



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **0518**

BUENOS AIRES, **26 ENE 2012**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-017070-11-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER SCHERING PHARMA AG representada en la Argentina por BAYER S.A. solicita autorización para importar las nuevas concentraciones de 15 mg de RIVAROXABÁN y 20 mg de RIVAROXABÁN, forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, para la especialidad medicinal denominada: XARELTO, inscripta bajo el Certificado Nº 54.896.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nº 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nº 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra dentro de los términos legales de los Artículos 4º, 14º y concordantes del Decreto Nº 150/92.

Que las nuevas concentraciones para la especialidad medicinal antedicha habrán de importarse desde ALEMANIA, observándose su consumo en un país que integra el Anexo I del Decreto Nº 150/92.

U

45



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº

0518

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición Nº 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado (para especialidades medicinales importadas de un país del Anexo I) serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 202 consta el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma BAYER SCHERING PHARMA AG representada en la Argentina por BAYER S.A. a importar, fraccionar, distribuir y comercializar las nuevas concentraciones de 15 mg de RIVAROXABÁN MICRONIZADO y 20 mg de RIVAROXABÁN MICRONIZADO,

u
r



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **0 5 1 8**

en la forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS para la especialidad medicinal denominada: XARELTO; inscrita bajo el Certificado Nº 54.896.

ARTICULO 2º.- Acéptase los datos característicos para las nuevas concentraciones, según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Acéptense los proyectos de rótulos de fojas 231 a 232, 258 a 259 y 285 a 286 y prospectos de fojas 206 a 230, 233 a 257, 260 a 284, a desglosar de fojas 206 a 232.

ARTICULO 4º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado Nº 54.896 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 5º.- Inscríbase la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 6º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº: 1-0047-0000-017070-11-2

DISPOSICION Nº:

0 5 1 8


D. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

*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 N° **0518**, a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.896 las nuevas concentraciones, solicitadas por la firma BAYER SCHERING PHARMA AG representada en la Argentina por BAYER S.A.; para la especialidad medicinal denominada XARELTO, otorgada según Disposición N° 0396/09, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-016580-08-8.-

La siguiente información figura consignada para la concentración autorizada:

Nombre Comercial: XARELTO 15 mg

Genérico/s: RIVAROXABÁN

Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Clasificación ATC: B01AX

Indicaciones: Prevención de accidentes cerebrovasculares (ACV) y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular. Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP). Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) recurrente y la embolia pulmonar (EP).

Vías de Administración: oral.-

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Concentración: RIVAROXABÁN MICRONIZADO 15 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina 37.50 mg, Croscarmelosa Sódica 3.00 mg, Hipromelosa 5 cP 3.00 mg, Lactosa Monohidrato 25.40 mg, Estearato de Magnesio 0.60 mg, Laurilsulfato sódico 0.50 mg, Óxido férrico rojo 0.15 mg, Hipromelosa 15 cP 1.50 mg, Macrogol 3350 0.50 mg, Dióxido de titanio 0.35 mg.

Envases/s Primario/s: BLISTER foil 300 µm PP - BLISTER foil 20 µm Al-PP.-

Origen del producto: sintético.-

Presentación: 14 y 28 comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: 14 y 28 comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 36 Meses.-

Forma de Conservación: Temperatura Ambiente Hasta 30º C.- guardar en un lugar seco.-

Condición de Expendio: BAJO RECETA.-

Nombre Comercial: XARELTO 20 mg

Genérico/s: RIVAROXABÁN

Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Clasificación ATC: B01AX

Indicaciones: Prevención de accidentes cerebrovasculares (ACV) y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular.

8



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A. 7.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP). Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) recurrente y la embolia pulmonar (EP).

Vías de Administración: oral.-

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración: RIVAROXABÁN MICRONIZADO 20 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina 35.00 mg, Croscarmelosa Sódica 3.00 mg, Hipromelosa 5 cP 3.00 mg, Lactosa Monohidrato 22.90 mg, Estearato de Magnesio 0.60 mg, Laurilsulfato sódico 0.50 mg, Óxido férrico rojo 0.35 mg, Hipromelosa 15 cP 1.50 mg, Macrogol 3350 0.50 mg, Dióxido de titanio 0.15 mg.

Envases/s Primario/s: BLISTER foil 300 µm PP - BLISTER foil 20 µm Al-PP.-

Origen del producto: sintético.-

Presentación: 14 y 28 comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: 14 y 28 comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 36 Meses.-

Forma de Conservación: Temperatura Ambiente Hasta 30° C.- guardar en un lugar seco.-

Condición de Expendio: BAJO RECETA.-

País de Origen de Elaboración, integrante País Anexo I según Decreto 150/92: ALEMANIA.-

U
-



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Nombre o razón social del establecimiento elaborador y acondicionador final alternativo: BAYER SCHERING PHARMA AG.-

Domicilio de elaboración y acondicionador, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: LEVERKUSEN / ALEMANIA.-

Laboratorio de Acondicionamiento Alternativo: STEGEMANN LOHNVERPACKUNG & LOGISTISCHER SERVICE sito en GREVEN - ALEMANIA.-

Laboratorio de control de calidad: BAYER S.A. sito en Calle 3 y del Canal, Calle 8 entre 3 y 5 - Provincia de Buenos Aires.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización Nº 54.896.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a BAYER SCHERING PHARMA AG representada en la Argentina por BAYER S.A. titular del Certificado de Autorización Nº 54.896, en la Ciudad de Buenos Aires, a los..... días, del mes..... **26 ENE 2012**

Expediente Nº 1-0047-0000-017070-11-2

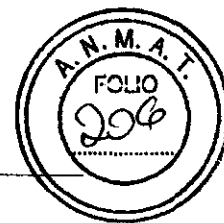
DISPOSICION Nº

m.b.

0518

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

0.518



PROYECTO DE PROSPECTO

Xarelto® 15 mg / Xarelto® 20 mg

Rivaroxabán 15 mg – 20 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Alemana

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

XARELTO® 15 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio activo: rivaroxabán 15 mg

Excipientes: núcleo del comprimido recubierto: celulosa microcristalina 37,50 mg, croscarmelosa de sodio 3,80 mg, lactosa monohidrato 25,40 mg, hipromelosa 5 cP 3,00 mg, laurilsulfato de sodio 0,50 mg, estearato de magnesio 0,60 mg; y cubierta pelicular: hipromelosa 15 cP 1,50 mg, macrogol 3350 0,50 mg, dióxido de titanio (E171) 0,35 mg, óxido de hierro rojo (E172) 0,15 mg.

XARELTO® 20 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio activo: rivaroxabán 20 mg

Excipientes: núcleo del comprimido recubierto: celulosa microcristalina 35,00 mg, croscarmelosa de sodio 3,00 mg, lactosa monohidrato 22,90 mg, hipromelosa 5 cP 3,00 mg, laurilsulfato de sodio 0,50 mg, estearato de magnesio 0,60 mg; y cubierta pelicular: hipromelosa 15 cP 1,50 mg, macrogol 3350 0,50 mg, dióxido de titanio (E171) 0,15mg, óxido de hierro rojo (E172) 0,35 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

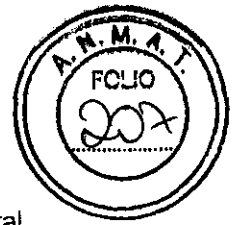
Código ATC: B01AX06

INDICACIONES

- Prevención de accidentes cerebrovasculares (ACV) y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular.
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP).
- Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) recurrente y la embolia pulmonar (EP).

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605HD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 10000

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA



ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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

La activación del factor X para convertirse en factor Xa (FXa) por medio de las vías intrínseca y extrínseca desempeña una función fundamental en la cascada de la coagulación de la sangre. El FXa convierte directamente la protrombina en trombina por medio del complejo protrombinasa y, en última instancia, esta reacción lleva a la formación de coágulos de fibrina y a la activación de plaquetas por la trombina. Una molécula de FXa puede generar más de 1.000 moléculas de trombina debido a la naturaleza de amplificación de la cascada de la coagulación. Además, la tasa de reacción del FXa unido a la protrombinasa aumenta en 300.000 veces, en comparación con la del FXa libre y causa un estallido explosivo de generación de trombina. Los inhibidores selectivos del FXa pueden finalizar el estallido amplificado de generación de trombina. En consecuencia, varias pruebas específicas y no específicas 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

En humanos se observó inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa. El tiempo de protrombina (TP) es afectado por el rivaroxabán de manera dependiente de la dosis, con una correlación estrecha con las concentraciones plasmáticas (el valor de r es igual a 0,98) si se emplea Neoplastina para el análisis. Otros reactivos proporcionarían 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 que reciben rivaroxabán para el tratamiento de TVP y la prevención de TVP recurrente y EP, los percentiles 5/95 del TP (Neoplastina) 2 a 4 horas después de tomar el comprimido recubierto (es decir en el momento del efecto máximo), variaban entre 16 y 33 segundos para 15 mg dos veces al día o 15 a 30 segundos para 20 mg una vez al día, respectivamente. En los pacientes con fibrilación auricular no valvular que reciben rivaroxabán para la prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico, los percentiles 5/95 del TP (Neoplastina) 1 a 4 horas después de tomar el comprimido recubierto (es decir, en el momento de máximo efecto) variaron entre 14 segundos a 40 segundos en los pacientes tratados con 20 mg una vez al día y entre 10 seg a 50 seg en los pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con 15 mg una vez al día.

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

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

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3052 - (B1605EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. 000022 A PROFESIONAL N° 40.440

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA




Prevención del ACV en FA: Eficacia clínica y seguridad:

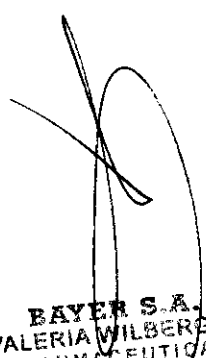
El programa clínico de XARELTO® fue diseñado para demostrar la eficacia de XARELTO® en la prevención de accidentes cerebrovasculares (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular.

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

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

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


BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (51605EHD) Munro
VERÓNICA GASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 12 110


BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

0518

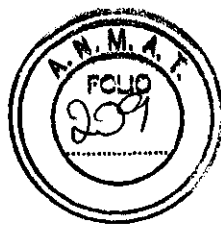



Tabla 1. Resultados de eficacia de fase III ROCKET AF


Población en Estudio	Pacientes con fibrilación auricular no valvular ^{a)}		
Posología	XARELTO® 20 mg, vía oral al día (15 mg, vía oral al día en pacientes con CrC < 50 - 30 mL/min) N=7.061 Tasa de eventos (100 pacientes-año)	Warfarina ajustado a INR de 2.5 (rango terapéutico 2,0 a 3,0) N=7.082 Tasa de eventos (100 pacientes- año)	Índice de riesgo (95% CI) valor de p
Accidente cerebrovascular y embolia sistémica fuera del SNC*	189 (1,70%)	243 (2,15%)	0,79 (0,65-0,95) 0,015
Accidente cerebrovascular, embolia sistémica fuera del SNC y muerte vascular *	346 (3,11%)	410 (3,63%)	0,86 (0,74-0,99) 0,034
Accidente cerebrovascular, embolia sistémica fuera del SNC, muerte vascular, infarto de miocardio*	433 (3,91%)	519 (4,62%)	0,85 (0,74-0,96) 0,010
Accidente cerebrovascular	184 (1,65%)	221 (1,96%)	0,85 (0,70 – 1,03) 0,092
Embolia sistémica fuera del SNC **	5 (0,04%)	22 (0,19%)	0,23 (0,09 – 0,61) 0,003

a) población de seguridad, en tratamiento

* estadísticamente superior

** nominalmente significativo


BAYER S.A.
 Ricardo Gutiérrez 3852 - (B1605END) Monte
VERÓNICA CASARO
 FARMACEUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA PROFESIONAL 17.000.000


BAYER S.A.
VALERIA WÜLFBERGER
 FARMACEUTICA
 APODERADA

1392



Tabla 2. Resultados de seguridad de fase III ROCKET AF

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

a) población de seguridad, en tratamiento

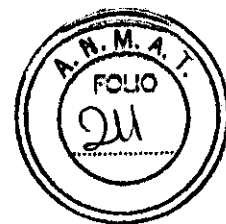
** nominalmente significativo

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 5652 - (B1605EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.122

PLB_Xarelto 15-20 mg_CCDS02 Página 5 de 29

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

0518



Tratamiento de Trombo Embolismo Venoso (TEV): Eficacia Clínica y Seguridad

El estudio clínico de XARELTO® fue diseñado para demostrar la eficacia de XARELTO® en el tratamiento inicial y continuado de TVP aguda y en la prevención de TVP recurrente y EP.

Fueron estudiados más de 4.600 pacientes en los ensayos controlados y aleatorizados de la fase III en los estudios clínicos (Einstein DVT y de Einstein extension).

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

En el estudio “EINSTEIN DVT” fueron estudiados 3.449 pacientes con TVP aguda para el tratamiento de la TVP y la prevención de TVP recurrente y EP. La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses, según juicio clínico del investigador.

Para el tratamiento inicial de 3 semanas de la TVP aguda fueron administrados 15 mg de XARELTO® dos veces al día, continuando con 20 mg de XARELTO® una vez al día.

El régimen de tratamiento comparador consistió en enoxaparina administrada por lo menos 5 días en combinación con el tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) hasta que TP / INR estuviera dentro del rango terapéutico ($\geq 2,0$). El tratamiento se continuó con un AVK, ajustada la dosis para mantener el TP / INR dentro del rango terapéutico de 2,0 a 3,0.

En el Estudio “EINSTEIN EXTENSION” fueron estudiados 1.197 pacientes con TVP o EP para la prevención de TVP recurrente y EP. La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses, según juicio clínico del investigador. XARELTO® 20 mg, una vez al día, fue comparado contra placebo.

Ambos estudios de fase III utilizaron los mismos objetivos de eficacia principales y secundarios predefinidos. El objetivo principal de eficacia fue el TEV sintomático recurrente, que se define como la combinación de TVP recurrente o EP fatal o no fatal. El objetivo secundario de eficacia fue definido como la combinación de TVP recurrente, embolia pulmonar no fatal y mortalidad por todas las causas.

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

En el estudio “EINSTEIN EXTENSION” (ver Tabla 4) XARELTO® fue superior al placebo en los objetivos principales y secundarios de eficacia. Para el objetivo principal de seguridad (eventos hemorrágicos mayores) hubo una tasa de incidencia numéricamente mayor, no significativa en los pacientes, tratados con XARELTO® 20 mg, una vez al día, en comparación con el placebo. El objetivo secundario de seguridad (eventos hemorrágicos mayores o no mayores clínicamente relevantes) presentó tasas más altas en los pacientes tratados con XARELTO® 20 mg, una vez al día, en comparación con el placebo.

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3692 (B:605EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N°

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

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

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

*p:< 0,0001 (no-inferioridad), 0,076 (superioridad)

HR: 0,680 (0,443 – 1,042)

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3662 - (B1905EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 12.110

BAYER S.A.
VALENTÍN WILHELMSSER
FARMACÉUTICA
APODERADA

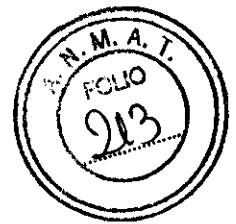


Tabla 4: Resultados de seguridad y eficacia de fase III EINSTEIN EXTENSION

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

* p: < 0,0001 (superioridad)

HR: 0,185 (0,087 – 0,393)

Propiedades farmacocinéticas

Absorción y biodisponibilidad: El rivaroxabán se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (Cmax) de dos a cuatro horas después de tomar el comprimido recubierto.

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

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

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

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

Ricardo Gutiérrez 9652 - (B1695EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13 110

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

0518



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 Vss es de aproximadamente 50 L.

Metabolismo y eliminación: de la dosis administrada de rivaroxabán, aproximadamente 2/3 se eliminan por degradación metabólica, siendo la mitad 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 se metaboliza mediante el CYP 3A4, el CYP 2J2 y mecanismos independientes del CYP. Las principales localizaciones de la biotransformación son la degradación oxidativa del grupo morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida. A partir de investigaciones in vitro, se ha observado que el rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glucoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama).

El rivaroxabán inalterado es el compuesto más importante del plasma humano y no hay presencia de metabolitos circulantes principales o activos. Con una 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 medio fueron aproximadamente 1,5 veces más altos, principalmente debido a la disminución (aparente) de la depuración total y renal (ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN").

Sexo: no hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas entre los pacientes varones y las mujeres (ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN").

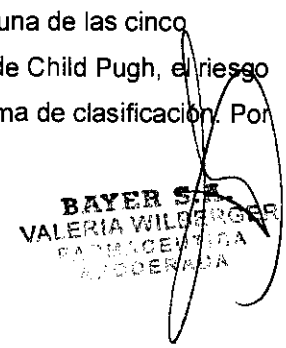
Diferentes categorías de peso: los extremos en el peso corporal (< 50 kg en comparación con > 120 kg) sólo tuvieron un efecto pequeño en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (menos del 25%) (ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN").

Niños y Adolescentes: no se han establecido la seguridad y eficacia para la administración a niños y adolescentes menores de 18 años (ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN").

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

Insuficiencia hepática: se ha estudiado el efecto de la 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

PLB_Xarelto 15-20 mg_CCDS02
Ricardo Gutiérrez 2652 - (B1605EHD) MURIO
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 148
Página 9 de 29





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

XARELTO® está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía conducente a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia.

Los pacientes con cirrosis y con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A) presentaron solo cambios menores en las propiedades farmacocinéticas del rivaroxabán (aumento de 1,2 veces del ABC del rivaroxabán en promedio), lo que es casi comparable a su grupo control sano. No se observó ninguna diferencia de importancia en las propiedades farmacodinámicas entre estos grupos.

En los pacientes con cirrosis y con disfunción 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 se incrementó 2,6 veces. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática severa.

La inhibición de la actividad del factor Xa fue mayor en un factor de 2,6 comparado con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP también aumentó en un factor de 2,1.

El TP, una prueba de coagulación global, evalúa la vía extrínseca, que comprende los factores de la coagulación VII, X, V, II y I, sintetizados en el hígado.

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

No se dispone de datos en cuanto a los pacientes Child Pugh C (ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN", "CONTRAINDICACIONES").

Insuficiencia renal: hubo un aumento de la exposición al rivaroxabán, que se correlacionó de manera inversa con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones de la depuración de creatinina.

En las personas con insuficiencia renal leve (CrC de 80 - 50 mL/min), moderada (CrC < 50 - 30 mL/min) o severa (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 (ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN" y "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO".)

Los aumentos correspondientes de los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados (ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN" y "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO").

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

No hay datos de pacientes con 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 severa y depuración de creatinina de 15-30 mL/min (ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN" y "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO").

1518



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

Datos preclínicos sobre seguridad

La evaluación de los datos de seguridad no clínica del rivaroxabán no muestran riesgos especiales para el ser humano en estudios convencionales y adecuados de farmacología de la seguridad, toxicidad con dosis únicas y repetidas, genotoxicidad, fototoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad para la reproducción. No se observó ninguna toxicidad específica de órganos del rivaroxabán hasta la dosis más alta estudiada.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Prevención de ACV en FA – POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Forma de administración: vía oral

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

Para los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina > CrC < 50 - 30 mL/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

Duración del tratamiento: el tratamiento debe continuar, siempre y cuando persistan los factores de riesgo para accidente cerebro vascular y la embolia sistémica.

Forma y frecuencia de administración: debe tomarse un comprimido recubierto de 20 mg de rivaroxabán una vez al día. Los pacientes con insuficiencia renal moderada (CrC < 30 - 50 mL/min), deben tomar un comprimido recubierto de 15 mg de rivaroxabán 1 vez al día.

Los comprimidos recubiertos de XARELTO® de 20 mg y de XARELTO® 15 mg deben administrarse con los alimentos.

Si la dosis se omite: si se ha olvidado una dosis, el paciente debe tomar XARELTO® inmediatamente y continuar con la toma una vez al día, como se recomienda para el día siguiente.

La dosis no debe ser duplicada en el mismo día para compensar la dosis olvidada.

Dosis diaria máxima: la dosis diaria máxima recomendada es de 20 mg.

Información adicional sobre poblaciones especiales

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

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

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

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

Pacientes con disfunción renal: no se requiere ningún ajuste de la dosis si XARELTO® se administra en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina CrC > 30 - 50 mL/min). Para los pacientes con disfunción renal moderada (CrC < 50 - 30 mL/min) la dosis

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1606EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N.º 13.412

BAYER S.A.
VALERIA WILMANN
FARMACEUTICA
APODERADA

recomendada es de 15 mg una vez al día.

Datos clínicos limitados obtenidos en pacientes con insuficiencia renal severa ($\text{CrC} < 30 - 15$ mL/min) indican que los niveles plasmáticos de rivaroxabán se incrementan significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto XARELTO® debe utilizarse con precaución en los mismos.

El uso de XARELTO® no se recomienda en pacientes con $\text{CrC} < 15$ mL/min (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO", "Propiedades Farmacocinéticas").

Cambio de un antagonista de la vitamina K (AVK) a XARELTO®: El tratamiento con AVK debe interrumpirse y la terapia de XARELTO® debe iniciarse cuando el INR es $\leq 3,0$.

Cuando los pacientes cambien de AVK a XARELTO®, los valores de INR se elevarán falsamente después de la ingesta de XARELTO®. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de XARELTO®, y por lo tanto no debe utilizarse (ver "INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN").

Cambio de XARELTO® a un antagonistas de la vitamina K (AVK): existe la posibilidad de la anticoagulación inadecuada durante la transición de XARELTO® a AVK. Debe garantizarse anticoagulación adecuada continua durante toda transición a un anticoagulante alternativo. Debe advertirse que XARELTO® puede contribuir a un INR elevado.

En los pacientes que cambian de XARELTO® a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea $\geq 2,0$. Durante los dos primeros días del periodo de cambio, deben emplearse dosis estándar de AVK, seguidas por dosis de AVK orientadas por la determinación del INR. Mientras que los pacientes están con XARELTO® y AVK, el INR no se debe determinar antes de 24 h (después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de XARELTO®. Después de discontinuar XARELTO®, la determinación del INR puede hacerse de manera fiable 24 h después de la última dosis (ver "INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN" y " POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN").

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

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

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605E4D) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CD-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 12.222

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA



Niños y adolescentes (desde el nacimiento hasta los 16 ó 18 años, dependiendo de la legislación local): no se han establecido la seguridad y la eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

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

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

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

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

Tratamiento de TEV - Posología y forma de administración

Forma de administración: vía oral

Dosis habitual recomendada: la dosis recomendada para el tratamiento inicial de TVP es de un comprimido recubierto de XARELTO® 15 mg dos veces al día durante las primeras 3 semanas, seguidos de un comprimido recubierto de XARELTO® 20 mg una vez al día para el tratamiento continuo y la prevención de TVP recurrente y EP.

Duración del tratamiento: el tratamiento debe continuar, siempre y cuando persista de riesgo para TEV (ver "Eficacia clínica y Seguridad").

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

Los comprimidos recubiertos de XARELTO® 15 mg y XARELTO® 20 mg deben administrarse con alimentos.

Si la dosis se omite: es esencial cumplir con la pauta posológica indicada.

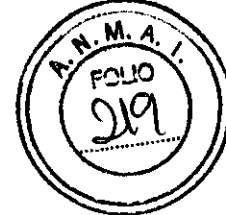
Si la dosis se omite durante la etapa de tratamiento de 15 mg dos veces al día, el paciente debe tomar XARELTO® inmediatamente para asegurar la administración de 30 mg de XARELTO® diarios. En este caso deben ser administrados inmediatamente dos comprimidos recubiertos de XARELTO® de 15 mg. El paciente deberá continuar con la dosis habitual de 15 mg dos veces al día tal como se recomienda para los días sucesivos.

Si la dosis se omite durante la etapa de tratamiento de 20 mg, una vez al día, el paciente debe tomar XARELTO® inmediatamente para asegurar la administración de 20 mg de XARELTO® diarios. El paciente deberá continuar con la dosis habitual de 20 mg una vez al día tal como se recomienda para los días sucesivos.

Dosis diaria máxima: la dosis diaria máxima recomendada es de 30 mg durante las primeras tres semanas de tratamiento. En la etapa de tratamiento siguiente la dosis diaria recomendada es de 20 mg.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática: XARELTO® está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática basada con coagulopatía que lleva a un riesgo clínicamente relevante de



hemorragia.

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

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


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

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

Datos clínicos limitados obtenidos en pacientes con insuficiencia renal grave (CrC < 30 - 15 mL/min) indican que los niveles plasmáticos de rivaroxabán se incrementan significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto XARELTO® debe utilizarse con precaución en los mismos.

No se recomienda el uso de XARELTO® en pacientes con CrC < 15 mL/min (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO" y "Propiedades Farmacocinéticas").

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


BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1606END) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13 110


BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA



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

Cambio de XARELTO[®] a antagonistas de la vitamina K (AVK): Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de XARELTO[®] a AVK. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que XARELTO[®] puede contribuir a un INR elevado.

En los pacientes que cambian de XARELTO[®] a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea ≥ 2.0 . Durante los dos primeros días del periodo de cambio, deben emplearse dosis estándar de AVK, seguidas por dosis de AVK orientadas por la determinación del INR. Mientras que los pacientes están con XARELTO[®] y AVK, el INR no se debe determinar antes de 24 h (después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de XARELTO[®]). Después de discontinuar XARELTO[®], la determinación del INR puede hacerse de manera fiable 24 h después de la última dosis (ver "INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN" y "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN").

Cambio de anticoagulantes parenterales a XARELTO[®]: para los pacientes que actualmente reciben un anticoagulante parenteral, empezar con XARELTO[®] 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (p.ej., HBPM) o en el momento de la interrupción de la administración continua de un fármaco parenteral (p.ej., heparina no fraccionada por vía intravenosa).

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

Niños y adolescentes (desde el nacimiento hasta los 16 ó 18 años, dependiendo de la legislación local): no se ha establecido la seguridad y la eficacia para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años.

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

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

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

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

CONTRAINDICACIONES

XARELTO[®] está contraindicado en los pacientes:

- con hipersensibilidad al rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido recubierto (ver "COMPOSICIÓN");

PLB_ Xarelto 15-20 mg_ CCDS02
 BAYER S.A.
 Acuerdo Sanitario 3642 (B1605EHD) Munro
 VERÓNICA CASARO
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 Colección Profesional N° 13.110
 Página 15 de 29

BAYER S.A.
 VALERIA WILBENGER
 FARMACÉUTICA
 APODERADA

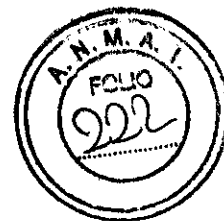
0518



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

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (81605EMD) Muncie
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 12 445

BAYER S.A.
VALERIA WISBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA



ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Los pacientes con válvulas protésicas

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

Medicación concomitante

El rivaroxabán no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del HIV (p. ej., ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de CYP 3A4 y P-gp. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (2,6 veces en promedio) que puede ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia (ver "INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN").

Sin embargo, antimicótico azólico fluconazol, inhibidor moderado de CYP3A4, tiene menos efecto sobre la exposición a rivaroxabán y puede ser co-administrado (ver "INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN").

Tratamiento de TEV: Insuficiencia renal

El rivaroxabán se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30 - 50 mL/min) que reciben comedición que ocasiona concentraciones plasmáticas aumentadas de rivaroxabán (ver "INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN").

Insuficiencia renal

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

Debido a datos clínicos limitados, XARELTO® debe usarse con precaución en pacientes con CrC < 15 - 30 mL/min.

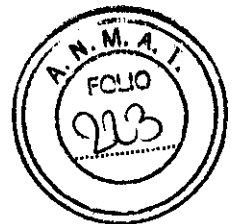
No se dispone de datos clínicos disponibles de pacientes con insuficiencia renal severa (CrC < 15 mL/min). Por tanto, no se recomienda el uso de XARELTO® en estos pacientes. (Ver "POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN", "Propiedades farmacocinéticas" y "Propiedades farmacodinámicas").

Los pacientes con insuficiencia renal severa o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del HIV se han de monitorear cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento.

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3052 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13 110

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

0312



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,
- anomalías vasculares intracerebrales o intrarraquídeas,
- cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica,
- Bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar.

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

Para los pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa se puede considerar un tratamiento profiláctico adecuado (ver "*INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN*").

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

Cirugía e intervenciones

Si fuera necesario un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, XARELTO[®] debe suspenderse por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y en base a la valoración clínica del médico.

Si el procedimiento no puede retrasarse, deberá evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención.

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

Mujeres en edad fértil

El rivaroxabán deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas eficaces.

Prolongación del intervalo QTc.

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

Información sobre los excipientes

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

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1606END) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 118 de 29

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Interacciones farmacocinéticas

El rivaroxabán se depura principalmente por metabolismo hepático, mediado por el citocromo P450 (CYP 3A4, CYP 2J2), y por excreción renal del fármaco no modificado, en que intervienen los sistemas transportadores de P-glicoproteína (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (Bcrp).

Inhibición del CYP

El rivaroxabán no inhibe el CYP 3A4 ni a otra isoforma mayor del CYP.

Inducción del CYP

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

Efectos sobre el rivaroxabán

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

La administración concomitante del XARELTO® con el *ketoconazol*, un antimicótico azólico, (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la P-gp, produjo un aumento de 2,6 veces del ABC media del rivaroxabán, en estado de equilibrio, y un aumento 1,7 veces de la C_{max} media del rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.

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

Por lo tanto, el rivaroxabán no está recomendado en los pacientes que reciben tratamiento concomitante, por vía sistémica con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH (*ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO"*).

La *claritromicina* (500 mg dos veces al día), considerada como inhibidora potente del CYP 3A4 e inhibidora moderada de la P-gp, ocasionó un aumento 1,5 veces del ABC media de rivaroxabán y un aumento 1,4 veces de la C_{max} . Este aumento, próximo a la magnitud de la variabilidad normal de ABC y C_{max} , se considera no relevante clínicamente.

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

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

La co-administración de XARELTO® con inductores fuertes del CYP 3A4 y P gp como ser la rifampicina produjo una disminución aproximada del 50% en el ABC medio del rivaroxabán, con disminuciones simultáneas de sus efectos farmacodinámicos.



El uso concomitante de XARELTO® con otros inductores fuertes del CYP3A4 (p.ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) también puede dar lugar a una concentración plasmática disminuida de rivaroxabán.

El uso concomitante del rivaroxabán con otros *inductores potentes del CYP 3A4* (p.ej., *fenitoína, carbamazepina, fenobarbitona o hipérico*) también puede dar lugar a una disminución de la concentración plasmática del rivaroxabán. Los inductores potentes del CYP3A4 deben ser co-administrados con precaución.

Interacciones farmacodinámicas

Después de la administración combinada de *enoxaparina* (dosis única de 40 mg) con XARELTO® (dosis única de 10 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas del rivaroxabán (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO").

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

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

El cambio de los pacientes de warfarina (INR 2,0 a 3,0) a XARELTO® (20 mg) o de XARELTO (20 mg) a warfarina (INR 2,0 a 3,0) aumentó más que aditivamente el tiempo de protrombina / INR (Neoplastina) (se pueden observar valores individuales de INR de hasta 12), mientras que fueron aditivos los efectos sobre TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena.

Si se desea analizar los efectos farmacodinámicos de XARELTO® durante el período de conversión, se puede utilizar la actividad anti-factor Xa, el PICT y el HepTest® debido a que estas pruebas no fueron afectadas por la warfarina. Desde el día 4 en adelante, después de suspender la warfarina, todas las pruebas (incluido el TP, TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y PET) reflejan sólo el efecto de XARELTO® (ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN").

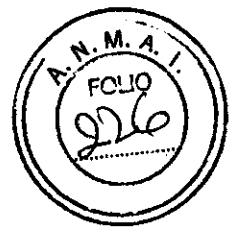
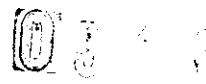
Si se desea analizar los efectos farmacodinámicos de la warfarina durante el periodo de conversión, puede utilizarse la determinación del INR a la C_{minima} de rivaroxabán (24 horas después de la toma previa de rivaroxabán), pues esta prueba es mínimamente afectada por rivaroxabán en este intervalo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

Alimentos y productos lácteos

El XARELTO® 15 mg y el XARELTO® 20 mg deben tomarse con alimentos (ver "Propiedades farmacocinéticas").

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Monte
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA 20 de 29
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 10 111

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
AFODERADA



Interacciones con parámetros de laboratorio

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

Embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción

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

Embarazo

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

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

Lactancia

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

En las ratas, el rivaroxabán se secreta por la leche materna.

Por lo tanto, el rivaroxabán sólo puede administrarse después de interrumpir la lactancia materna (ver "CONTRAINDICACIONES" y "Datos preclínicos sobre seguridad").

Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas

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

Empleo en niños hasta los 18 años: ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN".

Empleo en pacientes de Edad Avanzada / Sexo del paciente: ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN".

Empleo en pacientes con Categorías de Pesos Diferentes: ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN- PESO CORPORAL".

Empleo en pacientes con Insuficiencia Hepática: ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN" y "Propiedades farmacocinéticas".

Empleo en pacientes con Insuficiencia Renal: ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN" y "Propiedades farmacocinéticas".

Diferencias Interétnicas: ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN" y "Propiedades farmacocinéticas".

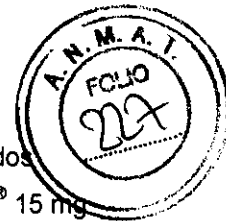
REACCIONES ADVERSAS

Se ha evaluado la seguridad del XARELTO® en cuatro estudios de fase III, con 6.097 pacientes sometidos a XARELTO® 10 mg durante una cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores (reemplazo total

PLB_Xarelto 15-20 mg_CCDS02
BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (81605FND) Montevideo
VERÓNICA CASARÓ
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.110

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

0518



de la cadera o reemplazo total de la rodilla), tratados durante un periodo de hasta 39 días y en dos ensayos clínicos de fase III de tratamiento de TEV con 2.194 pacientes expuestos a XARELTO® 15 mg dos veces al día durante 3 semanas seguido de 20 mg una vez al día, o expuestos a XARELTO® 20 mg una vez al día, tratados hasta 21 meses.

Además se proporcionaron datos de seguridad de pacientes con fibrilación auricular no valvular procedentes de dos ensayos clínicos de fase III con 7.750 pacientes tratados con al menos una dosis de XARELTO®.

Debido al modo de acción farmacológica, XARELTO® puede asociarse a un aumento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta, de cualquier tejido y órgano, que puede producir anemia post-hemorrágica. El riesgo de hemorragia puede ser mayor en determinados grupos de pacientes, p.ej. pacientes con hipertensión arterial severa no controlada y / o en tratamiento concomitante con fármacos que afecten a la hemostasia (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO").

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

Pueden presentarse complicaciones hemorrágicas como debilidad, palidez, mareos, cefalea o hinchazón inexplicada, disnea, y shock inexplicable. En algunos casos como consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de la isquemia cardiaca, como ser dolor torácico o angina de pecho.

Como consecuencia de sangrado severo se ha informado con XARELTO® complicaciones secundarias como ser el síndrome compartimental e insuficiencia renal debido a la hipoperfusión.

Por lo tanto, al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado, deberá plantearse la posibilidad de una hemorragia. Las frecuencias de las reacciones adversas comunicadas con XARELTO® se resumen en la tabla a continuación. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ($\geq 1 / 10$), frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$), poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1 / 100$), raras ($\geq 1 / 10.000$ y $< 1 / 1.000$).

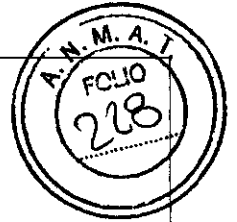
Tabla 5. Todas las reacciones adversas emergentes del tratamiento, reportadas en pacientes en estudios de fase III (RECORD 1-4 combinados, Einstein-DVT, Einstein Extension, ROCKET, J-ROCKET).

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

PLB_Xarelto 15-20 mg_CCDS02

Ricardo Gutierrez 2652 - (01665540)22/06/20
VERÓNICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 12.110

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA



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

BAYER S.A.

Ricardo Gutiérrez 3852 - (B1605EHD) Munro

PLB_Xarelto 15-20 mg_CCDS02 VERÓNICA CASARO 23 de 29

FARMACEÚTICA

CO-DIRECTORA TÉCNICA

MATRICULA PROFESIONAL N° 13.110

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEÚTICA
APODERADA



- ^A observado luego de las cirugías ortopédicas mayores
^B observado en TEV como muy frecuente en mujeres <55 años

Los términos RAM se basan en la versión 13.0 MedDRA

En otros estudios clínicos con XARELTO[®], se notificaron casos de pseudoaneurisma vascular luego de la intervención percutánea.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555

Se han reportado casos raros de sobredosis de hasta 600 mg sin complicaciones hemorrágicas u otras reacciones adversas. Debido a la absorción limitada, es de esperar un efecto techo sin incremento adicional en la exposición plasmática promedio a dosis supraterapéuticas de 50 mg o superiores. No hay disponible ningún antídoto específico que antagonice el efecto farmacodinámico de rivaroxabán. Puede considerarse el uso de carbón activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por XARELTO[®].

Debido a la elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que el rivaroxabán sea dializable. Si se presentara una complicación hemorrágica en un paciente que recibe rivaroxabán, la próxima administración debe retrasarse o el tratamiento debe suspenderse.

El rivaroxabán tiene una semivida de aproximadamente 5 a 13 horas (ver "Propiedades farmacocinéticas"). Se debe considerar la gravedad y localización de la hemorragia para el manejo de la situación.

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

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

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

Sin embargo, actualmente hay una experiencia clínica muy limitada con el uso de estos productos en las personas que reciben XARELTO[®].

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

No hay experiencia con agentes antifibrinolíticos (ácido tranexámico, ácido aminocaproico) en individuos que reciben XARELTO[®].

No hay ni justificación científica para el beneficio ni experiencia con los hemostáticos sistémicos (p.ej., desmopresina, aprotinina) en las personas que reciben XARELTO[®].

0578



INCOMPATIBILIDADES:

No conocidas a la fecha.

PRESENTACIÓN

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

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

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

Conservar los comprimidos recubiertos en el envase original.

Consérvese a temperatura no mayor a 30 °C.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por: Bayer Schering Pharma AG, Leverkusen – Alemania.

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

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No. 54896

Venta bajo receta.

Versión: CCDS 02

Revisión fecha:


BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MÉDICA PROFESIONAL N° 13 112


BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

0518



PROYECTO DE RÓTULO

Xarelto® 15 mg
Rivaroxabán
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Alemana

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio activo: rivaroxabán 15 mg

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

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

Vía de administración: oral

PRESENTACIÓN

XARELTO®: 14 y 28 comprimidos recubiertos.

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

Consérvese a 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.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No. 54896

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

BAYER S.A.
VALERIA SILBERGER
FARMACÉUTICA
APOYADA



PROYECTO DE RÓTULO

Xarelto® 20 mg
Rivaroxabán
 Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Alemana

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio activo: rivaroxabán 20 mg

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

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

Vía de administración: oral

PRESENTACIÓN

XARELTO®: 14 y 28 comprimidos recubiertos.

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

Consérvese a 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.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No. 54896

BAYER S.A.
 Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERÓNICA CASANO
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA PROFESIONAL 100000

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
 FARMACÉUTICA
 APODERADA