



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Disposición**

**Número:** DI-2018-404-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 18 de Enero de 2018

**Referencia:** 1-0047-0000-015090-17-1

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015090-17-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada XARELTO 15 mg – XARELTO 20 mg / RIVAROXABAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RIVAROXABAN 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 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

**DISPONE:**

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BAYER S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada XARELTO 15 mg – XARELTO 20 mg / RIVAROXABAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RIVAROXABAN 15 mg – 20 mg, el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2017-31363622-APN-DERM#ANMAT (rótulo 15 mg) – IF-2017-31363500-APN-DERM#ANMAT (rótulo 20 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-31363768-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-31363768-APN-DERM#ANMAT.

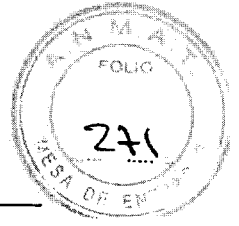
ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.896, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015090-17-1

Digitally signed by LEDE Roberto Luis  
Date: 2018.01.18 09:55:08 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica



## PROYECTO DE RÓTULO

**Xarelto® 15 mg**

**Rivaroxabán 15 mg**

Comprimidos recubiertos

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.

### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Según prescripción médica.

### PRESENTACIÓN

**XARELTO®** envases calendario con 14 comprimidos recubiertos.

No debe utilizarse luego de la fecha de vencimiento.

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

MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

\*Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por: Bayer AG, Leverkusen – Alemania.

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.

Lote:

Vencimiento:

\* Idéntico texto llevan las presentaciones por 28 comprimidos recubiertos.

BAYER S.A.  
RICARDO GUTIÉRREZ 3652  
SILVIA FABRIZIO  
APODERADA

BAYER S.A.  
RICARDO GUTIÉRREZ 3652  
VERÓNICA CASARO  
CO-ORDINADORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL 11110

IF-2017-31363622-APN-DERM#ANMAT

Xarelto 15 y 20 mg - CCDS 08

Página 42 de 43

página 1 de 1



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-31363622-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 5 de Diciembre de 2017

**Referencia:** rötulo 15 mg 15090-17-1 certif 54896

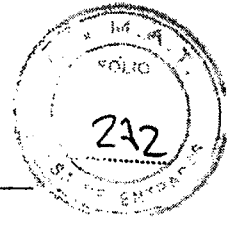
---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117584  
Date: 2017.12.05 13:39:15 -03'00'

Eduardo Vedovato  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117584  
Date: 2017.12.05 13:39:16 -03'00'



**PROYECTO DE RÓTULO**

**Xarelto® 20 mg**

**Rivaroxabán 20 mg**

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Alemana

**COMPOSICIÓN**

**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.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Según prescripción médica.

**PRESENTACIÓN**

**XARELTO®** envases calendario con 14 comprimidos recubiertos.

No debe utilizarse luego de la fecha de vencimiento.

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

**MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

\*Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por: Bayer AG, Leverkusen – Alemania.

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

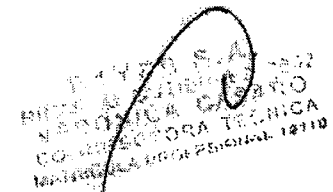
Venta bajo receta.

Lote:

Vencimiento:

\* Idéntico texto llevan las presentaciones por 28 comprimidos recubiertos.

  
BAYER S.A.  
RICARDO GUTIÉRREZ 3652  
MUNRO PROV. BUENOS AIRES  
SILVIA RIVERO  
APODERADA

  
COMISIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
COORDINADORA TÉCNICA  
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

IF-2017-31363500-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-31363500-APN-DERM#ANMAT

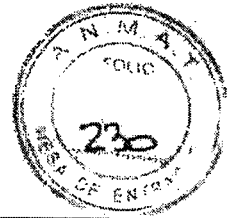
CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 5 de Diciembre de 2017

**Referencia:** rótulo 20 mg 15090-17-1 certif 54896

---

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

Eduardo Vedovato  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica



## PROYECTO DE PROSPECTO

**Xarelto® 15 mg / Xarelto® 20 mg**

**Rivaroxabán 15 mg – 20 mg**

Comprimidos recubiertos

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.

Código ATC: B01AF01

### 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.

### 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

Xarelto 15 y 20 mg - CCDS.08

ANMAT S.A.  
RIVAROXABAN 15 mg y 20 mg  
D. L. 13.712/2010  
RIVAROXABAN 15 mg y 20 mg  
RIVAROXABAN 15 mg y 20 mg

ANMAT S.A.  
RIVAROXABAN 15 mg y 20 mg  
IF-2017-31363768-APN-DERM#ANMAT  
CO. DIRECTORA TÉCNICA  
MATERIAS PLÁSTICAS

Página 1 de 43



amplificación de la cascada de la coagulación. Además, la tasa de reacción del FXa unido a la protrombina 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 RIN (cociente normalizado internacional) sólo se ha calibrado y validado en el caso de los cumarínicos y no puede utilizarse con ningún otro anticoagulante.

En un estudio de farmacología clínica sobre la reversión de la farmacodinámica del Rivaroxabán en sujetos adultos sanos ( $n=22$ ), se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 IU/kg) de dos tipos diferentes de PCC, un PCC de 3 factores (factores II, IX y X) y un PCC de 4 factores (factores II, VII, IX y X). El PCC de 3 factores redujo los valores medios del TP Neoplastina en aproximadamente 1.0 segundos a los 30 minutos, comparado con reducciones de aproximadamente 3.5 segundos observadas con el PCC de 4 factores. En contraste, el PCC de 3 factores tuvo un efecto general mayor y más rápido para revertir los cambios de la generación de trombina endógena que el PCC de 4 factores (*ver sección "Sobredosis"*).

En los pacientes que reciben Rivaroxabán para el tratamiento de TVP y EP y la prevención de TVP y EP recurrente, 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 clínico de rutina con XARELTO®.

No obstante, si está clínicamente indicado, pueden medirse las concentraciones de Rivaroxabán mediante pruebas cuantitativas calibradas anti-factor Xa (*ver sección "Propiedades farmacodinámicas"*).

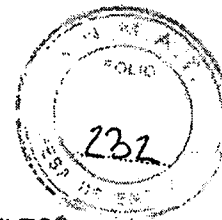
DERM S.A.  
RIVAROXABAN 15/20 mg TABLETS 3052  
S. A. RIVAROXABAN  
APODERADA

Xarelto 15 y 20 mg - CCDS-08

IF-2017-31363768-APN-DERM#ANMAT

Página 2 de 43





### 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 accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular.

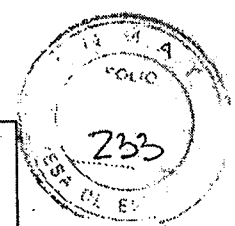
En el estudio pivote doble ciego del **ROCKET AF**, 14.264 pacientes fueron asignados a XARELTO® 20 mg por vía oral, una vez al día (15 mg por vía oral una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada (CICr < 50 + 30 mL/min)), o warfarina ajustada a un RIN de 2,5 (rango terapéutico 2,0 a 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 cerebrovascular y embolia sistémica fuera del sistema nervioso central. Adicionalmente, los objetivos secundarios principales (combinación de accidente cerebrovascular y embolia sistémica fuera del sistema nervioso central y muerte vascular y combinación de accidente cerebrovascular, 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).

**Tabla 1. Resultados de eficacia de fase III ROCKET AF**

Población en Estudio	Pacientes con fibrilación auricular no valvular <sup>a)</sup>		
	XARELTO® 20 mg, vía oral al día (15 mg, vía oral al día en pacientes con CICr < 50 + 30 L/min) N=7.061 Tasa de eventos (100 pacientes-año)	Warfarina ajustado a RIN 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	346 (3,11)	410 (3,63)	0,86 (0,74-0,99) 0,034



muerte vascular *			
Accidente cerebro vascular, 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 cerebro vascular	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

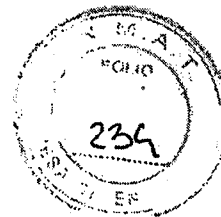
\*\* nominalmente significativo

Tabla 2. Resultados de seguridad de fase III ROCKET AF

Población en Estudio	Pacientes con fibrilación auricular no valvular <sup>a)</sup>		
	XARELTO® 20 mg, vía oral al día (15 mg, vía oral al día en pacientes con ClCr < 50 - 30 mL/min) N=7.111 Tasa de eventos (100 Pacientes-año)	Warfarina ajustado a RIN 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

**BAYES S.A.**  
RICA... 3652  
S...  
AP...AJA

IF-2017-31363768-APN-...ANMAT



Sangrado de órganos críticos**	91 (0,82)	139 (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

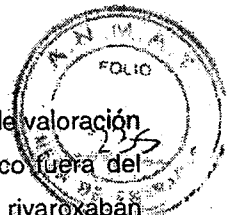
\*\* nominalmente significativo

Además del estudio fase III ROCKET AF, se ha realizado un estudio prospectivo de cohortes, de un solo brazo, posautorización, no intervencionista, abierto (XANTUS) con adjudicación central de resultados, incluyendo acontecimientos tromboembólicos y hemorragia mayor. Se reclutaron 6.785 pacientes con fibrilación auricular no valvular para la prevención del accidente cerebrovascular y de la embolia sistémica fuera del sistema nervioso central (SNC) en condiciones de práctica clínica. En XANTUS, las puntuaciones medias de CHADS2 y HAS-BLED fueron ambas de 2,0 en comparación con la puntuación media de CHADS2 y HAS-BLED de 3,5 y 2,8, respectivamente, en ROCKET AF. Se produjo hemorragia mayor en 2,1 por 100 pacientes-año. Se notificó hemorragia mortal en 0,2 por 100 pacientes-año y hemorragia intracraneal en 0,4 por 100 pacientes-año. Se registró accidente cerebrovascular o embolia sistémica fuera del SNC en 0,8 por 100 pacientes-año.

Estas observaciones en condiciones de práctica clínica son consistentes con el perfil de seguridad establecido en esta indicación.

#### Prevención de ACV en FA: Cardioversión

Se realizó un estudio exploratorio, multicéntrico, abierto, aleatorizado, prospectivo con evaluación ciega del criterio de valoración (X-VERT) en 1504 pacientes (pacientes sin tratamiento y con tratamiento previo con anticoagulantes orales) con fibrilación auricular no valvular programada para cardioversión para comparar rivaroxabán con una dosis ajustada de AVK (aleatorizado 2:1), para la prevención de eventos cardiovasculares. Se emplearon estrategias de cardioversión guiada por TEE (1-5 días de pre tratamiento)



o. cardioversión convencional (al menos tres semanas de pre-tratamiento). El criterio primario de valoración de eficacia (accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, embolismo sistémico fuera del SNC, IM y muerte cardiovascular) ocurrieron en 5 (0.5%) de los pacientes en el grupo de rivaroxabán (n=978) y 5 (1.0%) pacientes en el grupo de AVK (n=492; RR 0.50; 95% CI 0.15-1.73; población ITT modificada). El criterio primario de valoración de seguridad (hemorragia mayor) ocurrió en 6 (0.6%) y 4 (0.8%) pacientes en los grupos de rivaroxabán (n=988) y AVK (n=499), respectivamente (RR 0.76; 95% CI 0.21-2.67; población de seguridad). Este estudio exploratorio mostró una eficacia y seguridad comparables entre los grupos de tratamiento de rivaroxabán y AVK para el procedimiento de cardioversión.

Prevención de ACV en FA: Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent

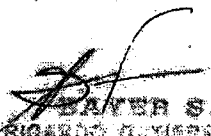
Se realizó un estudio abierto, aleatorizado y multicéntrico (PIONEER AF-PCI) en 2124 pacientes con fibrilación auricular no valvular que se sometieron a ICP con colocación de stent por enfermedad aterosclerótica primaria, para comparar la seguridad de dos pautas de tratamiento de rivaroxabán y una de AVK. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1:1 durante un total de 12 meses de tratamiento. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT. El grupo 1 recibió rivaroxabán 15 mg una vez al día (10 mg una vez al día en pacientes con aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) más un inhibidor del P2Y12. El grupo 2 recibió rivaroxabán 2.5 mg dos veces al día más DTAP (doble tratamiento antiagregante plaquetario, es decir, clopidogrel 75 mg (o inhibidor del P2Y12 alternativo) más ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis bajas) durante 1, 6 o 12 meses, seguido de rivaroxabán 15 mg (o 10 mg en sujetos con aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) una vez al día más AAS en dosis bajas. El Grupo 3 recibió dosis ajustadas de AVK más DTAP durante 1, 6 o 12 meses, seguido de dosis ajustadas de AVK más AAS en dosis bajas.

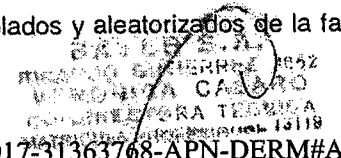
La variable primaria de seguridad, los eventos hemorrágicos clínicamente significativos, se produjo en 109 (15,7%), 117 (16,6%) y 167 (24,0%) sujetos en el grupo 1, grupo 2 y grupo 3, respectivamente (HR 0,59; IC 95% 0,47-0,76; p<0,001, y HR 0,63, IC 95% 0,50-0,80, p<0,001, respectivamente). La variable secundaria (compuesto de eventos cardiovasculares, muerte CV, IM o ACV) ocurrió en 41 (5,9%), 36 (5,1%) y 36 (5,2%) sujetos en el grupo 1, grupo 2 y grupo 3, respectivamente. Cada una de las pautas de rivaroxabán mostró una reducción significativa de los eventos hemorrágicos clínicamente significativos en comparación con la pauta de AVK en pacientes con fibrilación auricular no valvular que se sometieron a una ICP con colocación de stent.

El objetivo principal de PIONEER AF-PCI fue evaluar la seguridad. Los datos sobre la eficacia (incluidos los eventos tromboembólicos) en esta población son limitados

Tratamiento de la TVP, EP y prevención de las recurrencias de la TVP y EP: eficacia clínica y seguridad

El programa 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 12.800 pacientes en cuatro ensayos clínicos controlados y aleatorizados de la fase III

  
**XARELTO S.A.**  
 RICARDO QUIÑONES 3552  
 Xarelto 15 y 20 mg - CCDS 08

  
 IF-2017-31363768-APN-DERM#ANMAT



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

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

En el estudio "EINSTEIN DVT" (ver Tabla 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.

BAYER S.A.  
RICARDO GONZALEZ 3652  
SILVIA PERIZIO  
MODERADA

IF-2017-31363768-APN-DERM#ANMAT

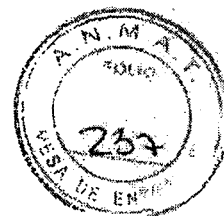


Tabla 3: Resultados de seguridad y eficacia de fase III EINSTEIN DVT

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 Sintomáticos	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), p = 0,076 (superioridad)

HR: 0,68 (0,44 – 1,04)

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)).

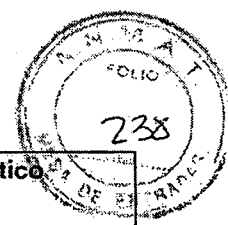
El BCN preespecificado (objetivo de eficacia más eventos hemorrágicos mayores) se reportó con un HR de 0,85 (CI del 95% = 0,63-1,14), valor nominal de p=0,275.

Tabla 4. Resultados de eficacia y seguridad del estudio Fase III EINSTEIN PE

BAYES S.A.  
RICARDO CASARO 3652  
SANTA CATALINA DE ROSA  
CARRERA 13119

RICARDO CASARO  
INGENIERO EN QUÍMICA  
CARRERA 13119

IF-2017-31363768-APN-DERM#ANMAT



Población del estudio	4.832 pacientes con embolismo pulmonar sintomático agudo	
Posología y duración del tratamiento	XARELTO® 15 mg dos veces por día durante 3 semanas seguidos de 20 mg una vez al día 3, 6 ó 12 meses N = 2.419	Enoxaparina durante 5 días seguida de AVK 3, 6 ó 12 meses N = 2.413
TEV sintomático recurrente*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP sintomático recurrente	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP sintomática recurrente	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP y TVP sintomáticos	0	2 (< 0,1%)
EP fatal/muerte donde no puede excluirse EP	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Eventos hemorrágicos mayores	26 (1,1%)	52 (2,2%)

\* p: < 0,0026 (no inferioridad)

HR: 1,12 (0,75 - 1,68)

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

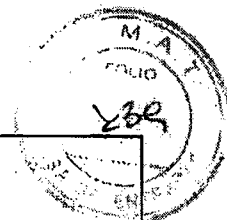
Tabla 5. Resultados de eficacia y seguridad de los estudios combinados EINSTEIN de fase III EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE

Población del estudio	8.281 pacientes con trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar agudo sintomático	
Posología y duración del tratamiento	XARELTO® 15 mg dos veces al día durante 3 semanas seguido por 20 mg una vez al día durante 3, 6 ó 12 meses N = 4.150	Enoxaparina durante 5 días seguida por AVK, 3, 6 ó 12 meses N = 4.131
TEV sintomático recurrente*	86 (2,1%)	95 (2,3%)

BAXTER S.A.  
RICARDO... 3652  
SILVIO... ZIO  
AP... 08

Xarelto 15 y 20 mg - CCDS 08

IF-2017-31363768-APN-DERM#ANMAT



<b>EP sintomático recurrente</b>	43 (1,0%)	38 (0,9%)
<b>TVP sintomática recurrente</b>	32 (0,8%)	45 (1,1%)
<b>EP y TVP sintomáticos</b>	1 (< 0,1%)	2 (< 0,1%)
<b>EP fatal/muerte donde no puede excluirse EP</b>	15 (0,4%)	13 (0,3%)
<b>Eventos hemorrágicos mayores</b>	40 (1,0%)	72 (1,7%)

\* p. < 0,001 (no-inferioridad)

HR: 0,89 (0,66 – 1,19)

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.

**Tabla 6. Resultados de seguridad y eficacia de fase III EINSTEIN EXTENSION**

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

\* p: < 0,0001 (superioridad)

**BLAZE S.A.**  
RICARDO ESTERREZ 2052  
SANTA TERESITA  
APODERADA

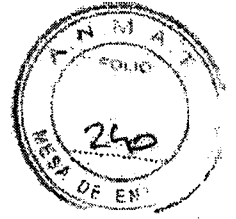
Xarelto 15 y 20 mg - CCDS 08

IF-2017-31363768-APN-DERM#ANMAT

Página 10 de 43

página 10 de 33





HR: 0,19 (0,09 – 0,39)

En el estudio “EINSTEIN CHOICE” (ver tabla 7), Xarelto 20 mg y 10 mg fueron superiores a 100 mg de ácido acetilsalicílico en cuanto a la variable principal de eficacia. La variable principal de seguridad (hemorragia mayor) fue similar en los pacientes tratados con Xarelto 20 mg y 10 mg una vez al día, en comparación con 100 mg de ácido acetilsalicílico.

Tabla 7. Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III EINSTEIN CHOICE

Población en Estudio	3.396 pacientes continuaron la prevención del tromboembolismo venoso recurrente		
Posología y duración del tratamiento	XARELTO® 20 mg una vez al día N=1.107	XARELTO® 10 mg una vez al día N=1.127	AAS 100 mg una vez al día N=1.131
Mediana de la duración del tratamiento (rango intercuartil)	349 [189-362] días	353 [190-362] días	353 [190-362] días
TEV sintomática recurrente	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
EP sintomática recurrente	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP sintomática recurrente	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP Fatal /Muerte donde no puede excluirse EP	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
TEV sintomático recurrente, IM, ACV o embolia sistémica no SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Hemorragia mayor	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
TEV sintomático recurrente o hemorragia mayor (beneficio clínico neto)	23 (2,1)*	17 (1,5%)**	53 (4,7%)

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

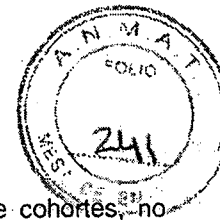
\*\* p < 0,001 (superioridad) Xarelto 10 mg una vez al día vs AAS 100 mg una vez al día; HR=0,26 (0,14–0,47)

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

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

**BAYER S.A.**  
RUBEN  
SOLIA  
APC/DERM

**BAYER S.A.**  
RUBEN  
SOLIA  
APC/DERM  
IF-2017-31363768-APN-DERM#ANMAT



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

### Propiedades farmacocinéticas

**Absorción y biodisponibilidad:** el Rivaroxabán se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (C<sub>máx</sub>) 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/alimento. La toma con alimento no afecta el ABC ni la C<sub>máx</sub> 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%.

La absorción de Rivaroxabán depende del sitio de liberación del medicamento en el tubo digestivo. Se reportó una disminución del 29% y del 56% en el ABC y C<sub>máx</sub> en comparación con el comprimido cuando se libera Rivaroxabán granulado en la porción proximal del intestino delgado. La exposición disminuye adicionalmente si se libera el medicamento en la porción distal del intestino delgado o en el colon ascendente. Evítese la administración de distal al estómago, ya que puede disminuir la absorción y la exposición correspondiente al medicamento.



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

Distribución: en los seres humanos, la unión a las proteínas plasmáticas es alta, de aproximadamente el 92 al 95%, y la albúmina sérica es el principal componente de unión. El volumen de distribución es moderado, el  $V_{ss}$  es de aproximadamente 50 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<sup>®</sup> (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 un clearance sistémico de aproximadamente 10 L/h, el Rivaroxabán puede clasificarse como fármaco de clearance bajo. 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) del clearance 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").

Peso corporal: los extremos en el peso corporal (< 50 kg en comparación con > 120 kg) sólo tuvieron un efecto pequeño en las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán (menos del 25%) (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 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 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

BAYER S.A.  
 RIVAROXABAN  
 15 mg y 20 mg

IF-2017-31363768-APN-DEMA#ANMAT

Página 13 de 43



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 con riesgo de hemorragia clínicamente relevante.

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 clearance 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 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 clearance de creatinina. En las personas con insuficiencia renal leve (ClCr de  $\leq 80 - 50$  mL/min), moderada (ClCr  $< 50 - 30$  mL/min) o severa (ClCr  $< 30 - 15$  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 ClCr  $< 15$  mL/min.

NICARAGUA  
SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA  
APODERADO

SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA  
VERIFICACIÓN DE FIRMAS  
SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA  
NICARAGUA

IF-2017-31363768-APN-DERM#ANMAT



No se recomienda el uso en pacientes con clearance de creatinina  $< 15$  mL/min. XARELTO® se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa y clearance 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 Farmacocinéticos en pacientes:

En pacientes que recibieron Rivaroxabán 20 mg una vez al día para el tratamiento de TVP aguda, la media geométrica de la concentración (intervalo de 90%) a las 2-4 horas y aproximadamente 24 horas después de la administración (que representan aproximadamente las concentraciones máxima y mínima durante el intervalo de administración) fue de 215 (22 - 535) y 32 (6 - 239)  $\mu\text{g/l}$ , respectivamente.

#### 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 (clearance de creatinina  $\text{ClCr} < 50 - 30$  mL/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

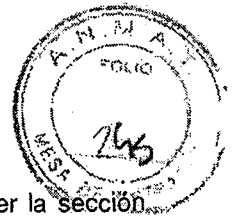
Duración del tratamiento: el tratamiento debe continuar, siempre y cuando persistan los factores de riesgo para accidente cerebro vascular y la embolia sistémica.

Forma y frecuencia de administración: debe tomarse un comprimido recubierto de 20 mg de XARELTO® una vez al día. Los pacientes con insuficiencia renal moderada ( $\text{ClCr} < 30 - 50$  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 (véase, "propiedades farmacocinéticas").

En pacientes que no pueden tragar comprimidos enteros, se pueden triturar los comprimidos de Xarelto y mezclarlos con agua o alimentos blandos, como el puré de manzana, inmediatamente antes de su uso y administración por vía oral. La administración de los comprimidos triturados de Xarelto de 15 a 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentos.

El comprimido triturado de Xarelto se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda nasogástrica en el estómago se debe confirmar antes de administrar Xarelto. El comprimido triturado se debe administrar en un volumen pequeño de agua por la sonda nasogastrica, irrigándola posteriormente con agua para su vaciado en el estómago. La administración de los comprimidos triturados



de Xarelto de 15 mg o 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentación entérica (ver la sección "Propiedades farmacocinéticas").

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 (clearance de creatinina  $\text{ClCr} \leq 80 - 50 \text{ mL/min}$ ) (véase, "propiedades farmacocinéticas").

Para los pacientes con insuficiencia renal moderada ( $\text{ClCr} < 50 - 30 \text{ mL/min}$ ) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día (véase, "propiedades farmacocinéticas").

Datos clínicos limitados obtenidos en pacientes con insuficiencia renal severa ( $\text{ClCr} < 30 - 15 \text{ mL/min}$ ) 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 (véase, "advertencias y precauciones especiales de empleo" y "propiedades farmacocinéticas").

El uso de XARELTO® no se recomienda en pacientes con  $\text{ClCr} < 15 \text{ mL/min}$  (ver "advertencias y precauciones especiales de empleo" y "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 RIN es  $\leq 3,0$ .

Cuando los pacientes cambien de AVK a XARELTO®, los valores de RIN se elevarán falsamente después de la ingesta de XARELTO®. El RIN 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 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 RIN elevado.

En los pacientes que cambian de XARELTO® a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el RIN 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 RIN. Mientras que los pacientes están con XARELTO® y AVK, el RIN 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 RIN 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®.

Cardioversión: La administración de XARELTO® puede ser iniciada o mantenida en pacientes que podrían requerir de una cardioversión.

Para cardioversión guiada por ecocardiografía transesofágica (TEE) en pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, el tratamiento con XARELTO® debe iniciarse al menos 4 horas antes de la cardioversión para asegurar una anticoagulación adecuada.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) con colocación de stent: Se dispone de experiencia limitada con el uso de una dosis reducida de Xarelto 15 mg una vez al día (o Xarelto 10 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min)), además de un inhibidor del P2Y12, durante un máximo de 12 meses en pacientes con fibrilación auricular no valvular que requieran anticoagulación oral y se sometan a ICP con colocación de stent.

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 étnicas: 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 y EP recurrente.

Cuando está indicada la prevención extendida de la TVP o EP recurrente (después de finalizar por lo menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP), la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. Se

Xarelto 15 y 20 mg - CCDS 08

AYER S.A.  
SILVIA FABRIZIO  
APODERADA

IF-2017-31363768-APN-DERM#ANMAT

Página 17 de 43



debe considerar la administración de una dosis de Xarelto 20 mg una vez al día en los pacientes en los que se considera que el riesgo de TVP o EP recurrentes es alto, por ejemplo, los que tienen comorbilidades complicadas, o los que han presentado TVP o EP recurrente con la prevención extendida con Xarelto 10 mg una vez al día.

La duración del tratamiento y la selección de la dosis deben individualizarse después de una valoración cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia.

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

Duración del tratamiento: el tratamiento debe continuar, siempre y cuando persista de riesgo para TEV (véase "propiedades farmacodinámicas" y "Eficacia clínica y seguridad"). Se debe considerar una duración corta del tratamiento (por lo menos 3 meses) en los pacientes con TVP o EP provocada por factores mayores de riesgo transitorio (es decir, cirugía mayor o traumatismo recientes). Se debe considerar una duración más prolongada del tratamiento en los pacientes con TVP o EP provocada, no relacionada con factores mayores de riesgo transitorio, TVP o EP no provocada, o antecedentes de TVP o EP recurrente.

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.

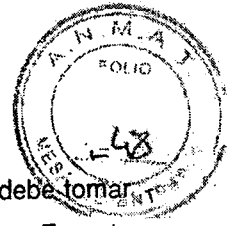
Los comprimidos recubiertos de XARELTO® 15 mg y XARELTO® 20 mg deben administrarse con alimentos (véase, propiedades farmacocinéticas).

En pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, es posible triturar los comprimidos de Xarelto y mezclarlos con agua o alimentos blandos, como el puré de manzana, inmediatamente antes de su uso y administración oral. La administración de los comprimidos triturados de Xarelto de 15 mg o 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentos.

El comprimido triturado de Xarelto se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda en el estómago se debe confirmar antes de administrar Xarelto. Se debe administrar el comprimido triturado en un pequeño volumen de agua por la sonda nasogástrica, irrigándola posteriormente con agua para su vaciado en el estómago. La administración de los comprimidos triturados de Xarelto de 15 mg o 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentación entérica (ver la sección "Propiedades farmacocinéticas").

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 una vez al día, el paciente debe tomar XARELTO® inmediatamente para asegurar la pauta recomendada de XARELTO® diarios. El paciente deberá continuar con la dosis habitual 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 (véase "propiedades farmacocinéticas").

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 (clearance de creatinina  $\text{ClCr} \leq 80 - 50 \text{ mL/min}$ ) o moderada ( $\text{ClCr} < 50 - 30 \text{ mL/min}$ ) (ver "Propiedades Farmacocinéticas").

Datos clínicos limitados obtenidos en pacientes con insuficiencia renal grave ( $\text{ClCr} < 30 - 15 \text{ mL/min}$ ) 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 (véase "advertencias y precauciones especiales de empleo", "propiedades farmacocinéticas").

No se recomienda el uso de XARELTO® en pacientes con  $\text{ClCr} < 15 \text{ mL/min}$  (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 RIN es  $\leq 2,5$ .

Cuando los pacientes cambien AVK a XARELTO®, los valores de RIN se elevarán falsamente después de la ingesta de XARELTO®. El RIN 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 RIN elevado.

RICARDO CASARO  
MATRÍCULA PROFESIONAL 15022

RICARDO CASARO  
MATRÍCULA PROFESIONAL 15022

IF-2017-31363768-APN-DERM#ANMAT



En los pacientes que cambian de XARELTO® a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el RIN 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 RIN. Mientras que los pacientes están con XARELTO® y AVK, el RIN 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 IN 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: 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");
- con hemorragia activa, clínicamente significativa (p. ej., hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal);
- con enfermedad hepática que se asocie a coagulopatía que lleve a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia (véase "propiedades farmacocinéticas");
- no se ha establecido la seguridad y eficacia de XARELTO® en mujeres embarazadas. Los datos en animales demuestran que el Rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, el uso de XARELTO® está contraindicado durante el embarazo (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

Xarelto 15 y 20 mg - CCDS 08

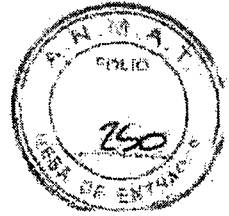
  
PATRICIA CASARO  
S.A.  
RIVAROXABAN 15/20 MG  
TABL. RECUB. 30/30

IF-2017-31363768-APN-DERM#ANMAT

Página 20 de 43

página 20 de 33





**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 (ClCr < 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").

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

En pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr < 30 mL/min), las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán pueden aumentar significativamente (1.6 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.

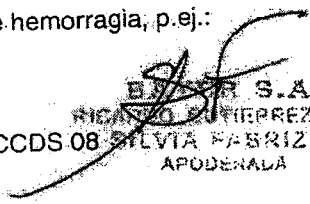
Debido a datos clínicos limitados, XARELTO® debe usarse con precaución en pacientes con ClCr < 15 - 30 mL/min (véase "propiedades farmacocinéticas").

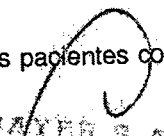
No se dispone de datos clínicos disponibles de pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr < 15 mL/min). Por tanto, no se recomienda el uso de XARELTO® en estos pacientes (ver "posología y método de administración", "Propiedades farmacocinéticas").

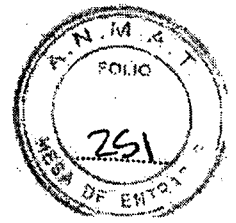
Los pacientes con insuficiencia renal severa o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del HIV se han de monitorear cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento (véase interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción").

**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.:

  
E.S. S.A.  
RICARDO ESTEBAN 3852  
Xarelto 15 y 20 mg - CCDS 08 SILVIA FABRIZIO  
APODERADA

  
IF-2017-31363768-APN-DERM#ANMAT  
Página 21 de 43  
página 21 de 33



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

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico e inhibidores de la agregación plaquetaria o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN).

Para los pacientes con riesgo de 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 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.

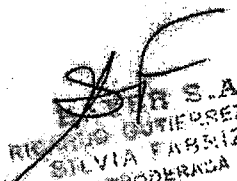
XARELTO® debe ser reiniciado lo antes posible después del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada (ver "Propiedades farmacocinéticas").

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

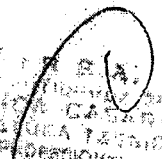
#### **Anestesia neuroaxial (epidural/espinal)**

Cuando se realiza una anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o una punción lumbar, los pacientes tratados con anti-trombóticos para prevenir complicaciones tromboembólicas corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que puede tener como resultado una parálisis de largo plazo.

El riesgo de estos eventos aumenta más aún con el empleo de catéteres epidurales permanentes o del uso concomitante de fármacos que afectan la hemostasia. El riesgo también puede aumentar a causa de punciones epidurales o lumbares traumáticas o repetidas.

  
R. S.A.  
RUBEN GUTIERREZ 3652  
SILVIA FABRIZIO  
RODRIGUEZ

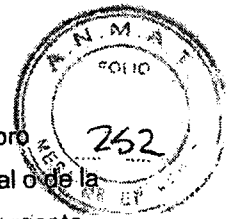
Xarelto 15 y 20 mg - CCDS 08

  
ANMAT  
V. GONZALEZ CASARDO  
MATEO  
MATEO

IF-2017-31363768-APN-DERM#ANMAT

Página 22 de 43

página 22 de 33



Los pacientes deben ser controlados con frecuencia para detectar signos y síntomas de deterioro neurológico (por ej., entumecimiento o debilidad de los miembros inferiores, disfunción intestinal o de la vejiga urinaria). Si se observan déficit neurológicos, es necesario un diagnóstico y tratamiento urgente. El médico debe considerar el beneficio potencial en comparación con el riesgo antes de una intervención neuroaxial en pacientes anticoagulados o que serán anticoagulados con fines de tromboprolifaxis. No se dispone de experiencia clínica con el uso de 15 mg y 20 mg de Rivaroxabán en estos casos. Para disminuir el riesgo potencial de hemorragia asociado con el uso concomitante de rivaroxabán y anestesia neuroaxial/epidural/espinal o punción lumbar, se debe considerar el perfil farmacocinético de Rivaroxabán. La colocación o retiro de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando el efecto anticoagulante de rivaroxabán se considera bajo. Sin embargo, se desconoce el momento exacto para alcanzar un efecto anticoagulante suficientemente bajo en cada paciente. Para extraer un catéter epidural, y en base a las características farmacocinéticas generales de Rivaroxabán, debe transcurrir al menos 2 veces la vida media, es decir al menos 18 horas en los pacientes jóvenes y 26 horas en pacientes de edad avanzada luego de la última administración de Xarelto. Xarelto debe administrarse inmediatamente después de pasadas 6 horas del retiro del catéter. Si ocurre una punción traumática, la administración de Xarelto debe postergarse por 24 horas.

#### 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® (véase, "propiedades farmacocinéticas").

#### Tratamiento de la TVP y EP: Pacientes con EP que están hemodinámicamente inestables o pacientes que requieren trombolisis o embolectomía pulmonar

No se recomienda Xarelto como una alternativa de la heparina no fraccionada en pacientes con embolismo pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que podrían ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar, ya que no se han establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en estas situaciones clínicas.

#### Prevención del ACV en FA: Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent

Se dispone de datos clínicos de un estudio intervencionista con el objetivo primario de evaluar la seguridad en pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent. Los datos sobre la eficacia en esta población son limitados. No hay datos disponibles para estos pacientes con antecedentes de ictus/AIT.

#### Información sobre los excipientes

Xarelto 15 y 20 mg - CCDS 08

BAYER S.A.  
RICARDO GILBERTO 2002  
ABASTO  
BOCA RATON

BAYER S.A.  
RICARDO GILBERTO 2002  
ECONOMICA CASARO  
COMISIÓN DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL 11111

IF-2017-31363768-APN-DERM#ANMAT



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").

## 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 clearance 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.

En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1,8 veces del ABC media y de 1,6 veces de la  $C_{max}$  de Rivaroxabán comparados con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2,0 veces del ABC media y de 1,6 veces de la  $C_{max}$  de Rivaroxabán comparados

BAYER S.A.  
RICAÑA, CANTÓN 3652  
FABRIZIO  
MAQUERADA

Xarelto 15 y 20 mg - CCDS 08

IF-2017-31363768-APN-DERM#ANMAT

Página 24 de 43

página 24 de 33



con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

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<sub>max</sub> media. Este incremento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y la C<sub>max</sub> y es considerada como clínicamente no relevante (véase, "advertencias y precauciones especiales de empleo").

La administración concomitante de XARELTO® con inductores fuertes del CYP 3A4 y P-gp, como puede ser la rifampicina, produjo una disminución aproximada del 50% en el ABC media del Rivaroxabán, con disminuciones simultáneas de sus efectos farmacodinámicos (ver "Propiedades farmacocinéticas").

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. Los inductores potentes del CYP3A4 deben ser co-administrados con precaución (véase, "propiedades farmacocinéticas").

**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 (ver "advertencias y precauciones especiales de empleo").

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

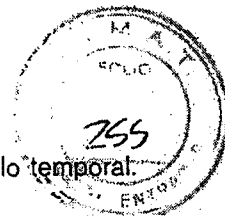
Si se desea analizar los efectos farmacodinámicos de la warfarina durante el periodo de conversión, puede utilizarse la determinación del RIN a la C<sub>min</sub> de Rivaroxabán (24 horas después de la toma previa de

Xarelto 15 y 20 mg - CCDS 08

RICARDO GONZALEZ 3652  
SANTA FABRIZIO  
APODERADA

BAYER S.A.  
IF-2017-31363768-APN-DEPM#ANMAT  
VERONICA CASARO  
COORDINADORA TECNICA  
Página 25 de 43  
MESA PROFESIONAL 19119





Rivaroxabán), pues esta prueba es mínimamente afectada por Rivaroxabán en este intervalo temporal. No se observó interacción farmacocinética entre la warfarina y XARELTO®.

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

#### **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® (véase "propiedades farmacodinámicas").

#### **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".

**Pacientes geriátricos:** ver "posología y forma de administración".

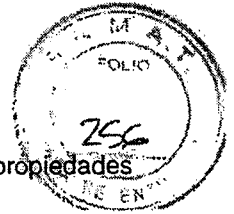
**Sexo:** ver "posología y forma de administración".

**Peso corporal:** ver "posología y forma de administración - peso corporal".

BAYER S.A.  
RICARDO GARCÍA SANCHEZ 2842  
SINDICATO  
MÉDICO

BAYER S.A.  
RICARDO GARCÍA SANCHEZ  
VERÓNICA GARCÍA SANCHEZ  
CUBANECTORA TECNICA  
MÉDICO

IF-2017-31363768-APN-DERM#ANMAT



**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 étnicas:** ver "posología y forma de administración" y "propiedades farmacocinéticas".

**REACCIONES ADVERSAS**

**Resumen del perfil de seguridad:**

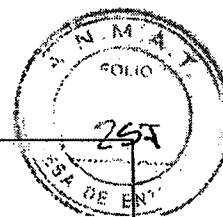
Se ha evaluado la seguridad del XARELTO® en doce estudios de fase III, con 34.859 pacientes sometidos a rivaroxabán (ver tabla 8).

**Tabla 8. Número de pacientes estudiados, dosis total diaria y duración máxima del tratamiento en los estudios de fase III**

Indicación	Número de pacientes *	Dosis total diaria	Duración máxima del tratamiento
Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6.097	10 mg	39 días
Prevención de tromboembolismo venoso en pacientes encamados	3.997	10 mg	39 días
Tratamiento de TVP, EP y prevención de las recurrencias de TVP y EP	6.790	Días 1 a 21: 30 mg Día 22 en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Tratamiento del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7.750	20 mg	41 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en	10.225	5 mg ó 10 mg respectivamente, co-administrada con AAS o	31 meses

**BAYER S.A.**  
 RICA...  
 SANTA FE DE BOGOTÁ

**BAYER S.A.**  
 VERÓNICA CASARÓ  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 IF-2017-31363768-APN-DERM#ANMAT



pacientes después de padecer un SCA		bien con AAS más clopidogrel o ticlopidina	
-------------------------------------	--	--	--

\* Pacientes expuestos por lo menos a una dosis de rivaroxabán.

En total, se notificaron eventos adversos emergentes del tratamiento en aproximadamente el 65% de los pacientes expuestos al menos a una dosis de Rivaroxabán. Aproximadamente el 21% de los pacientes experimentaron eventos adversos que se consideraron relacionados con el tratamiento, según se evaluó por los investigadores.

**Tabla 9. Tasas de acontecimientos de hemorragias y anemia en los pacientes expuestos a rivaroxabán en los estudios de fase III finalizados**

Indicación	Cualquier hemorragia	Anemia
Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6,8% de los pacientes	5,9% de los pacientes
Prevención del tromboembolismo venoso en pacientes enfermos médicamente	12,6% de los pacientes	2,1% de los pacientes
Tratamiento de TVP, EP y prevención de recurrencias	23% de los pacientes	1,6% de los pacientes
Prevención de ictus y de embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	28 por 100 pacientes-año	2,5 por 100 pacientes-año
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes después de un SCA	22 por 100 pacientes-año	1,4 por 100 pacientes-año

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 inexplicable, 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 anginas de pecho.

DAVID S.A.  
RICARDO GONZALEZ 3652  
SILVANO  
AGENCIARIO

RICARDO GONZALEZ 3652  
VERONICA CASARO  
CO-DIRECTORA TECNICA

IF-2017-31363768-APN-DERM#ANMAT



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:

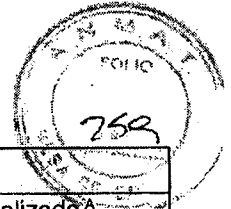
- muy frecuentes (≥ 1 / 10);
- frecuentes (≥ 1 / 100 a < 1 / 10);
- poco frecuentes (≥ 1 / 1.000 a < 1 / 100);
- raras (≥ 1 / 10.000 y < 1 / 1.000).

**Tabla 10. 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
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (incl. parámetros de laboratorio respectivos)	Trombocitosis (incl. aumento del recuento de plaquetas)	
Trastornos cardíacos		Taquicardia	
Trastornos oculares	Hemorragia ocular (incl. hemorragia de la conjuntiva)		
Trastornos gastrointestinales	Sangrado gingival Hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal) Dispepsia Dolor abdominal y gastrointestinal Náuseas Estreñimiento <sup>A</sup> Diarrea	Sequedad de la boca	

**AYER S.A.**  
RICARDO BUTIERREZ 3652  
FONTE RIZIO  
VALERAGA

**AYER S.A.**  
VERONICA CASANOVA  
CO-DIRECTORA TECNICA  
IF-2017-31363768-APN-**DERM#ANMAT**

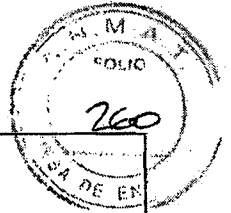


	Vómitos <sup>A</sup>		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre <sup>A</sup> Edema periférico Disminución general de fuerzas y energía (incl. fatiga, astenia)	Sensación de malestar	Edema localizado <sup>A</sup>
Trastornos hepatobiliares		Insuficiencia hepática	Ictericia
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 <sup>A</sup>	Pseudoaneurisma vascular <sup>C</sup>
Exploraciones complementarias	Aumento de las transaminasas	Aumento de la bilirrubina Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea <sup>A</sup> Aumento de la LDH <sup>A</sup> Aumento de la lipasa <sup>A</sup> Aumento de la amilasa <sup>A</sup> Aumento de la GGT <sup>A</sup>	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 <sup>A</sup>	Hemartrosis	Hemorragia muscular
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefalea	Hemorragia cerebral e intracraneal Sincope	
Trastornos renales y urinarios	Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia) <sup>B</sup> Insuficiencia renal (incl. aumento de la		

BOYER S.A.  
RICARDO BOYER S.A.  
VERÓNICA BOYER S.A.  
CO-DIRECTORA

BOYER S.A.  
RICARDO BOYER S.A.

IF-2017-31363768-APN-DERM#ANMAT



	creatinina en la sangre, aumento de la urea en la sangre) ^		
<b>Trastornos de la vía 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		

A observado luego de las cirugías ortopédicas mayores de las extremidades inferiores

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

C 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

#### Observaciones posteriores a la comercialización

Los siguientes eventos adversos han sido reportados después de la comercialización en relación temporal con el uso de XARELTO®. No se puede calcular la frecuencia de estos eventos adversos a partir de la experiencia posterior a la comercialización.

Trastornos del sistema inmunológico: Angioedema y edema alérgico.

(En los ensayos de fase III combinados, estos eventos fueron poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ).

Trastornos hepato biliarios: colestasis, hepatitis (incluida lesión hepatocelular) (En los ensayos de fase III combinados, estos eventos fueron raros ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1000$ ).

Trastornos hematológicos y del sistema linfático: trombocitopenia (En los estudios de fase III combinados, estos eventos fueron poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ).

#### SOBREDOSIFICACIÓN

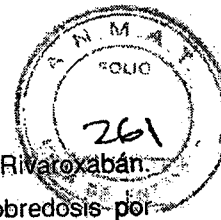
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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 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® (ver sección "Propiedades farmacodinámicas").

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante del Rivaroxabán. Hay poca experiencia con ácido tranexámico y ninguna con ácido aminocaproico y aprotinina en individuos que reciben XARELTO®.

No hay ni justificación científica para el beneficio ni experiencia con el hemostático sistémico, desmopresina) en las personas que reciben XARELTO®.

#### **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.

Xarelto 15 y 20 mg - CCDS 08

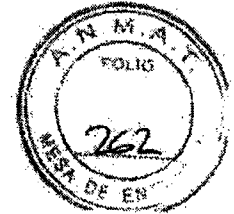
**ANMAT**  
RICARDO ANTONIO CASARÓ  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL 10110

**ANMAT**  
RICARDO ANTONIO CASARÓ  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL 10110

IF-2017-31363768-APN-DERM#ANMAT

Página 32 de 43

página 32 de 33



Fabricado por: Bayer AG, Leverkusen – Alemania.

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

Director Técnico: José Luis Rolé, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No.: 54896

Venta bajo receta.

Fecha de última revisión:

Versión: CCDS 08

*[Handwritten signature]*  
BAYER S.A.  
RICARDO GUTIÉRREZ 3652  
MUNRO, BUENOS AIRES

*[Handwritten signature]*  
BAYER S.A.  
RICARDO GUTIÉRREZ 3652  
VERÓNICA OSCARO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL 12119





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-31363768-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 5 de Diciembre de 2017

**Referencia:** prospectos 15090-17-1 certif 54896

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 33 pagina/s.

Eduardo Vedovato  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica