República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número: DI-2023-1190-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 10 de Febrero de 2023

Referencia: EX-2022-106702855-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-106702855-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto 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 – RIVAROXABAN 20 mg; aprobado por Certificado N° 54.896.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97, Circular Nº 004/13.

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 Nº 1.490/92 y sus modificatorios.

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 – RIVAROXABAN 20 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo 15 mg: IF-2023-04112863-APN-DERM#ANMAT – Rótulo 20 mg: IF-2023-04113232-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-04112012-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-04111275-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº54.896, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2022-106702855-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.02.10 17:27:21 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.10 17:27:25 -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 temperatura ambiente no mayor a 30 °C.

MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento es libre de gluten (Símbolo).

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por: Bayer AG, Leverkusen – Alemania.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Bajo licencia de Bayer AG, Alemania

Fabricado por: Bayer AG, Leverkusen – Alemania.

En Argentina:

Importado y comercializado por BAYER S.A., Argentina

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

Fecha de última revisión:

En Bolivia:

Bayer Boliviana Ltda.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Av. Las Ramblas

Edificio Tacuaral II Piso 2

Centro Empresarial (Equipetrol Norte)

Santa Cruz – Bolivia

Q.F. Responsable: Susana Antezana

XARELTO® 15 mg: R.S. No. II-48062/2018

XARELTO® 20 mg: R.S. No. II-48063/2018

Venta bajo receta médica.

Lote:

Vencimiento:

* Idéntico texto llevan las presentaciones por 28 comprimidos recubiertos.

CASARO Veronica Alicia
CUIL 27326564611

FABRIZIO Silvia Marta
CUIL 23185977854

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2023-04113232-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 11 de Enero de 2023

Referencia: EX-2022-106702855- BAYER - Rotulo 20 mg - Certificado N54.896.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.11 12:19:27 -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
Date: 2023.01.11 12:19:27 -03:00

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 temperatura ambiente no mayor a 30 °C.

MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento es libre de gluten (Símbolo).

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por: Bayer AG, Leverkusen – Alemania.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Bajo licencia de Bayer AG, Alemania

Fabricado por: Bayer AG, Leverkusen – Alemania.

En Argentina:

Importado y comercializado por BAYER S.A., Argentina

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

Fecha de última revisión:

En Bolivia:

Bayer Boliviana Ltda.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Av. Las Ramblas

Edificio Tacuaral II Piso 2

Centro Empresarial (Equipetrol Norte)

Santa Cruz – Bolivia

Q.F. Responsable: Susana Antezana

XARELTO® 15 mg: R.S. No. II-48062/2018

XARELTO® 20 mg: R.S. No. II-48063/2018

Venta bajo receta médica.

Lote:

Vencimiento:

* Idéntico texto llevan las presentaciones por 28 comprimidos recubiertos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2023-04112863-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 11 de Enero de 2023

Referencia: EX-2022-106702855- BAYER - Rotulo 15 mg - Certificado N54.896

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.11 12:19:01 -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
Date: 2023.01.11 12:19:02 -03:00

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

XARELTO / Rivaroxabán 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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

naturaleza de amplificación de la cascada de la coagulación. Además, la tasa de reacción del FXa unido a la protrombinasa aumenta en 300.000 veces, en comparación con la del FXa libre y causa un estallido explosivo de generación de trombina. Los inhibidores selectivos del FXa pueden finalizar el estallido amplificado de generación de trombina. En consecuencia, varias pruebas específicas y no específicas de coagulación son afectadas por el Rivaroxabán. En seres humanos se ha observado la inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa.

Propiedades farmacodinámicas

En humanos se observó inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa. El tiempo de protrombina (TP) es afectado por el Rivaroxabán de manera dependiente de la dosis, con una correlación estrecha con las concentraciones plasmáticas (el valor de r es igual a 0,98) si se emplea Neoplastina para el análisis. Otros reactivos proporcionarían unos resultados diferentes. La lectura del TP debe hacerse en unos segundos, porque el 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 / Rivaroxabán.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Prevención del ACV en FA: eficacia clínica y seguridad

El programa clínico de Xarelto / Rivaroxabán fue diseñado para demostrar la eficacia de Xarelto / Rivaroxabán 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 (ClCr < 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 / Rivaroxabán 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 cerebro vascular, embolia sistémica fuera del SNC, infarto de miocardio y muerte vascular) también disminuyeron significativamente (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[a)]**		
Posología	**XARELTO® 20 mg, vía oral al día (15 mg, vía oral al día en pacientes con ClCr < 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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Accidente cerebrovascular, embolia sistémica fuera del SNC y muerte vascular *	346 (3,11)	410 (3,63)	0,86 (0,74-0,99) 0,034
Accidente 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** [a)]		
Posología	**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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Muerte **	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 – 0,79) 0,003
Sangrado de órganos críticos **	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 – 0,91) 0,007
Hemorragia Intracraneal **	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 – 0,93) 0,019
Disminución de la Hemoglobina**	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 – 1,44) 0,019
Transfusión de 2 o más unidades de concentrados de hematíes o sangre total. **	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 – 1,55) 0,044
Eventos de sangrado no mayor clínicamente relevante	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96 – 1,13) 0,345

a) población de seguridad, en tratamiento

** nominalmente significativo

Además del estudio fase III ROCKET AF, se ha realizado un estudio prospectivo de cohortes, de un solo brazo, post-comercialización, no intervencionista, abierto (XANTUS) con adjudicación central de resultados, incluyendo acontecimientos tromboembólicos y hemorragia mayor. Se reclutaron 6.704 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 $CHADS_2$ y HAS-BLED fueron ambas de 1,9 en comparación con la puntuación media de $CHADS_2$ 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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

eventos cardiovasculares. Se emplearon estrategias de cardioversión guiada por TEE (1-5 días de pretratamiento) o cardioversión convencional (al menos tres semanas de pretratamiento). El criterio primario de valoración de eficacia (accidente cerebrovascular de cualquier tipo, 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 Trombosis Venosa Profunda (TVP) y Embolia Pulmonar (EP) y prevención de las recurrencias de la TVP y EP: eficacia clínica y seguridad

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

El programa clínico de Xarelto / Rivaroxabán fue diseñado para demostrar la eficacia de Xarelto / Rivaroxabán 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 (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 / Rivaroxabán dos veces al día, continuando con 20 mg de Xarelto / Rivaroxabán 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 (≥ 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 / Rivaroxabán 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 / Rivaroxabán 20 mg una vez al día y Xarelto / Rivaroxabán 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 / Rivaroxabán 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 =

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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.

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 o 12 meses N=1.731**	**enoxaparina durante 5 días seguido de AVK por 3, 6 ó12 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 / Rivaroxabán 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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 o 12 meses N = 2.419**	**Enoxaparina durante 5 días seguida de AVK 3, 6 o 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 o 12 meses N = 4.150**	**Enoxaparina durante 5 días seguida por AVK, 3, 6 o 12 meses N = 4.131**
TEV sintomático recurrente*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP sintomático recurrente	43 (1,0%)	38 (0,9%)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

TVP sintomática recurrente	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP y TVP sintomáticos	1 (< 0,1%)	2 (< 0,1%)
EP fatal/muerte donde no puede excluirse EP	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Eventos hemorrágicos mayores	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 / Rivaroxabán 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 / Rivaroxabán 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 / Rivaroxabán 20 mg, una vez al día, en comparación con el placebo.

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

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

* p: < 0,0001 (superioridad)

HR: 0,19 (0,09 – 0,39)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

En el estudio **"EINSTEIN CHOICE"** (ver tabla 7), Xarelto / Rivaroxabán 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 / Rivaroxabán 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	350 [186-362] 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 / Rivaroxabán 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 / Rivaroxabán 10 mg una vez al día vs AAS 100 mg una vez al día; HR=0,26 (0,14–0,47)

+ Xarelto / Rivaroxabán 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 / Rivaroxabán 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)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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.

Pacientes con un reemplazo valvular aórtico (TAVR) recientemente

En un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, controlado con activo, multicéntrico impulsado por eventos, estudio fase III GALILEO, 1644 pacientes fueron aleatorizados a una estrategia basada en Rivaroxabán o a una estrategia basada en antiplaquetarios, 1-7 días después de un reemplazo valvular aórtico transcatéter. Los pacientes con fibrilación atrial anterior o con una indicación continua de anticoagulantes orales, fueron excluidos.
El objetivo principal era evaluar la eficacia y seguridad de un tratamiento basado en Rivaroxabán (10 mg de Rivaroxabán una vez al día junto con 75-100 mg de ácido acetilsalicílico – ASA - una vez al día por 90 días, seguido de Rivaroxabán 10 mg una vez al día) comparado con el tratamiento estándar (clopidogrel 75 mg una vez al día junto con 75-100 mg de ASA una vez al día por 90 días, seguido de ASA una vez al día). El estudio finalizó antes debido a un desbalance entre la muerte y eventos tromboembólicos.
En el análisis de intención de tratar (ITT) el punto final primario de eficacia, es decir, muerte y eventos tromboembólicos, ocurrieron en 105 pacientes (9.8 de cada 100 pacientes por año) en la rama de Rivaroxabán, y en 78 pacientes (7.21 de cada 100 pacientes por año) en la rama de antiplaquetario; el HR era de 1.35 (95% IC: 1.01; 1.81). En el análisis durante el tratamiento, el resultado primario de eficacia ocurrió en 68 pacientes (8.11 de cada 100 pacientes por año) en la rama de Rivaroxabán comparado con 63 (6.6 de cada 100 pacientes por año) en la rama de antiplaquetario; el HR fue de 1.21 (95% IC: 0.86; 1.71).
En el análisis ITT el punto final primario de seguridad, es decir, compuesto de sangrado potencialmente mortal, incapacitante o importante, ocurrieron en 46 pacientes (4.29 de cada 100

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

pacientes por año) en la rama de Rivaroxabán comparado con 31 (2.83 de cada 100 pacientes por año) en la rama de antiplaquetario; el HR fue de 1.50 (95% IC: 0.95; 2.37).

Pacientes con alto riesgo de síndrome antifosfolipídico triple positivo

En un estudio multicéntrico de etiqueta abierta, aleatorizado, patrocinado por un investigador con adjudicación de criterio de valoración ciego, Rivaroxabán se comparó con la warfarina en pacientes con un historial de trombosis, diagnosticados con síndrome antifosfolipídico y en alto riesgo de eventos tromboembólicos (positivos para las tres pruebas de antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas y anticuerpo anti-beta-2glicoproteína I). El ensayo se suspendió prematuramente después de reclutar a 120 pacientes debido a un exceso de eventos entre pacientes en el brazo de Rivaroxabán. El seguimiento medio fue 569 días. Se aleatorizaron cincuenta y nueve pacientes para recibir 20 mg de Rivaroxabán (15 mg de los pacientes con depuración de creatinina <50 ml/min) y 61 para recibir warfarina (INR 2.0-3.0). Ocurrieron eventos tromboembólicos en 12% de los pacientes aleatorizados para recibir Rivaroxabán (4 embolias isquémicas y 3 infartos de miocardio). No se reportaron eventos en los pacientes aleatorizados para recibir warfarina. Se presentó un sangrado grave en 4 pacientes (7%) del grupo de Rivaroxabán y 2 pacientes (3%) del grupo de warfarina.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción y biodisponibilidad: el Rivaroxabán se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas ($C_{máx}$) de dos a cuatro horas después de tomar el comprimido recubierto.

La absorción oral 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 $C_{máx}$ de Rivaroxabán a la dosis de 10 mg. Los comprimidos recubiertos de 10 mg de Xarelto / Rivaroxabán 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 / Rivaroxabán 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 / Rivaroxabán 15 mg y 20 mg se deben tomar con alimentos (ver “posología y forma de administración").

Con alimentos los comprimidos recubiertos de Xarelto / Rivaroxabán 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 $C_{máx}$ 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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

colon ascendente. Evítese la administración de rivaroxabán distal al estómago, ya que puede disminuir la absorción y la exposición correspondiente al medicamento.

La biodisponibilidad (ABC y $C_{máx}$) 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 (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”).

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 hepatopatía crónica, principalmente la cirrosis. En los pacientes a los que se pretende administrar

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 / Rivaroxabán 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 PT, 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 ≤ 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.

No se recomienda el uso en pacientes con clearance de creatinina < 15 mL/min. Xarelto / Rivaroxabán se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa y clearance de creatinina de

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

< 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) µg/l, respectivamente.

Datos preclínicos sobre seguridad
La evaluación de los datos de seguridad no clínica 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 y de la Embolia Sistémica en FA
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 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 / Rivaroxabán una vez al día. Los pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr < 30 - 50 mL/min), deben tomar un comprimido recubierto de 15 mg de Xarelto / Rivaroxabán una vez al día.
Los comprimidos recubiertos de Xarelto / Rivaroxabán de 15 mg y de Xarelto / Rivaroxabán 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 / Rivaroxabán 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 / Rivaroxabán de 15 a 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentos.
El comprimido triturado de Xarelto / Rivaroxabán se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda nasogástrica en el estómago se debe confirmar antes de administrar Xarelto / Rivaroxabán. El comprimido triturado se debe administrar en un volumen pequeño de agua por la sonda nasogástrica, irrigándola posteriormente con agua para su vaciado en el estómago. La

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

administración de los comprimidos triturados de Xarelto / Rivaroxabán 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 / Rivaroxabán 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.

Tratamiento y prevención 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 / Rivaroxabán 15 mg **dos veces al día** durante las **primeras 3 semanas**, seguidos de un comprimido recubierto de Xarelto / Rivaroxabán 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 debe considerar la administración de una dosis de Xarelto / Rivaroxabán 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 / Rivaroxabán 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Método y frecuencia de administración: durante las primeras 3 semanas de tratamiento agudo se deben tomar 15 mg de Xarelto / Rivaroxabán dos veces al día.
Después de las primeras 3 semanas iniciales, el tratamiento con Xarelto / Rivaroxabán debe continuarse con 20 mg una vez al día.
Los comprimidos recubiertos de Xarelto / Rivaroxabán 15 mg y Xarelto / Rivaroxabán 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 / Rivaroxabán 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 / Rivaroxabán de 15 mg o 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentos.
El comprimido triturado de Xarelto / Rivaroxabán se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda en el estómago se debe confirmar antes de administrar Xarelto / Rivaroxabán. 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 / Rivaroxabán 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 / Rivaroxabán inmediatamente para asegurar la administración de 30 mg de Xarelto / Rivaroxabán diarios. En este caso deben ser administrados inmediatamente dos comprimidos recubiertos de Xarelto / Rivaroxabán 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 / Rivaroxabán inmediatamente para asegurar la pauta recomendada de Xarelto / Rivaroxabán 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

Cambio de un antagonista de la vitamina K (AVK) a XARELTO®:

- Prevención del ictus y de la embolia sistémica:

Deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con Xarelto cuando el valor del RIN (Rango Internacional Normalizado) sea ≤ 3,0.

- Tratamiento de la TVP, EP y en la prevención de sus recurrencias en adultos:

Deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con Xarelto cuando el valor del RIN sea ≤ 2,5.

Al cambiar el tratamiento con AVK a Xarelto, los valores del RIN del paciente estarán falsamente elevados después de la toma de Xarelto. El RIN no es un parámetro válido para medir la actividad

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anticoagulante de Xarelto, por lo que 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 cualquier 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 ≥ 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 puede determinarse a partir de las 24 h que siguen a la dosis de Xarelto y siempre antes de la siguiente dosis. 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®:

Los pacientes adultos que están recibiendo un anticoagulante por vía parenteral, deben interrumpir el tratamiento anticoagulante por vía parenteral e iniciar el tratamiento con Xarelto de 0 a 2 horas antes de la siguiente administración programada del medicamento por vía parenteral (p. ej., heparina de bajo peso molecular). En el caso de un anticoagulante parenteral administrado por perfusión continua (p. ej., heparina no fraccionada intravenosa) Xarelto deberá administrarse en el momento de la suspensión del anticoagulante parenteral.

Cambio de XARELTO® a un anticoagulante parenteral:

Se debe interrumpir Xarelto y administrar la primera dosis de anticoagulante parenteral en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de Xarelto.

Insuficiencia renal

Los escasos datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán aumentan significativamente. Por lo tanto, Xarelto se debe usar con precaución en estos pacientes. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min (ver “Advertencias y precauciones especiales de uso” y “Propiedades farmacocinéticas”).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) se recomiendan las siguientes pautas posológicas:

- Para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día (ver sección “Propiedades farmacocinéticas”).
- Para el tratamiento de la TVP y de la EP, y la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP: se debe tratar a los pacientes con 15 mg dos veces al día durante las tres primeras

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

semanas. Después, cuando la dosis recomendada es de 20 mg una vez al día, deberá considerarse una reducción de la dosis de 20 mg una vez al día a 15 mg una vez al día si el riesgo de sangrado valorado en el paciente supera el riesgo de recurrencia de TVP y de EP. La recomendación para el uso de 15 mg se basa en el modelo farmacocinético que no se ha estudiado en este contexto clínico (ver las secciones “Advertencias y precauciones especiales de uso”, “Propiedades farmacodinámicas” y “Propiedades farmacocinéticas”).

Cuando la dosis recomendada es 10 mg una vez al día, no es necesario un ajuste de la dosis a partir de la dosis recomendada.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min) (ver sección “Propiedades farmacocinéticas”).

Insuficiencia hepática

Xarelto está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C (ver las secciones “Contraindicaciones” y “Propiedades farmacocinéticas”).

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis (ver sección “Propiedades farmacocinéticas”).

Peso corporal

No se requiere ajuste de dosis en adultos (ver sección “Propiedades farmacocinéticas”).

Sexo

No se requiere ajuste de dosis (ver sección “Propiedades farmacocinéticas”).

Pacientes sometidos a cardioversión

El tratamiento con Xarelto se puede iniciar o continuar en pacientes que requieran cardioversión.

Para una cardioversión guiada por ecocardiografía transesofágica (ETE) 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 (ver las secciones “Propiedades farmacodinámicas” y “Propiedades farmacocinéticas”). En todos los pacientes, se deberá confirmar antes de la cardioversión que el paciente ha tomado Xarelto según lo prescrito. En las decisiones sobre inicio y duración del tratamiento, se tendrán en cuenta las recomendaciones de las guías establecidas para el tratamiento anticoagulante en pacientes sometidos a cardioversión.

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

pacientes con fibrilación auricular no valvular que requieran anticoagulación oral y se sometan a ICP con colocación de stent (ver las secciones “Advertencias y precauciones especiales de uso” y “Propiedades farmacodinámicas”).

CONTRAINDICACIONES

Xarelto / Rivaroxabán 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 incluyendo pacientes cirróticos con Child Pugh B y Child Pugh C (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

La discontinuación temprana de cualquier anticoagulante oral, incluyendo Xarelto / Rivaroxabán, en ausencia de una alternativa anticoagulante adecuada, incrementa el riesgo de eventos trombóticos. Si se discontinúa Xarelto / Rivaroxabán por un motivo distinto al sangrado patológico o finalización del tratamiento, considere la posibilidad de cubrir con otro anticoagulante.

Pacientes con alto riesgo de síndrome antifosfolipídico triple positivo

Xarelto / Rivaroxabán no está recomendado en pacientes con historial de trombosis que han sido diagnosticados con síndrome antifosfolipídico y son triple positivo persistentemente (para anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas y anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína I) ya que el tratamiento con Rivaroxabán está asociado con un aumento en la tasa de eventos tromboembólicos recurrentes en comparación con los antagonistas de la vitamina K (VKA, Vitamin K Antagonists).

Pacientes con prótesis valvulares

Xarelto / Rivaroxabán no está recomendado para tromboprofilaxis en pacientes que han tenido recientemente un reemplazo valvular aórtico transcatéter (TAVR) en base a la información obtenida de estudios clínicos controlados y aleatorizados, que compararon un régimen con Xarelto / Rivaroxabán y un régimen antiplaquetario.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La seguridad y eficacia de Xarelto / Rivaroxabán no ha sido estudiada en pacientes con otras prótesis valvulares cardiacas u otros procedimientos valvulares; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Xarelto / Rivaroxabán proporciona una anticoagulación adecuada en esta población.

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 / Rivaroxabán 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 / Rivaroxabán 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 / Rivaroxabán 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

Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman Xarelto / Rivaroxabán deben ser observados cuidadosamente para detectar cualquier signo de sangrado. Se recomienda utilizar con

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

precaución en condiciones que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de Xarelto debe interrumpirse si se produce una hemorragia grave.

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de las mucosas (p.ej., epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito-urinaria) y anemia en los pacientes tratados con rivaroxabán a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina / hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas cuando se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se explica a continuación, presentan un mayor riesgo de hemorragia. En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y de anemia después del inicio del tratamiento. Cualquier disminución inexplicada de la hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.

Aunque el tratamiento con rivaroxabán no requiere una monitorización rutinaria de la exposición, la determinación de los niveles de rivaroxabán mediante un ensayo anti-factor Xa cuantitativo calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales, en las que el conocimiento de la exposición a rivaroxabán puede ayudar en la toma de decisiones clínicas, como, por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia.

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

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

La incidencia de hemorragia durante el tratamiento antitrombótico puede evidenciar una neoplasia maligna subyacente aún no diagnosticada, particularmente en el tubo gastrointestinal o el aparato genitourinario. Los pacientes con neoplasia maligna pueden tener un riesgo elevado de hemorragia y de trombosis de forma simultánea. El beneficio del tratamiento antitrombótico para el individuo debe ser sopesado frente al riesgo de hemorragia en los pacientes con cáncer activo, dependiendo de la ubicación del tumor, el tratamiento antineoplásico y el estadio del cáncer.

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroides (AINEs), ácido acetilsalicílico e inhibidores de la agregación plaquetaria (es decir, agentes plaquetarios) 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").

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 / Rivaroxabán 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 / Rivaroxabán 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) y punción lumbar

Cuando se realiza una anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o una punción lumbar, los pacientes tratados con antitrombóticos 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.

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 déficits 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 tromboprofilaxis.

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.

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 / Rivaroxabán. Xarelto / Rivaroxabán debe administrarse inmediatamente después de pasadas 6 horas del retiro del catéter.

Si ocurre una punción traumática, la administración de Xarelto / Rivaroxabán debe postergarse por 24 horas.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Pacientes de edad avanzada

La edad avanzada puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Reacciones dermatológicas

Se han notificado reacciones cutáneas graves incluyendo síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica y síndrome DRESS, asociadas con el uso de Rivaroxabán durante la Farmacovigilancia poscomercialización. Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento: la aparición de la reacción ocurre en la mayoría de los casos durante las primeras semanas de tratamiento. Se debe interrumpir el tratamiento con Rivaroxabán a la primera aparición de erupción cutánea grave (p.ej., extensa, intensa y/o con ampollas), o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones en las mucosas.

Mujeres en edad fértil

Xarelto / Rivaroxabán deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas eficaces.

Prolongación del intervalo QTc

No se ha observado un efecto de prolongación del intervalo QTc con Xarelto / Rivaroxabán (véase, “propiedades farmacocinéticas).

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

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

Información sobre los excipientes

Dado que los comprimidos de Xarelto contienen lactosa, los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes 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 comprimidos de XARELTO® (ver “composición”).

Este medicamento es libre de gluten.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Los comprimidos de Xarelto contienen menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, esencialmente “sin sodio”.

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-glucoproteína (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (Bcrp).

Inhibición del CYP

El Rivaroxabán no inhibe el CYP 3A4 ni 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 / Rivaroxabán 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 / Rivaroxabán con el ketoconazol, un antimicótico azólico, (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la P-gp, produjo un aumento de 2,6 veces del ABC media del Rivaroxabán, en estado de equilibrio, y un aumento 1,7 veces de la $C_{máx}$ media del Rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.

La administración concomitante 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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$. Este aumento, próximo a la magnitud de la variabilidad normal de ABC y $C_{máx}$, se considera no relevante clínicamente.

La eritromicina (500 mg 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 $C_{máx}$ medias del Rivaroxabán. Este aumento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la $C_{máx}$, y se considera clínicamente no relevante.

En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1.8 veces del ABC media y de 1.6 veces de la $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ de Rivaroxabán comparados con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante (ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 $C_{máx}$ media. Este incremento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y la $C_{máx}$ y es considerada como clínicamente no relevante (véase, "advertencias y precauciones especiales de empleo").

La administración concomitante de Xarelto / Rivaroxabán 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 / Rivaroxabán 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 / Rivaroxabán (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 / Rivaroxabán 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 / Rivaroxabán (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 / Rivaroxabán (20 mg) o de Xarelto / Rivaroxabán (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 / Rivaroxabán durante el período de conversión, se puede utilizar la actividad anti-factor Xa, el PiCT y el HepTest® debido a que estas pruebas no fueron afectadas por la warfarina. Desde el día 4 en adelante, después de suspender la warfarina, todas las pruebas (incluido el TP, TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y PET) reflejan sólo el efecto de Xarelto / Rivaroxabán (ver "posología y forma de administración").

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Si se desea analizar los efectos farmacodinámicos de la warfarina durante el periodo de conversión, puede utilizarse la determinación del RIN a la $C_{mínima}$ de Rivaroxabán (24 horas después de la toma previa de Rivaroxabán), pues esta prueba es mínimamente afectada por Rivaroxabán en este intervalo temporal.

No se observó interacción farmacocinética entre la warfarina y Xarelto / Rivaroxabán.

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 / Rivaroxabán 15 mg y el Xarelto / Rivaroxabán 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 / Rivaroxabán (véase "propiedades farmacodinámicas”).

Embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción

Xarelto / Rivaroxabán deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas eficaces.

Embarazo

Debido al riesgo intrínseco de hemorragia y a la evidencia de que Rivaroxabán atraviesa la placenta, Xarelto / Rivaroxabán está contraindicado en el embarazo (ver "Contraindicaciones" y "Datos preclínicos sobre seguridad"). La seguridad y eficacia de Xarelto / Rivaroxabán 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.

Lactancia

Xarelto / Rivaroxabán sólo puede administrarse después de interrumpir la lactancia materna (ver “Contraindicaciones” y “Datos preclínicos sobre seguridad”). La seguridad y eficacia de Xarelto / Rivaroxabán no se ha establecido en madres lactantes.

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

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.

REACCIONES ADVERSAS

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad del Xarelto / Rivaroxabán en veinte estudios de fase III en adultos, incluyendo a 70.021 pacientes sometidos a Rivaroxabán, y en dos estudios pediátricos de fase II y uno de fase III en un total de 412 pacientes (ver tabla 10).

Tabla 10. Número de pacientes estudiados, dosis total diaria y duración del tratamiento en los estudios con Xarelto de fase III para adultos y pacientes pediátricos

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 (RECORD 1-4)	6.097	10 mg	39 días
Prevención de tromboembolismo venoso en pacientes encamados (MAGELLAN)	3.997	10 mg	39 días
Tratamiento de TVP, EP y prevención de las recurrencias de TVP y EP (EINSTEIN DVT, -PE, -EXT, -CHOICE)	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 (ROCKET -AF, J-ROCKET)	7.750	20 mg	41 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes después de padecer un SCA	10.225	5 mg o 10 mg respectivamente, en combinación con AAS o bien con AAS más clopidogrel o ticlopidina	31 meses

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

(ATLAS ACS TIMI 51)			
Prevención de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y muerte cardiovascular y prevención de isquemia aguda de extremidades inferiores y mortalidad en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP). (COMPASS)	18.244	5 mg en combinación con AAS de 100 mg o sólo 10 mg	47 meses
Prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con un accidente cerebrovascular embólico reciente de origen indeterminado (NAVIGATE ESUS)	3,562	15 mg od	24 meses
Prevención de eventos de TEV sintomáticos y muertes relacionadas con TEV durante un periodo de 45 días posterior al alta hospitalaria en pacientes con enfermedad aguda de alto riesgo (MARINER)	5,982	10 (o 7.5) mg od	45 días
Reducir el riesgo de muerte, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en	2,499	2.5 mg bid combinado con AAS de 100 mg	42 meses (o >1,260 días)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

sujetos con insuficiencia cardiaca y arteriopatía coronaria significativa después de un episodio de insuficiencia cardiaca descompensada. (COMMANDER HF)			
Reducir la incidencia acumulada de TVP, EP y muerte relacionada con TEV en sujetos adultos con varios tipos de cáncer con alto riesgo de desarrollar TEV (CASSINI)	405	10 mg od	6.9 meses o (207 días)
Comparar una estrategia antitrombótica basada en rivaroxabán con una estrategia antiplaquetaria después del reemplazo de la válvula aórtica mediante transcatéter (TAVR) para optimizar los desenlaces clínicos (GALILEO)	801	10 mg od + dosis bajas de AAS / después de 90 días solo 10 mg	24 meses (o 720 días)
Tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y prevención de la recidiva del TEV en neonatos a término y niños menores de 18 años tras el inicio de un tratamiento anticoagulante estándar. (EINSTEIN Junior	329	Dosis ajustada al peso corporal para lograr una exposición similar a la observada en adultos tratados por TVP y EP con 20 mg de rivaroxabán una vez al día	12 meses

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Phase III)			
Prevención de episodios aterotrombóticos en pacientes tras un reciente procedimiento de revascularización de la extremidad inferior debido a una EAP sintomática (VOYAGER PAD)	3,256	2.5 mg bid combinado con AAS de 100 mg	42 meses

* Pacientes expuestos por lo menos a una dosis de Rivaroxabán.

Tabla 11. 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 (RECORD 1-4)	6,8% de los pacientes	5,9% de los pacientes
Prevención del tromboembolismo venoso en pacientes enfermos médicamente (MAGELLAN)	12,6% de los pacientes	2,1% de los pacientes
Tratamiento de TVP, EP y prevención de recurrencias (EINSTEIN DVT, -PE, -EXT, -CHOICE)	23% de los pacientes	1,6% de los pacientes
Prevención de ictus y de embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (ROCKET AF, J-ROCKET)	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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

(ATLAS ACS TIMI 51)		
Prevención de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y muerte cardiovascular y prevención de isquemia aguda de extremidades inferiores y mortalidad en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP). (COMPASS)	6,7 por 100 pacientes-año	0,15 por 100 pacientes-año
Prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con un accidente cerebrovascular embólico reciente de origen indeterminado (NAVIGATE ESUS)	12.4% de pacientes	0.3% de pacientes*
Prevención de eventos de TEV sintomáticos y muertes relacionadas con TEV durante un periodo de 45 días posterior al alta hospitalaria en pacientes con enfermedad aguda de alto riesgo (MARINER)	3.0% de pacientes	< 0.1% de pacientes*
Reducir el riesgo de muerte, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en sujetos con insuficiencia cardiaca y arteriopatía coronaria significativa después de un episodio de insuficiencia cardiaca descompensada. (COMMANDER HF)	11.5% de pacientes	1.4% de pacientes*
Reducir la incidencia acumulada de TVP, EP y muerte relacionada con TEV en sujetos adultos con varios tipos de	23.2% de pacientes	14.1% de pacientes*

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

cáncer con alto riesgo de desarrollar TEV (CASSINI)		
Comparar una estrategia antitrombótica basada en rivaroxabán con una estrategia antiplaquetaria después del reemplazo de la válvula aórtica mediante transcatéter (TAVR) para optimizar los desenlaces clínicos (GALILEO)	25.6% de pacientes	2.4 % de pacientes*
Tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y prevención de la recidiva del TEV en neonatos a término y niños menores de 18 años tras el inicio de un tratamiento anticoagulante estándar. (EINSTEIN Junior Phase III)	39.5% de pacientes	4.6% de pacientes
Prevención de episodios aterotrombóticos en pacientes tras un reciente procedimiento de revascularización de la extremidad inferior debido a una EAP sintomática (VOYAGER PAD)	(16.9% de pacientes) 8.38 por 100 años paciente	(1.5% de pacientes*) 0.74 por 100 años paciente

*Se aplicó un enfoque selectivo previamente especificado para la recopilación de eventos adversos.

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

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

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

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 / Rivaroxabán 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 12. Todas las reacciones adversas emergentes del tratamiento, reportadas en pacientes adultos en estudios de fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET AF, J—ROCKET, MAGELLAN, ATLAS, EINSTEIN (TVP/EP/EXTENSION/CHOICE) y COMPASS*, NAVIGATE ESUS*, MARINER*, COMMANDER HF*, CASSINI*, GALILEO*, en dos estudios de fase II y en uno en fase III EINSTEIN Junior en pacientes pediátricos y VOYAGER PAD*).

ÓRGANO o SISTEMA (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (incl. parámetros de laboratorio respectivos)	Trombocitosis (incl. aumento del recuento de plaquetas)[A]	
Trastornos cardiacos		Taquicardia	
Trastornos oculares	Hemorragia ocular (incl. hemorragia de la conjuntiva)		
Trastornos gastrointestinales	Sangrado gingival Hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal) Dispepsia Dolor abdominal y gastrointestinal Náuseas Estreñimiento [A] Diarrea Vómitos [A]	Sequedad de la boca	

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre [A] Edema periférico Disminución general de fuerzas y energía (incl. fatiga, astenia)	Sensación de malestar	Edema localizado [A]
Trastornos hepatobiliares		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 [A]	Pseudoaneurisma vascular [c]
Exploraciones complementarias	Aumento de las transaminasas	Aumento de la bilirrubina Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea [A] Aumento de la LDH [A] Aumento de la lipasa [A] Aumento de la amilasa [A] Aumento de la GGT [A]	Aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento concomitante de la ALT)
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos	Dolor en la extremidad [A]	Hemartrosis	Hemorragia muscular
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefalea	Hemorragia cerebral e intracraneal Síncope	
Trastornos renales y urinarios	Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia [B]) Insuficiencia renal (incl. aumento de la		

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	creatinina en la sangre, aumento de la urea en la sangre) [A]		
Trastornos de la vía respiratoria	Epistaxis Hemoptisis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado) Exantema Equimosis Hemorragia cutánea y subcutánea	Urticaria	
Trastornos vasculares	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)

*Se aplicó un enfoque selectivo previamente especificado para la recopilación de eventos adversos. La incidencia de reacciones adversas (RAM) no aumentó y no se identificaron nuevos RAM del análisis de los datos del estudio fase III en adultos.

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 (≥ 1/1000 a < 1/100).

Trastornos hepatobiliares: colestasis, hepatitis (incluida lesión hepatocelular) (En los ensayos de fase III combinados, estos eventos fueron raros (≥ 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 (≥ 1/1000 a < 1/100)).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Neumonía eosinofílica (En los ensayos de fase III combinados, estos eventos fueron muy infrecuentes (< 1/10.000)).

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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

Se han reportado casos raros de sobredosis de hasta 1960 mg. En caso de sobredosis, observe atentamente a su paciente en busca de complicaciones hemorrágicas u otras reacciones adversas (ver la sección "Tratamiento de hemorragias"). Debido a la absorción limitada, es de esperar un efecto techo sin incremento adicional en la exposición plasmática promedio a dosis supraterapéuticas de 50 mg o superiores.

Puede considerarse el uso de carbón activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por Xarelto / Rivaroxabán.

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

El tratamiento debe individualizarse en función de la severidad y localización de la hemorragia.

Puede realizarse 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 un agente procoagulante específico, como concentrado de complejo de protrombina activada (APCC), concentrado de complejo de protrombina (PCC), factor VIIa recombinante (rF VIIa) o andexanet alfa, un agente reversor inhibidor del factor Xa específico.

Sin embargo, actualmente hay una experiencia clínica muy limitada con el uso de estos productos en las personas que reciben Xarelto / Rivaroxabán (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 / Rivaroxabán.

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

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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Conservar los comprimidos recubiertos en el envase original.

Consérvese a temperatura ambiente no mayor a 30 °C.

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Bajo licencia de Bayer AG, Alemania

Fabricado por: Bayer AG, Leverkusen – Alemania.

En Argentina:

Importado y comercializado por BAYER S.A., Argentina

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

Fecha de última revisión:

En Bolivia:

Bayer Boliviana Ltda.

Av. Las Ramblas

Edificio Tacuaral II Piso 2

Centro Empresarial (Equipetrol Norte)

Santa Cruz – Bolivia

Q.F. Responsable: Susana Antezana

XARELTO® 15 mg: R.S. No. II-48062/2018

XARELTO® 20 mg: R.S. No. II-48063/2018

Venta bajo receta médica.

Fecha de última revisión:

Versión: CCDS 12 + 13 + 14 + 15

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2023-04112012-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 11 de Enero de 2023

Referencia: EX-2022-106702855- BAYER - prospectos - Certificado N54.896.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 39 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.11 12:18:01 -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
Date: 2023.01.11 12:18:02 -03:00

INFORMACION PARA EL PACIENTE

XARELTO® 15 MG / XARELTO® 20 mg

RIVAROXABÁN 15 mg – 20 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Alemana Venta bajo receta.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna otra duda, pregunte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No debe darlo a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si sus signos de enfermedad son los mismos que los suyos.
- Si considera que cualquiera de los eventos adversos que sufre es serio o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto

1. ¿QUÉ ES XARELTO / RIVAROXABÁN Y PARA QUÉ SE UTILIZA?
2. ¿QUÉ DEBE SABER ANTES DE TOMAR XARELTO / RIVAROXABÁN?
3. ¿CÓMO TOMAR XARELTO / RIVAROXABÁN?
4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS
5. CONSERVACIÓN DE XARELTO / RIVAROXABÁN
6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Xarelto® 15 mg comprimido recubierto
Xarelto® 20 mg comprimido recubierto
El principio activo es Rivaroxabán.

1. ¿QUÉ ES XARELTO / RIVAROXABÁN Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Xarelto contiene la sustancia activa Rivaroxabán.

Xarelto se utiliza en adultos para:

- prevenir coágulos de sangre en el cerebro (*accidente cerebrovascular*) o en otros vasos sanguíneos en el cuerpo si usted tiene una forma de ritmo cardiaco irregular llamada *fibrilación auricular no valvular*.
- tratar coágulos de sangre en las venas de las piernas (*trombosis venosa profunda*) y en los vasos sanguíneos de los pulmones (embolia pulmonar), y para prevenir la reaparición de coágulos de sangre en las venas de las piernas y/o en los pulmones.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

2. ¿QUÉ DEBE SABER ANTES DE TOMAR XARELTO / RIVAROXABÁN?

No tome Xarelto / Rivaroxabán

- si es alérgico (hipersensibilidad) a Rivaroxabán o a cualquiera de los demás componentes de Xarelto / Rivaroxabán. Los componentes se enumeran al final de este prospecto
- si está sangrando de forma excesiva
- si tiene una enfermedad o problemas en un órgano del cuerpo que aumente el riesgo de un sangrado grave (por ejemplo, úlcera de estómago, lesión o hemorragia en el cerebro o una intervención quirúrgica reciente en el cerebro o en los ojos)
- si está tomando medicamentos para prevenir la formación de coágulos en la sangre (p. ej., warfarina, dabigatran, apixaban o heparina), excepto cuando esté cambiando de tratamiento anticoagulante o mientras se le esté administrando heparina a través de un catéter venoso o arterial, para que éste no se obstruya
- si tiene una enfermedad del hígado lo que ocasiona un riesgo aumentado de hemorragia
- si está embarazada o en periodo de lactancia

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

Advertencias y precauciones

Tenga especial cuidado con Xarelto / Rivaroxabán

- si tiene un riesgo aumentado de hemorragia, como podría ser el caso en situaciones como las siguientes:
  - insuficiencia renal grave, ya que el funcionamiento de los riñones puede afectar a la cantidad de medicamento que actúa en el organismo
  - si está tomando otros medicamentos para prevenir la formación de coágulos de sangre (por ejemplo, warfarina, dabigatran, apixaban o heparina), cuando cambie a otro tratamiento anticoagulante o mientras reciba heparina a través de un catéter venoso o arterial, para que éste no se obstruya
  - trastornos hemorrágicos
  - presión sanguínea muy alta, no controlada con tratamiento médico
  - enfermedades del estómago o del intestino que puedan causar una hemorragia, como, por ejemplo, inflamación intestinal o del estómago, inflamación del esófago (garganta), por ejemplo, debido a la enfermedad de reflujo gastroesofágico (enfermedad en la que el ácido del estómago asciende hacia arriba en el esófago)
  - úlcera activa o una úlcera reciente de estómago o intestino
  - retinopatía (un problema con los vasos sanguíneos en el fondo de los ojos)
  - sangrado intracraneal o intracerebral reciente (sangrado en el cerebro)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- problemas con los vasos sanguíneos en el cerebro o en la columna vertebral
- una operación reciente en el cerebro, en la columna vertebral o en los ojos
- bronquiectasia (una enfermedad pulmonar en la que sus bronquios se ensanchan y llenan de pus) o hemorragia previa en los pulmones

- si tiene una válvula cardíaca protésica
- si su médico le ha diagnosticado una forma severa de síndrome antifosfolipídico, una enfermedad que puede causar coágulos de sangre.

También debe tener precaución si padece un cáncer activo – esto puede significar también que usted tenga un aumento en el riesgo de hemorragia. Cáncer activo significa que en los últimos 6 meses usted:

- ha sido diagnosticado con cáncer
- ha sufrido recaída de un cáncer
- ha recibido tratamiento para el cáncer

Informe a su médico antes de tomar Xarelto / Rivaroxabán si alguna de estas circunstancias le afecta. Su médico puede decidir si debe ser tratado con Xarelto / Rivaroxabán o si debe mantenerse bajo observación más estrecha.
No se recomienda Xarelto / Rivaroxabán si su médico determina que su presión arterial es inestable o se planea otro tratamiento o procedimiento quirúrgico para retirar el coágulo sanguíneo de los pulmones.

Si va a ser sometido a una intervención quirúrgica:

- es muy importante tomar Xarelto / Rivaroxabán antes y después de la operación, exactamente en los tiempos prescritos por su médico.

Si su intervención quirúrgica implica la colocación de un catéter o una inyección en la columna vertebral (por ej. para una anestesia epidural o espinal o para reducir el dolor):

- es muy importante que tome Xarelto / Rivaroxabán antes y después de la inyección o el retiro del catéter exactamente a las horas que le indicó su médico.
- avísele de inmediato a su médico si siente entumecimiento o debilidad en las piernas, o si tiene problemas intestinales o de vejiga después de terminada la anestesia, porque se requiere una atención urgente.

Otros medicamentos y Xarelto / Rivaroxabán

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.
Si está tomando:

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- otros medicamentos para reducir la coagulación sanguínea (p. ej., enoxaparina, clopidogrel o antagonistas de la vitamina K como la warfarina y el acenocumarol)
- medicamentos antiinflamatorios y para aliviar el dolor (p. ej. Naproxeno, o ácido acetilsalicílico)
- medicamentos para tratar la depresión (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN))

Informe a su médico antes de tomar Xarelto / Rivaroxabán, ya que el efecto de Xarelto / Rivaroxabán puede aumentar. Su médico decidirá si debe ser tratado con Xarelto / Rivaroxabán y si debe mantenerse bajo observación más estrecha.
Si su médico piensa que usted tiene un riesgo aumentado de padecer úlceras de estómago o intestino, él también puede utilizar un tratamiento antiulceroso preventivo.

Si está tomando:

- medicamentos para el tratamiento de la epilepsia (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital)
- hierba de San Juan, un producto a base de plantas para tratar la depresión
- rifampicina, un antibiótico

Informe a su médico antes de tomar Xarelto / Rivaroxabán, pues el efecto de Xarelto / Rivaroxabán puede reducirse. Su médico decidirá si debe ser tratado con Xarelto / Rivaroxabán y si debe mantenerse bajo observación más estrecha.
Durante el tratamiento con Xarelto / Rivaroxabán u otro agente antitrombótico, la inyección intramuscular puede causar hematomas, por lo que debe ser evitada.

Xarelto / Rivaroxabán con alimentos y bebidas

Xarelto / Rivaroxabán 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos.

Embarazo y lactancia

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

Conducción y uso de máquinas

Xarelto / Rivaroxabán puede causar eventos adversos como mareos (frecuencia: común) o desmayo (frecuencia: poco común) (ver “Posibles eventos adversos”). No deberá conducir ni utilizar máquinas si está afectado por estos síntomas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Xarelto / Rivaroxabán

Los comprimidos de Xarelto / Rivaroxabán contienen lactosa. Si su médico le ha comunicado que tiene intolerancia a algunos azúcares, contacte a su médico antes de tomar Xarelto / Rivaroxabán.
Los comprimidos de Xarelto / Rivaroxabán contienen menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, es decir, esencialmente “sin sodio”.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Este medicamento es libre de gluten.

3. ¿CÓMO TOMAR XARELTO / RIVAROXABÁN?

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

Cuánto tomar

- Para prevenir coágulos de sangre en el cerebro (*accidente cerebrovascular*) y en otros vasos sanguíneos en el cuerpo:
  La dosis normal es de un comprimido de 20 mg una vez al día.
  La dosis puede reducirse a un comprimido de 15 mg una vez al día, si sus riñones no funcionan adecuadamente.
  Si necesita que le realicen un procedimiento para tratar los vasos sanguíneos bloqueados en su corazón (llamado intervención coronaria percutánea – ICP con una inserción de un stent), existe evidencia limitada de reducir la dosis a un comprimido de Xarelto / Rivaroxabán 15 mg una vez al día (o a un comprimido de Xarelto / Rivaroxabán 10 mg una vez al día en caso de que sus riñones no funcionen adecuadamente) además de un medicamento antiagregante como clopidogrel.
- Para tratar coágulos de sangre en las venas de los miembros inferiores y en las venas de los pulmones, y para prevenir la reaparición de coágulos de sangre:
  La dosis normal es de un comprimido de 15 mg dos veces al día durante las 3 primeras semanas. Para el tratamiento después de 3 semanas, la dosis normal es de un comprimido de 20 mg una vez al día.
  Después de por lo menos 6 meses de tratamiento de los coágulos de sangre, su médico tal vez decida continuar el tratamiento con un comprimido de 10 mg una vez al día o un comprimido de 20 mg una vez al día.
  Si padece problemas en los riñones y toma un comprimido de Xarelto / Rivaroxabán 20 mg una vez al día, su médico podría decidir reducirle la dosis del tratamiento a un comprimido de Xarelto / Rivaroxabán 15 mg una vez al día pasadas 3 semanas si el riesgo de sangrado es superior al riesgo de tener otro coágulo de sangre.

Tragar el/los comprimido(s) preferiblemente con agua.

Xarelto / Rivaroxabán tiene que tomarse con alimentos.

Si tiene dificultad para tragar el comprimido entero, hable con su médico acerca de otras formas de tomar Xarelto.

El comprimido de Xarelto / Rivaroxabán se puede triturar y mezclar con agua o alimentos blandos, como el puré de manzana, inmediatamente antes de ingerirlo. Esta mezcla debe ir seguida inmediatamente de alimentos.

Si fuese necesario, su médico podría administrarle también los comprimidos de Xarelto / Rivaroxabán triturados mediante una sonda gástrica.

Cuándo tomar Xarelto / Rivaroxabán

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tome el/los comprimido(s) cada día hasta que su médico lo indique.
Intente tomar el/los comprimido(s) a la misma hora del día, para ayudarle a recordarlo.
Su médico decidirá durante cuánto tiempo debe continuar el tratamiento.

- Para prevenir coágulos en el cerebro (accidente cerebrovascular o derrame cerebral) y en otros vasos sanguíneos en el cuerpo

Si su ritmo cardiaco necesita ser restaurado por medio de un procedimiento llamado cardioversión, tome Xarelto / Rivaroxabán cuando su doctor se lo indique.

Si toma más Xarelto / Rivaroxabán del que debiera

La toma de demasiados comprimidos de Xarelto / Rivaroxabán aumenta el riesgo de hemorragia.
Contacte inmediatamente con su médico si ha tomado demasiados comprimidos de Xarelto / Rivaroxabán o concurra al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas – Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

Si ha olvidado tomar Xarelto / Rivaroxabán

- Si está tomando un comprimido de 20 mg o un comprimido de 15 mg al día y ha olvidado una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. No tome más de un comprimido en un solo día para compensar una dosis olvidada. Tome el próximo comprimido el día siguiente y luego siga tomando un comprimido una vez al día.
- Si está tomando un comprimido de 15 mg dos veces al día y ha olvidado una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. No tome más de dos comprimidos de 15 mg en un solo día. Si ha olvidado tomar una dosis, puede tomar dos comprimidos de 15 mg al mismo tiempo, para tomar un total de dos comprimidos (30 mg) en un día. El día siguiente debe seguir tomando un comprimido de 15 mg dos veces al día.

Si interrumpe el tratamiento con Xarelto / Rivaroxabán

No interrumpa la toma de Xarelto / Rivaroxabán sin consultar antes con su médico, pues Xarelto / Rivaroxabán trata y previene afecciones graves.
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Xarelto / Rivaroxabán puede causar eventos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
Si considera que cualquiera de los eventos adversos que sufre es serio o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.
Como otros medicamentos similares (antitrombóticos), Xarelto / Rivaroxabán puede causar hemorragias que pueden ser potencialmente mortales. Una hemorragia excesiva puede causar una

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

caída repentina de su presión arterial (shock). En algunos casos estas hemorragias podrían no ser evidentes.

Posibles efectos secundarios que podrían ser signos de sangrado:
Informe a su médico inmediatamente, si tiene alguno de los eventos adversos siguientes:

- hemorragia prolongada o excesiva
- debilidad excepcional, cansancio, palidez, mareos, cefalea, hinchazón inexplicada, dificultad al respirar, choque inexplicado y angina de pecho (dolor torácico), que pueden ser signos de sangrado.

Su médico puede decidir tenerle bajo observación más estrecha o cambiar la forma de ser tratado.
Posibles efectos secundarios que podrían ser signos de reacción cutánea grave:
Informe a su médico inmediatamente, si experimenta reacciones en la piel tales como:

- erupciones cutáneas intensas que se extienden, ampollas o lesiones en las mucosas, p.ej., en la boca o en los ojos (síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica).
- reacción a medicamentos que causa erupción, fiebre, inflamación de los órganos internos, anormalidades hematológicas y enfermedad sistémica (síndrome DRESS).

La frecuencia de estos efectos adversos es muy rara (hasta 1 de cada 10.000 personas).
Posibles efectos adversos que pueden ser signos de reacción alérgica grave.
Informe a su médico inmediatamente, si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta; dificultad para tragar; ronchas y dificultad para respirar; bajada repentina de la presión arterial. Las frecuencias de estos efectos adversos son muy raras (reacciones anafilácticas, que incluyen shock anafiláctico; pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas) y poco frecuentes (angioedema y edema alérgico; pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).

Se ha reportado que en el caso de Xarelto / Rivaroxabán los siguientes eventos adversos pueden ocurrir en adultos:
Frecuentes: podrían afectar hasta a 1 de cada 10 personas

- hemorragia en el estómago o intestino, sangre en la orina (hemorragia urogenital), menstruaciones abundantes), hemorragia nasal, hemorragia en las encías
- hemorragia en los ojos (incluyendo hemorragia en el blanco de los ojos)
- sangrado en el tejido (moretón) o en la profundidad (una cavidad) del cuerpo (hematoma)
- hemorragia después de una operación
- hinchazón en las extremidades
- dolor en las extremidades
- aumento de la temperatura corporal (fiebre)
- piel pálida, debilidad y dificultad para respirar debido a una reducción del recuento de glóbulos rojos (anemia)
- dolor de estómago, indigestión, sensación de náuseas o vómitos, estreñimiento, diarrea
- función alterada de los riñones (que podría identificarse en pruebas que le realice su médico)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- presión arterial baja (los síntomas podrían consistir en sentirse mareado o desvanecerse al ponerse de pie (hipotensión))
- debilidad, cansancio, cefalea, desmayo
- erupción cutánea, picor de la piel
- los análisis de sangre pueden presentar un aumento de algunas enzimas hepáticas
- tos con sangre

Poco frecuentes: podrían afectar hasta a 1 de cada 100 personas

- hemorragia en el cerebro o dentro del cráneo
- hemorragia en una articulación que causa dolor e hinchazón
- exudación de sangre o líquido de la herida quirúrgica
- sensación de malestar
- sequedad de boca
- reacciones alérgicas, incluyendo reacciones alérgicas cutáneas
- sarpullido elevado y con comezón (urticaria)
- función alterada del hígado (podría identificarse en pruebas que le realice su médico)
- los análisis de sangre pueden presentar un aumento de la bilirrubina, de algunas enzimas hepáticas o pancreáticas o del número de plaquetas
- aumento de la frecuencia cardíaca
- desmayo

Raros: podrían afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas

- hemorragia en el músculo
- colección de sangre (hematoma) después de una complicación en un procedimiento cardiaco en el que un catéter es insertado para tratar la estrechez de las arterias coronarias (pseudoaneurisma)
- hinchazón en una zona particular
- amarilleamiento de la piel y ojos (ictericia)

Frecuencia desconocida: no puede estimarse de los datos disponibles

- aumento de la presión dentro de los músculos de las piernas o los brazos después de una hemorragia, que causa dolor, hinchazón, alteración de la sensibilidad, entumecimiento o parálisis (síndrome compartimental)
- disminución de la orina, hinchazón de las extremidades, falta de aliento y fatiga después de un sangrado mayor (insuficiencia renal)

Después de la autorización de comercialización, se ha informado de los efectos secundarios siguientes:

- Reacción alérgica que provoca hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta (angioedema y edema alérgico).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Diarrea, gas atrapado, calambre estomacal, pérdida de peso causada por el bloqueo del flujo de bilis (colestasis), hinchazón o sensibilidad en el lado derecho del abdomen, hígado inflamado, incluyendo lesión hepática (hepatitis)
- Bajo número de plaquetas, que son células que ayudan a la coagulación sanguínea (trombocitopenia)
- acumulación de eosinófilos, un tipo de leucocitos granulocíticos que causan inflamación en los pulmones (neumonía eosinofílica)

Si considera que cualquiera de los eventos adversos que sufre es serio o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE XARELTO / RIVAROXABÁN

Mantener Xarelto / Rivaroxabán fuera de la vista y del alcance de los niños.
No utilice Xarelto / Rivaroxabán después de la fecha de caducidad indicada en la caja y en cada blíster después de CAD.
Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo desechar los medicamentos que ya no usa. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Qué contiene Xarelto / Rivaroxabán

- El principio activo es Rivaroxabán. Cada comprimido contiene 15 mg o 20 mg de Rivaroxabán.
- Los otros componentes son:
  Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, lactosa monohidrato, hipromelosa 5 cP, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio.
  Cubierta pelicular: macrogol 3350, hipromelosa 15 cP, dióxido de titanio (E171), rojo de óxido de hierro (E172).

Aspecto de Xarelto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos de Xarelto® 15 mg son de color rojo, redondos, biconvexos y están marcados con la cruz de BAYER en una cara y “15” y un triángulo en la otra.
Los comprimidos recubiertos de Xarelto® 20 mg son de color café rojizo, redondos, biconvexos y están marcados con la cruz de BAYER en una cara y “20” y un triángulo en la otra.

Titular de la autorización de comercialización y fabricante

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.
Bajo licencia de Bayer AG, Alemania
Fabricado por: Bayer AG, Leverkusen – Alemania.
®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.
Bajo licencia de Bayer AG, Alemania
Fabricado por: Bayer AG, Leverkusen – Alemania.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

En Argentina:

Importado y comercializado por BAYER S.A., Argentina

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

En Bolivia:

Bayer Boliviana Ltda.

Av. Las Ramblas

Edificio Tacuaral II Piso 2

Centro Empresarial (Equipetrol Norte)

Santa Cruz – Bolivia

Q.F. Responsable: Susana Antezana

XARELTO® 15 mg: R.S. No. II-48062/2018

XARELTO® 20 mg: R.S. No. II-48063/2018

Venta bajo receta médica.

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2023-04111275-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 11 de Enero de 2023

Referencia: EX-2022-106702855- BAYER - inf pacientes - Certificado N54.896

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.11 12:17:12 -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
Date: 2023.01.11 12:17:13 -03:00