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

DISPOSICIÓN N° 0180

BUENOS AIRES, 07 ENE 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-022173-10-7 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 para la Especialidad Medicinal denominada XARELTO / RIVAROXABAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10mg, 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.

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.

DISPOSICIÓN Nº 0180

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

Que a fojas 154 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada XARELTO / RIVAROXABAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10mg, aprobada por Certificado Nº 54.896 y Disposición Nº 0396/09, propiedad de la firma BAYER S.A., cuyos textos constan de fojas 99 a 116, 117 a 134 y 135 a 152.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0396/09 los prospectos autorizados por las fojas 99 a 116 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

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

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 54.896 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-022173-10-7

DISPOSICION Nº 0180

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....0180..... 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 10mg.-

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0396/09.-	Prospectos de fs. 99 a 116, 117 a 134 y 135 a 152, corresponde desglosar de fs. 99 a 116.-

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

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

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.....,del mes de.....07 ENE 2011.....de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-022173-10-7

DISPOSICIÓN Nº 0180

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js

A.N.M.A.T. FOLIO 99 MESA DE ENTRADAS

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.

ACCION TERAPÉUTICA

Inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo. Código ATC: B01AX06

INDICACIONES

XARELTO® está indicado para la prevención del tromboembolismo venoso 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 1000 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 explosivo 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

VERONICA CASADO FARMACEUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.119

A.N.M.A.T. 100 FOLIO

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 unos resultados diferentes. La lectura del TP debe hacerse en unos segundos, porque el INR (cociente normalizado internacional) sólo se ha calibrado y validado en el caso de los cumarínicos y no puede utilizarse con ningún otro anticoagulante. En los pacientes sometidos a una intervención de cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores, los percentiles 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.

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 con XARELTO®.

Eficacia clínica y seguridad

Prevención de la tromboembolia venosa 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 tromboembolia venosa, es decir, la trombosis venosa profunda, proximal y distal, y la embolia pulmonar en los pacientes sometidos a una intervención de cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores. En estudios clínicos de fase III, 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 la 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 tromboembolia venosa (cualquier trombosis venosa profunda, embolia pulmonar no mortal o muerte) e incidentes de tromboembolia venosa mayor (trombosis venosa profunda proximal, embolia pulmonar no mortal y muerte relacionada con incidentes de tromboembolia venosa), los criterios principales y secundarios mayores preespecificados de valoración de la eficacia. Además, en los tres

RICARDO GUTIERREZ MARTINEZ ROMO
VERONICA GALARNO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.119

A.N.M.A.T. FOLIO 101

estudios, la tasa de incidentes de tromboembolia venosa sintomática (trombosis venosa profunda sintomática, embolia pulmonar no mortal, muerte relacionada con incidentes de tromboembolia venosa) fue más baja en los pacientes tratados con XARELTO®, en comparación con los pacientes tratados con enoxaparina.

El principal criterio de valoración de la eficacia, 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 VILLOLDO
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO LUIS [illegible]
VERONICA BIGIARDO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.119

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 c/24 h 35 ± 4 días	Enoxaparina 40 mg c/24 h 35 ± 4 días	P	Rivaroxaban 10 mg c/24 h 35 ± 4 días	Enoxaparina 40 mg c/24 h 12 ± 2 días	p	Rivaroxabán 10 mg c/24 h 12 ± 2 días	Enoxaparina 40 mg c/24 h 12 ± 2 días	p
Total de incidentes de trombo-embolia venosa	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 incidentes de trombo-embolia venosa 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
Incidentes sintomáticos de trombo-embolia venosa	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%)	

0180

A.N.M.A.T. FOLIO 103 MESA DE ENTRADAS

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 total de los incidentes de tromboembolia venosa, incidentes de tromboembolia venosa mayor e incidentes de tromboembolia venosa sintomáticos con 10 mg de XARELTO®, una vez al día, en comparación con 40 mg de enoxaparina, una vez al día.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción y biodisponibilidad

La biodisponibilidad absoluta del rivaroxabán es alta (80% - 100%) para la dosis de 10 mg. El rivaroxabán se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (Cmax) de dos a cuatro horas después de tomar el comprimido recubierto.

La toma con alimento no afecta el ABC ni la Cmáx de rivaroxabán a la dosis de 10 mg. La dosis de 10 mg de XARELTO® puede 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%, excepto el día de la cirugía y el día siguiente cuando la variabilidad de la exposición es alta (70%).

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 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 mayores ni activos. 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.

VERÓNICA G. BRAIER FARMACÉUTICA APODERADA
MARIO ... VERÓNICA G. BRAIER FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 19.119

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) renal 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"*).

Categorías de pesos diferentes

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"*).

Disfunción 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 disfunción 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 testigo equiparado sano. No se observó ninguna diferencia de importancia en las propiedades farmacodinámicas entre estos grupos.

En los pacientes con cirrosis y con disfunción hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el ABC media 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 no fijada 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

VALERIA VIRGINIA BER
FARMACEUTICA
APODERADA

VERONICA CUTARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.119

hepática moderada eran más sensibles a rivaroxabán, dando lugar a una relación PK/PD más pronunciada entre la concentración y el TP.

No se dispone de datos en cuanto a los pacientes Child Pugh C (véase *"Posología y forma de administración"* y *"Contraindicaciones"*).

Disfunción 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 disfunción 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 disfunción renal leve, la inhibición total de la actividad del factor Xa aumentó en un factor de 1,5; en la disfunción renal moderada, en un factor de 1,9, y en la disfunción 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 (véase *"Posología y forma de administración"* y *"Advertencias y precauciones especiales de empleo"*).

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 disfunción 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 de fondo, los pacientes con disfunción renal grave tienen un mayor riesgo de hemorragia y de trombosis.

Niños y adolescentes

No se dispone de datos en esta población de pacientes (véase *"Posología y forma de administración"* y *"Advertencias y precauciones especiales de empleo"*).

Diferencias interétnicas

No se observaron diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre los pacientes de raza blanca, negra, latina, japonesa o china, en cuanto a las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas (véase *"Posología y forma de administración"*).

Datos preclínicos sobre seguridad

VALERIA VILLALONGA FARMACEUTICA APODERADA

BAYER S.A. Escanea aquí el código QR MUNRO VERÓNICA CASALIO FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

Salvo los efectos relacionados con un modo de acción farmacológico exagerado (hemorragia), los datos preclínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos, según los estudios sobre farmacología de la seguridad, toxicidad con dosis repetidas y genotoxicidad.

Se examinó la seguridad no clínica del rivaroxabán en estudios convencionales y adecuados de farmacología de la seguridad, toxicidad con dosis únicas y repetidas, genotoxicidad, fototoxicidad y toxicidad para la reproducción. No se observó ninguna toxicidad específica de órganos del rivaroxabán hasta la dosis más alta estudiada.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Forma de administración

Vía oral.

Dosis habitual recomendada

La dosis recomendada para la prevención de la tromboembolia venosa 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® 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. Si la dosis se omite, el paciente debe tomar XARELTO® inmediatamente y continuar al día siguiente con la toma una vez al día, como antes.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes geriátricos

No se requiere ningún ajuste de la dosis para estas poblaciones de pacientes (véase *"Propiedades farmacocinéticas"*).

Niños y adolescentes

No se dispone de datos clínicos en cuanto a los niños.

Sexo

No se requiere ningún ajuste de la dosis para estas poblaciones de pacientes (véase *"Propiedades farmacocinéticas"*).

Peso corporal

VALE... FARMACEUTICA APODERADA

VERONICA CAMARO FARMACEUTICA COORDINADORA TECNICA MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.119

No se requiere ningún ajuste de la dosis para estas poblaciones de pacientes (véase *"Propiedades farmacocinéticas"*).

Pacientes con disfunción 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 disfunción hepática moderada indican un aumento significativo de la actividad farmacológica. No se dispone de datos clínicos en los pacientes con disfunción hepática grave (véase *"Contraindicaciones"* y *"Propiedades farmacocinéticas"*).

Pacientes con disfunción renal

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

Los limitados datos clínicos en los pacientes con disfunción 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 (véase *"Advertencias y precauciones especiales de empleo"*, *"Propiedades farmacocinéticas"*).

El uso de XARELTO® no se recomienda en pacientes con CrC <15 ml/min. (véase *"Posología y forma de administración"* y *"Propiedades farmacocinéticas"*).

Diferencias interétnicas

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 *"Fórmula"*),

• con hemorragia activa, clínicamente significativa (p. ej., hemorragia intracraneal, hemorragia digestiva),

• con enfermedad hepática que se asocie a coagulopatía que lleve a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia,

• durante el embarazo y lactancia. No se dispone de datos en seres humanos en cuanto al uso de XARELTO® en las embarazadas. Los datos en animales demuestran que el rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria. No se dispone de datos en seres humanos en cuanto al uso de XARELTO® en las mujeres en lactación. Los datos en animales indican que el rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto,

VERÓNICA CANARIO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.119

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 que puede ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia (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 (CrC:30-49 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 (CrC: <30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden aumentar significativamente 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 CrC <30 -15 ml/min.

No hay datos clínicos disponibles de pacientes con insuficiencia renal grave (CrC <15 ml/min). Por tanto, no se recomienda el uso de XARELTO® en estos pacientes. (véase *"Posología y forma de administración"*, *"Propiedades farmacocinéticas"* y *"Propiedades farmacodinámicas"*).

Los pacientes con insuficiencia 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. 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

El rivaroxabán no se ha estudiado en ensayos clínicos en pacientes sometidos a cirugía de 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

VALERIA VILLANUEVA GRASSO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.119

VALERIA VILLANUEVA GRASSO
FARMACEUTICA
APODERADA

FOLIO 109

- 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
- poco después de una intervención quirúrgica cerebral, vertebral u oftalmológica

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 (véase *"Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción"*).

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/medular)

Cuando se aplica anestesia neuroaxial (epidural/medular) 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.

VALERIA GRUBER
FARMACÉUTICA
APODERADA

VERONICA GIGARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 15.119

A.N.M.A.T. FOLIO

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 (26,43 mg de lactosa 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®.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

El rivaroxabán se depura principalmente por metabolismo hepático, mediado por el citocromo P450 (CYP 3A4, CYP 2J2), y la excreción renal del fármaco no modificado, en que intervienen los sistemas transportadores de P-glucopro teína (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 Cmax 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 cada 12 horas), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la P-gp, produjo un aumento de 2,5 veces del ABC media del rivaroxabán y un aumento de 1,6 veces de la Cmax media del rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.

Por lo tanto, XARELTO® debe utilizarse con precaución 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"*).

BAYER S.A. VALERIA WEISSINGER FARMACÉUTICA APODERADA
VERONICA CASARO FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.119

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 AUC media de rivaroxabán y un aumento 1,4 veces de la Cmáx. Este aumento, próximo a la magnitud de la variabilidad normal de AUC y Cmáx, se considera no relevante clínicamente.

La *eritromicina* (500 mg cada 8 horas), que inhibe moderadamente el CYP 3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces de la ABC y la Cmax medías del rivaroxabán. Este aumento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la Cmax, y se considera clínicamente no relevante.

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, fenobarbitona 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.

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 XARELTO® 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, 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"*).

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

VERONICA CUBARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.110

Embarazo

No se dispone de datos en seres humanos en cuanto al uso de XARELTO® en las 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). No se ha identificado ningún potencial teratógeno primario. Los datos en animales demostraron una toxicidad materna marcada de rivaroxabán con respecto a su modo de acción farmacológico (p. ej. complicaciones hemorrágicas) que ocasionaron toxicidad en la reproducción (ver "Datos preclínicos sobre seguridad"). 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

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

Lactancia

No se dispone de datos en seres humanos en cuanto al uso de XARELTO® en las mujeres en lactación. 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

No se ha comunicado ningún efecto de XARELTO® sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Se ha evaluado la inocuidad de XARELTO® 10 mg en cuatro estudios de fase III, con 6.097 pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores (reemplazo total de la cadera o reemplazo total de la rodilla), tratados durante un periodo de hasta 39 días. Las reacciones adversas se presentan dentro de cada grupo de frecuencia y clasificación de órganos del sistema; las reacciones adversas deberán interpretarse dentro del cuadro clínico.

Debido al modo de acción farmacológica, XARELTO® puede asociarse a un aumento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta, que puede producir anemia poshemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad variarán según la localización y el grado o la magnitud de la hemorragia y/o la anemia. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en algunos grupos de pacientes, p. ej., pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia (véase *"Advertencias y precauciones especiales de empleo"*). Las complicaciones hemorrágicas pueden presentar debilidad, palidez, mareos, cefalea o hinchazón inexplicada, disnea y choque inexplicado. En algunos casos, pueden producirse síntomas de isquemia cardiaca, como dolor torácico o angina de pecho,

BAYER S.A. VANESA CHILLINGER FARMACÉUTICA APODERADA

VERONICA CASARO FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

como consecuencia de la anemia. . Por lo tanto, al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado, deberá plantearse la posibilidad de una hemorragia.

Las frecuencias de las RAM notificadas con XARELTO® se resumen en la siguiente tabla. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se definen como: frecuentes (≥1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) y raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000). Las RAM identificadas sólo durante la vigilancia postcomercialización y cuya frecuencia no pudo estimarse, se clasifican como "no conocida".

Tabla 2. Todas las reacciones adversas aparecidas con el tratamiento, notificadas en los pacientes de los estudios RECORD 1-4

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia (incl. parámetros de laboratorio respectivos) Trombocitosis (incl. aumento del recuento de plaquetas)		
Trastornos cardiacos		Taquicardia		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Estreñimiento Diarrea Dolor abdominal y gastrointestinal (incl. dolor abdominal superior, molestia estomacal) Dispepsia (incl. molestias epigástricas) Sequedad de la boca Vómitos		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre Edema periférico	Edema localizado Disminución general de energía y fuerza (incl. fatiga, astenia)	Sensación de malestar	
Trastornos hepatobiliares			Anomalía de la función hepática	
Trastornos del sistema inmunológico			Dermatitis alérgica	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Hemorragia post procedimiento (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la	Secreción de la herida		

VALIDO PARA ETIQUETA FARMACEUTICA APODERADA
RICARDO ALBERTO MUNRO
VERONICA CESARO
FARMACEUTICA
COORDINADORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119

	herida)			
Exploraciones complementarias	Aumento de la GGT Aumento de las transaminasas (incl. Aumento de la ALT, aumento de la AST)	Aumento de la lipasa Aumento de la amilasa Aumento de la bilirrubina sanguínea Aumento de la LDH Aumento de la fosfatasa alcalina	Aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento concomitante de la ALT)	
Trastornos músculo esqueléticos, del tejido subjuntivo y de los huesos		Dolor en las extremidades		
Trastornos del sistema nervioso		Mareos Cefalea	Sincope (incl. perdida de la conciencia)	
Trastornos renales y urinarios		Disfunción renal (incl. aumento de la creatinina en la sangre, aumento de la urea en la sangre)		
Trastornos de la piel y del tejido Subcutáneo		Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado) Exantema Contusion	Urticaria (incl. casos raros de urticaria generalizada)	
Trastornos vasculares		Hipotensión (incl. disminución de la presión arterial, hipotensión intraoperatoria). Hematoma (incl. casos raros de hemorragia muscular) Hemorragia del tubo digestivo (incl. hemorragia gingival, hemorragia rectal, hematemesis) Hemorragia del tracto urogenital Epistaxis		

En otros estudios clínicos con el rivaroxabán, se notificaron casos únicos de hemorragia suprarrenal y hemorragia conjuntival, y hemorragia mortal por úlcera digestiva; la ictericia y la hipersensibilidad fueron raras, y la hemoptisis fue poco frecuente. Se ha descrito la hemorragia intracraneal (especialmente en los pacientes con hipertensión arterial, con antihemostáticos concomitantes o con ambas condiciones) que, en algunos casos aislados, puede poner en peligro la vida del paciente.

En otros estudios clínicos, se ha notificado la formación de pseudoaneurismas vasculares tras la realización de intervenciones percutáneas.

Además, en otros estudios clínicos y de vigilancia postcomercialización, se han notificado complicaciones conocidas secundarias a las hemorragias, como el síndrome compartimental. También se han notificado casos de insuficiencia renal aguda/insuficiencia renal secundarios a un acontecimiento hemorrágico de magnitud suficiente para causar hipoperfusión.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

En Argentina

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

La sobredosis después de la administración de XARELTO® puede causar complicaciones hemorrágicas debido a sus propiedades farmacodinámicas.

No hay disponible ningún antídoto específico que antagonice el efecto farmacéutico de rivaroxabán.

Puede plantearse el uso de carbono activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por XARELTO®. La administración de carbono activado hasta ocho horas después de la sobredosis puede reducir la absorción del rivaroxabán.

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

En caso de producirse hemorragia, su tratamiento consistirá en las siguientes medidas:

- retraso de la administración de XARELTO® o interrupción del tratamiento si se considera conveniente. El rivaroxabán tiene una semivida de aproximadamente 5 a 13 horas (véase *"Propiedades farmacocinéticas"*)
- deberán plantearse el tratamiento sintomático adecuado, p. ej., compresión mecánica (p.ej., para la epistaxis grave), intervenciones quirúrgicas, reemplazo hídrico y apoyo hemodinámico, y transfusión de derivados o componentes hemáticos

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

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

Sin embargo, actualmente no hay experiencia 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. No hay una justificación científica sobre la ventaja o la experiencia con hemostáticos sistémicos (p. ej., desmopresina, aprotinina, ácido tranexámico, ácido aminocaproico) en las 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 en un lugar fresco y seco a una temperatura no mayor a 30 °C.

®= Marca registrada de Bayer AG – Alemania.

Fabricado por: Bayer Schering 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

Versión XARELTO® CCDSv4 06JUL2010

Revisión fecha: