). Pueden presentarse complicaciones hemorrágicas como debilidad, palidez, mareos, cefalea o hinchazón inexplicada, disnea y shock inexplicado. En algunos casos, pueden producirse síntomas de isquemia cardiaca, como dolor torácico o angina de pecho, como consecuencia de la anemia.

Se han notificado de XARELTO® complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia grave, como síndrome compartimental y disfunción renal por hipoperfusión. Por lo tanto, al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado, deberá plantearse la posibilidad de una hemorragia.

Lista tabulada de eventos adversos

Las frecuencias de los EA notificadas con XARELTO® 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).

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.

Tabla 2. 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 y EINSTEIN (DVT/PE/Extension)

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. y hemorragia rectal) Dolores abdominales y gastrointestinales Dispepsia Náuseas Estreñimiento[A] Diarrea Vómitos[A]	Sequedad de la boca	
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		Anomalía de la función hepática	Ictericia
Trastornos del sistema inmunológico		Dermatitis alérgica Reacción alérgica	
Lesiones traumáticas,	Hemorragia post	Secreción de la	

intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	procedimiento (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida) Contusión	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	
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	Prurito (incl. casos		

del tejido Subcutáneo	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

Eventos Adversos de otros ensayos clínicos

Se han reportado casos de angioedema y edema alérgico posterior a la comercialización, en asociación temporal con el uso de Xarelto. En otros estudios clínicos con XARELTO®, se ha reportado la formación de pseudoaneurisma vascular tras la realización de intervención percutánea. No es posible calcular la frecuencia de estos eventos adversos informados en base a la experiencia posterior a la comercialización. En los ensayos combinados de fase III, estos eventos fueron poco frecuentes (≥ 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®. 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: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.
Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (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®.
No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante del rivaroxabán.
Hay experiencia limitada con el ácido tranexámico y no hay experiencia con el ácido aminocaproico y la aprotinina en las personas que reciben XARELTO®. No hay ni justificación científica para el beneficio ni experiencia con el hemostático sistémico desmopresina en personas que reciben XARELTO®.

INCOMPATIBILIDADES

No conocidas a la fecha.

PRESENTACIÓN

XARELTO®: envases con 10 y 30 comprimidos recubiertos.
No todas las presentaciones están disponibles en todos los países.
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.
Consérvese a temperatura no mayor a 30 °C.
®Marca registrada de Bayer AG – Alemania.
Fabricado por: Bayer Pharma AG, Leverkusen - Alemania
Importado y distribuido por:
Bayer S.A., Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.
Dir. Téc.: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Cert. No. 54896
Fecha de última revisión:

Versión XARELTO® CCDSv8

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA