



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

DISPOSICIÓN N°

**0240**

**BUENOS AIRES, 11 ENE 2013**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020788-12-3 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 15 mg – 20 mg, aprobada por Certificado N° 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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

9



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

DISPOSICIÓN Nº **0240**

Que a fojas 192 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 15 mg - 20 mg, aprobada por Certificado N° 54.896 y Disposición N° 0396/09, propiedad de la firma BAYER S.A., cuyos textos constan de fojas 101 a 190.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0396/09 los prospectos autorizados por las fojas 101 a 130, 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 Nº **0240**

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

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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-020788-12-3

DISPOSICIÓN Nº

js

**0240**

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



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

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **0240**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 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 15 mg – 20 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 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° 0518/12.-	Prospectos de fs. 101 a 190, corresponde desglosar de fs. 101 a 130.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BAYER S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 54.896



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

en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....**11 ENE 2013**.....del mes  
de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-020788-12-3

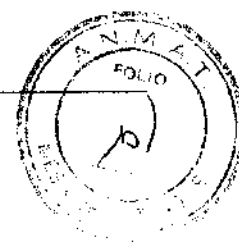
DISPOSICIÓN Nº

js

**0240**

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

0247



**Xarelto® 15 mg / Xarelto® 20 mg**

**Rivaroxabán 15 mg – 20 mg**

**Comprimidos recubiertos**

Industria Alemana

Venta bajo receta

Industria Alemana

**COMPOSICIÓN**

**XARELTO® 15 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio activo: rivaroxabán 15 mg.

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

**XARELTO® 20 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio activo: rivaroxabán 20 mg

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

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

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

Código ATC: B01AX06

**INDICACIONES**

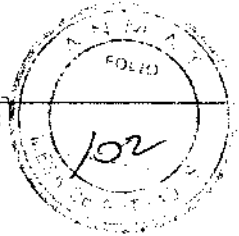
XARELTO® está indicado para la prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

XARELTO® está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP), y para la prevención de la TVP y el EP recurrentes.

**WAYER S.A.**  
VIA 1012 - (ROSENDO) Munro  
VELAZQUEZ CASARO  
FARMACIUTICA  
COMERCIAL TECNICA  
C.I.P. PROFESIONAL Nº 13.110  
Página 1 de 30

*[Handwritten signatures and marks]*

0240



## 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*

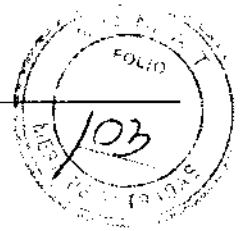
En humanos se observó inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa. El tiempo de protrombina (TP) es afectado por el rivaroxabán de manera dependiente de la dosis, con una correlación estrecha con las concentraciones plasmáticas (el valor de  $r$  es igual a 0,98) si se emplea Neoplastina 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 EP 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 17 y 32 segundos para 15 mg dos veces al día o 15 a 30 segundos para 20 mg una vez al día, respectivamente.

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

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

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




Prevención del ACV en FA: eficacia clínica y seguridad

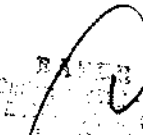
El programa clínico de XARELTO® fue diseñado para demostrar la eficacia de XARELTO® en la prevención de accidentes cerebrovasculares (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular.

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 (ver Tabla 2).

  
PABLO F. S.  
Ricardo Chiriqui (Ricardo) Munro  
SILVIA TABERAZO  
FARMACÉUTICA

  
RICARDO CHIRIQUI (RICARDO) MUNRO  
VELOCIDAD CONTACTO  
COLLEGE OF PHARMACY  
MONTREAL PROFESSIONAL INC. 12 111



0240

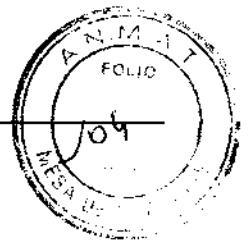


Tabla 1. Resultados de eficacia de fase III ROCKET AF

Población en Estudio	Pacientes con fibrilación auricular no valvular <sup>a)</sup>		
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  
\*\* nominalmente significativo



Tabla 2. Resultados de seguridad de fase III ROCKET AF

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

a) población de seguridad, en tratamiento

\*\* nominalmente significativo

BAYER S.A.

0241



Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda (TVP) y Embolia Pulmonar (EP): 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 y EP agudos y la prevención de TVP y EP recurrentes. Fueron estudiados más de 9.400 pacientes en tres ensayos clínicos controlados y aleatorizados de la fase III (Einstein DVT, Einstein PE y de Einstein extension) y además se hizo un análisis predefinido de los estudios combinados Einstein TVP y Einstein EP (ver Tabla 3). La duración total del tratamiento combinado de todos los estudios fue de hasta 21 meses.

En el estudio "EINSTEIN DVT" fueron estudiados 3.449 pacientes con TVP aguda para el tratamiento de la TVP y la prevención de TEV recurrente (definido como TVP y EP). La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses, según juicio clínico del investigador. Para el tratamiento inicial de 3 semanas de la TVP aguda fueron administrados 15 mg de XARELTO® dos veces al día, continuando con 20 mg de XARELTO® una vez al día.

En EINSTEIN PE se estudiaron 4.832 pacientes con EP agudo para el tratamiento del EP y la prevención de TEV recurrente (definido como TVP o EP). La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses según el criterio clínico del investigador. Para el tratamiento inicial del EP agudo, se administraron 15 mg de rivaroxabán dos veces al día durante tres semanas. Esto fue seguido de 20 mg de rivaroxabán una vez al día.

Tanto en el estudio EINSTEIN DVT como en el Einstein PE, el régimen de tratamiento comparador consistió en enoxaparina administrada por lo menos 5 días, en combinación con el tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) hasta que TP / INR estuviera dentro del rango terapéutico ( $\geq 2,0$ ). El tratamiento se continuó con un antagonista de la vitamina K en dosis ajustadas para mantener los valores de TP / INR dentro del intervalo terapéutico terapéutico de 2,0 a 3,0.

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

Los tres estudios EINSTEIN de fase III utilizaron los mismos objetivos de eficacia principales y secundarios predefinidos. El objetivo principal de eficacia fue el TEV sintomático recurrente, que se define como la combinación de TVP recurrente o EP fatal o no fatal.

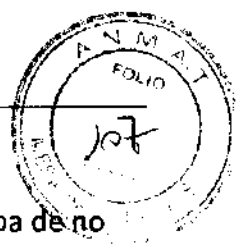
En el estudio "EINSTEIN DVT" (ver Tabla 3) XARELTO® demostró ser no inferior a enoxaparina/AVK para el objetivo principal. El beneficio clínico neto (BCN) preespecificado (objetivo principal de eficacia, más eventos hemorrágicos mayores) se presentó con un HR de 0,67 (95% IC = 0,47 - 0,95), valor nominal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

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten mark]*

*[Handwritten signature]*  
Ricardo...  
CO...  
MATE...

0277



En el estudio EINSTEIN PE (ver Tabla 4) se demostró que XARELTO® no era inferior a enoxaparina/AVK para el criterio primario de evaluación de eficacia ( $p = 0,0026$  (prueba de no inferioridad); índice de riesgo: 1,12 (0,75 - 1,68)).

El BCN preespecificado (objetivo de eficacia más eventos hemorrágicos mayores) se reportó con un HR de 0.85 (CI del 95% = 0.63-1.14), valor nominal de  $p = 0.275$ .

Se realizó un análisis predefinido combinado de los resultados de los estudios EINSTEIN DVT y PE (ver la Tabla 5).

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

*[Handwritten signature]*  
S.A.  
FOLIO 107 (107/05/12) Munto  
VELEZ COLARO  
COORDINADORA TECNICA  
MATRICULA PROFESIONAL 57 12 422

*[Handwritten signature]*  
S.A.  
Ricarda G. V. (107/05/12) Munto  
VELEZ COLARO  
COORDINADORA TECNICA  
MATRICULA PROFESIONAL 57 12 422

*[Handwritten signature]*



0240

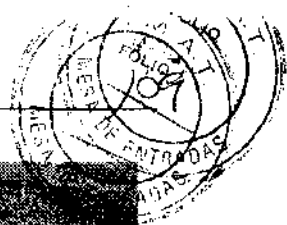


Tabla 4. Resultados de eficacia y seguridad del estudio Fase III en el grupo A

Evento	Definición	Grupos	Grupos
Populacional del estudio	Definición de embolia pulmonar		
Patología y duración del tratamiento	15 mg de doxapam durante 5 días de 20 mg de doxapam durante 5 días		
TEV automático recurrente			
EP automático recurrente			
TEV automático			
EP y TEV automáticos			
EP fatal o EP no fatal no controlado por EP			
Eventos adversos graves			
IC <sub>95%</sub> (no inferioridad)			
HR: 0.52 (0.75-3.58)			

*SF*  
**PRATER S.R.L.**  
 Calle Comercio 1000 (Calle Comercio) Muro  
 05000, LIMA PERU  
 TEL: 011 4711111

*[Signature]*  
**PRATER S.A.**  
 Ricardo Gutiérrez 200 (Calle Comercio) Muro  
 VERONICA GONZALEZ  
 05000, LIMA PERU  
 TEL: 011 4711111

*[Signature]*









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%.

**Distribución:** en los seres humanos, la unión a las proteínas plasmáticas es alta, de aproximadamente el 92 al 95%, y la albúmina sérica es el principal componente de unión. El volumen de distribución es moderado, el  $V_{ss}$  es de aproximadamente 50 L.

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

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

El rivaroxabán inalterado es el compuesto más importante del plasma humano y no hay presencia de metabolitos circulantes principales o activos. Con una 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 una vida media terminal de 11 a 13 horas en personas de edad avanzada.

**Pacientes geriátricos:** los pacientes de edad avanzada presentaron concentraciones plasmáticas más altas que los pacientes más jóvenes, y los valores del ABC medio fueron aproximadamente 1,5 veces más altos, principalmente debido a la disminución (aparente) de la 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 étnicas:** no se observaron diferencias étnicas clínicamente relevantes entre los pacientes de raza blanca, afro-americana, latina, japonesa o china, en cuanto a las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas (ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN").



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


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


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

En los pacientes con cirrosis y con insuficiencia hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el ABC promedio del rivaroxabán estaba aumentado significativamente en 2,3 veces, en comparación con los voluntarios sanos, debido a una 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.

  
 BAYER S.A.  
 Oficina de Asesoría Jurídica  
 Calle 100 No. 100-100, Lima  
 Perú

  
 BAYER S.A.  
 Ricardo P. ...  
 VENTURA ...  
 CO-ORDINADOR ...  
 MATRÍCULA ...



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

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

**Insuficiencia renal:** hubo un aumento de la exposición al rivaroxabán, que se correlacionó de manera inversa con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones de la depuración de creatinina. En las personas con insuficiencia renal leve (CrC de  $\leq 80 - 50$  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 insuficiencia renal severa y depuración de creatinina de  $< 15 - 30$  mL/min (ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN" y "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO").

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

### **Datos 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.

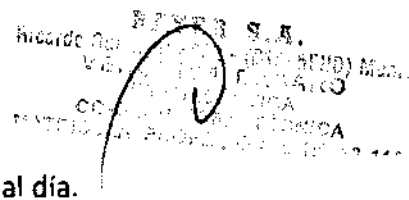
No se observó ninguna toxicidad específica de órganos del rivaroxabán hasta la dosis más alta estudiada.

## **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 (depuración 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.

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

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

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

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

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

**Información adicional sobre poblaciones especiales**

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

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

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

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

**Pacientes con insuficiencia renal:** no se requiere ningún ajuste de la dosis si XARELTO® se administra en los pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina CrC ≤ 80 - 50 mL/min). Para los pacientes con insuficiencia renal moderada (CrC < 50 - 30 mL/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

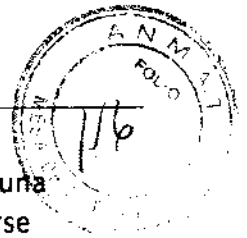
Datos clínicos limitados obtenidos en pacientes con insuficiencia renal severa (CrC < 30 - 15 mL/min) indican que los niveles plasmáticos de rivaroxabán se incrementan significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto XARELTO® debe utilizarse con precaución en los mismos.

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

**Cambia de un antagonista de la vitamina K (AVK) a XARELTO®:** el tratamiento con AVK debe interrumpirse y la terapia de XARELTO® debe iniciarse cuando el INR es ≤ 3,0.

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

Handwritten signatures and stamps at the bottom left of the page.



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

En los pacientes que cambian de XARELTO® a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea  $\geq 2,0$ . 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).

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

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

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

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

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

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

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

### **Tratamiento de TEV y EP - Posología y forma de administración**

**Forma de administración:** vía oral

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

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

0240



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

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

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

### **Información adicional sobre poblaciones especiales**

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

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

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

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

**Pacientes con insuficiencia renal:** no se requiere ningún ajuste de la dosis si XARELTO® se administra en los pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina CrC  $\leq$  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.

Cuando los pacientes cambien AVK a XARELTO®, los valores de INR se elevarán falsamente



después de la ingesta de XARELTO<sup>®</sup>. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de XARELTO<sup>®</sup>, y por lo tanto no debe utilizarse (ver "*INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN*").

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

En los pacientes que cambian de XARELTO<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>). Después de discontinuar XARELTO<sup>®</sup>, 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 "*POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN*").

Cambio de anticoagulantes parenterales a XARELTO<sup>®</sup>: para los pacientes que actualmente reciben un anticoagulante parenteral, empezar con XARELTO<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> a anticoagulantes parenterales: suspender XARELTO<sup>®</sup> y administrar la primera dosis del anticoagulante parenteral, cuando hubiera correspondido la próxima dosis de XARELTO<sup>®</sup>.

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

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

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

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

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

## CONTRAINDICACIONES

XARELTO<sup>®</sup> está contraindicado en los pacientes:

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

REYER S.A.  
 Calle 100 N. 1000 - Lima 10, Perú  
 Teléfono: +51 1 422 2222  
 Fax: +51 1 422 2223  
 E-mail: info@reyer.com.pe

REYER S.A.  
 Ricardo Ojeda Velasco - (Médico) Médico  
 VERONICA GUSANO  
 FARMACÉUTICA  
 COORDINADORA  
 PROFESIONAL

1273



- 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 de XARELTO® en mujeres embarazadas. Los datos en animales demuestran que el rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, el uso de XARELTO® está contraindicado durante el embarazo (ver "Embarazo y lactancia" y "Datos preclínicos sobre seguridad");
- no se ha establecido la seguridad y eficacia de XARELTO® en madres lactantes. Los datos en animales indican que rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, XARELTO® sólo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna (ver "Embarazo y lactancia" y "Datos preclínicos sobre seguridad").

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

#### **Los pacientes con válvulas protésicas**

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

#### **Medicación concomitante**

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

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

#### **Tratamiento de TVP y EP: insuficiencia renal**

XARELTO® se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (CrC < 30-50 mL/min) que reciben medicación concomitante que ocasiona concentraciones plasmáticas aumentadas de rivaroxabán (ver "INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN").

#### **Tratamiento del ACV en FA, TVP y EP: insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal severa (CrC < 30 mL/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (1.6 veces en promedio) y ocasionar un

*[Handwritten signature]*  
Ricardo G. ...  
MATRICULA PROFESIONAL ...

**BUYER S.A.**  
Ricardo G. ...  
VERONICA ...  
Página 19 de 30  
CO-ORDINADOR TECNICA  
MATRICULA PROFESIONAL ...



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.

### **Riesgo de hemorragia**

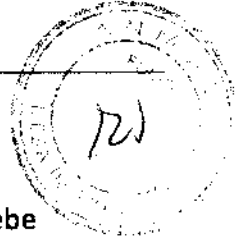
XARELTO®, al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un aumento del riesgo de hemorragia, p.ej.:

- 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 con en base la valoración clínica del médico.

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

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

### ***Mujeres en edad fértil***

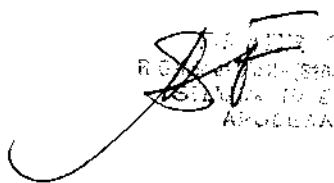
XARELTO® deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas eficaces.

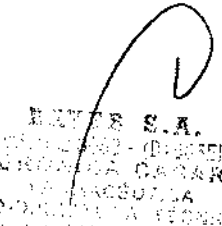
### ***Prolongación del intervalo QTc***

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

### ***Información sobre los excipientes***

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

  
 R. G. GONZALEZ  
 R. G. GONZALEZ (S. G. G.) Munro  
 ASISTENTE FARMACIA  
 APODERADA

  
 RUYER S.A.  
 Avenida Prolongación 1002 - (DISTRITO) Munro  
 VERONICA GARCIA  
 FARMACIA  
 COORDINADORA FARMACIA  
 PATRONOS PROPIETARIOS S. R. L.



## 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



### **Alimentos y productos lácteos**

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

### **Interacciones con parámetros de laboratorio**

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

### **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

### Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

Los signos, síntomas y gravedad (incluyendo desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la magnitud de la hemorragia y / o anemia (ver "SOBREDOSIFICACIÓN"). Pueden presentarse complicaciones hemorrágicas como debilidad, palidez, mareos, cefalea o hinchazón inexplicada, disnea, y shock inexplicable. En algunos casos como consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de la isquemia cardíaca, como ser dolor torácico o angina de pecho. Como consecuencia de sangrado severo se ha informado con XARELTO® complicaciones secundarias como ser el síndrome compartimental e insuficiencia renal debido a la hipoperfusión.

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

### Resumen tabulado de reacciones adversas

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

muy frecuentes ( $\geq 1 / 10$ );

frecuentes ( $\geq 1 / 100$  a  $< 1 / 10$ );

poco frecuentes ( $\geq 1 / 1.000$  a  $< 1 / 100$ );

**PIPER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez (8) 2220 1000  
VENECIA, PARAGUAY  
FARMACIA  
COORDINADOR TÉCNICO  
MATRÍCULA PROFESIONAL 10 000



raras ( $\geq 1 / 10.000$  y  $< 1 / 1.000$ ).

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

ÓRGANO o SISTEMA (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
<b>TRASTORNOS DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO</b>	Anemia (incl. parámetros de laboratorio respectivos)	Trombocitosis (incl. aumento del recuento de plaquetas)	
<b>TRASTORNOS CARDIACOS</b>		Taquicardia	
<b>TRASTORNOS OCULARES</b>	Hemorragia ocular (incl. hemorragia de la conjuntiva)		
<b>TRASTORNOS GASTROINTESTINALES</b>	Sangrado gingival Hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal) Dispepsia  Dolor abdominal y gastrointestinal  Náuseas  Estreñimiento <sup>A</sup>  Diarrea  Vómitos <sup>A</sup>	Sequedad de la boca	
<b>TRASTORNOS GENERALES Y</b>	Fiebre <sup>A</sup>	Sensación de	Edema localizado <sup>A</sup>

SATTRE S.A.  
 Ricardo Gutiérrez (2008-2012) (COND) Mundo  
 VERÓNICA GONZÁLEZ  
 ALBA GONZÁLEZ  
 CO-ORDINADORA TÉCNICA  
 MATERIA PROFESIONAL







<b>TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS</b>	Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia) <sup>B</sup>  Insuficiencia renal (incl. aumento de la creatinina en la sangre, aumento de la urea en la sangre) A		
<b>TRASTORNOS DE LA VIA RESPIRATORIA</b>	Epistaxis  Hemoptisis		
<b>TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO</b>	Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado)  Exantema  Equimosis  Hemorragia cutánea y subcutánea	Urticaria	
<b>TRASTORNOS VASCULARES</b>	Hipotensión  Hematoma		

<sup>A</sup> observado luego de las cirugías ortopédicas mayores de las extremidades inferiores

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

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

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

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

**EFER S.A.**  
Ricardo Sánchez 1007 - (Paseo) Montro  
**VERÓNICA CASARO**  
BARRIO GUAYANA  
C.O.B.I. - C.O.M. TÉCNICA  
MÉDICOS PROFESIONALES Nº 17.400  
Página 28 de 30

0240



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 supratrapéuticas de 50 mg o superiores.

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

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

#### *Tratamiento de hemorragias*

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

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

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

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

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.

