



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2018-43271185- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-43271185- -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO BAYER S.A., solicita la corrección de un error material que se habría deslizado en la disposición DI-2019-3311-APN-ANMAT#MSYDS, correspondiente a la especialidad medicinal XARELTO / RIVAROXABAN, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RIVAROXABAN 2,5 mg, Certificado N° 54.896.

Que el error detectado recae en el Artículo 1°, en el documento GEDO correspondiente al prospecto.

Que dicho error se considera subsanable, en los términos de lo normado por el Artículo 101 del reglamento aprobado por Decreto N° 1759/72 (T.O. 2017).

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

Que la documentación aportada ha satisfecho los requisitos de la normativa aplicable.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

A/RTÍCULO 1°.- Rectifícase el error material detectado en el Artículo 1° de la Disposición DI-2019-3311-APN-ANMAT#MSYDS, en donde dice: “el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-

2019-12508391-APN-DERM#ANMAT”; debe decir: “el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-47485149-APN-DERM#ANMAT”.

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

ARTÍCULO 3°.- Regístrese, por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente con el documento correspondiente al prospecto, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, archívese.

EX-2018-43271185- -APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.07.16 14:20:57 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.16 14:21:00 -0300'

PROYECTO DE PROSPECTO

Xarelto® 2,5 mg

Rivaroxabán 2,5 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Alemana

COMPOSICIÓN

XARELTO® 2,5 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio activo: Rivaroxabán 2,5 mg.

Excipientes: núcleo del comprimido recubierto: celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, lactosa monohidrato 35,70 mg, hipromelosa 5 cP, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio; y cubierta pelicular: hipromelosa 15 cP, macrogol 3350, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores Directos del factor Xa

Código ATC: B01AF01

INDICACIONES

XARELTO® / Rivaroxabán está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardíacos elevados en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) solo, o con AAS más clopidogrel o ticlopidina (*ver sección "Posología y forma de administración"*).

Xarelto / Rivaroxabán, administrado en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP) sintomática, con alto riesgo de desarrollar eventos isquémicos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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

La activación del factor X al factor Xa (FXa) mediante la vía intrínseca y extrínseca juega una función central en la cascada de coagulación de sangre. El FXa convierte la protrombina directamente a trombina a través del complejo de la protombinasa y en última instancia, esta reacción deriva en la formación de coágulos de fibrina y la activación de plaquetas por la

trombina. Una molécula del FXa es capaz de generar más de 1000 moléculas de trombina debido a la naturaleza amplificadora de la cascada de coagulación. Además, la tasa de reacción del FXa unido a la protrombinasa, aumenta 300,000 veces en comparación la del FXa libre, y causa una explosión generadora de trombina. Los inhibidores selectivos del FXa pueden eliminar la explosión amplificada generadora de trombina. Como consecuencia, varias pruebas de coagulación, específicas y globales se ven afectadas por el Rivaroxabán. En seres humanos, se observó inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa.

Efectos farmacodinámicos

En seres humanos, se observó inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa. El Rivaroxabán afecta el tiempo de protrombina (TP) de una manera dependiente de la dosis, con una correlación cercana a las concentraciones plasmáticas (valor r equivale a 0.98), si se usa Neoplastin® Plus para el ensayo. Otros reactivos arrojarían distintos resultados. La lectura del TP se debe realizar en segundos ya que el índice internacional normalizado, RIN (International Normalized Ratio) está calibrado y validado únicamente para cumarinas y no se puede usar para ningún otro anticoagulante. En pacientes sometidos a cirugías ortopédicas mayores, los percentilos 5/95 para el TP (Neoplastin® Plus), de 2 a 4 horas después de la administración del comprimido (es decir, en el momento del efecto máximo), variaron de 13 a 25 segundos.

En un estudio de farmacología clínica sobre la reversión de la farmacodinámica de Rivaroxabán en sujetos adultos sanos (n = 22), se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 UI/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 la media de los valores del TP de Neoplastin® Plus en, aproximadamente, 1.0 segundo dentro de los 30 minutos, en comparación con reducciones de, aproximadamente, 3.5 segundos observadas con el PCC de 4 factores. En cambio, el PCC de 3 factores tuvo un efecto global más rápido y mayor en la reversión de los cambios en la generación de trombina endógena respecto del PCC de 4 factores.

El tiempo parcial de tromboplastina activado (activated partial thromboplastin time, aPTT) y el HepTest también se prolongaron de manera dependiente de la dosis; sin embargo, no se los recomienda para evaluar el efecto farmacodinámico de Rivaroxabán. La actividad contra el factor Xa también se ve afectada por el Rivaroxabán; sin embargo, no se dispone de un estándar para la calibración.

No es necesario controlar los parámetros de coagulación durante el tratamiento clínico de rutina con Xarelto / Rivaroxabán.

Eficacia y seguridad clínica en Síndrome Coronario Agudo

El programa clínico de Rivaroxabán fue diseñado para demostrar la eficacia de Xarelto / Rivaroxabán en la prevención de la muerte cardiovascular (CV), el infarto de miocardio (IM) o el

accidente cerebrovascular en sujetos con una reciente SCA (infarto de miocardio con elevación del segmento ST [STEMI], infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [NSTEMI] o angina inestable). Se incluyeron unos pocos pacientes que habían sufrido un accidente cerebrovascular o TIA anteriormente. Los datos limitados de pacientes con un accidente cerebrovascular o TIA previo no respaldan que 2.5 mg de Xarelto / Rivaroxabán dos veces al día en combinación con AAS o AAS más clopidogrel / ticlopidina, tienen una eficacia adecuada en estos pacientes. En el ensayo pivotal a doble ciego ATLAS ACS 2 TIMI 51, se asignó aleatoriamente a 15,526 pacientes en una proporción de 1:1:1, a uno de 3 grupos de tratamiento: Xarelto / Rivaroxabán a 2.5 mg orales dos veces al día, todos los días; 5 mg orales dos veces al día, todos los días; o placebo dos veces al día. La mediana del tiempo en el tratamiento fue de 13 meses y la duración general del tratamiento fue de hasta casi 3 años. El 93.2% de los pacientes recibió AAS concomitantemente más tratamiento con una tienopiridina y el 6.8% recibió AAS solo.

Entre los pacientes que recibían terapia antiplaquetaria dual, el 98.8% recibió clopidogrel, el 0.9% recibió ticlopidina y el 0.3% recibió prasugrel.

Comparado con placebo, Xarelto / Rivaroxabán redujo significativamente el criterio de valoración primario compuesto de muerte cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular. Además, el criterio de valoración secundario 1 (todas las causas de muerte, IM o accidente cerebrovascular) también se redujo significativamente (ver Tabla 1). Los sujetos con antecedentes de ICC obtuvieron un beneficio sustancial del tratamiento con Rivaroxabán (ver Tabla 1). Un análisis adicional mostró diferencias en las tasas de incidencia de la trombosis del stent, en comparación con el placebo en los grupos de 2.5 mg dos veces al día (HR: 0.70, IC del 95%: 0.51, 0.97) y de 5 mg dos veces al día (HR: 0.70, IC del 95%: 0.51, 0.98) (ver la Tabla 3). Las tasas de incidencia para el resultado de seguridad principal (eventos de hemorragia mayor no-CABG TIMI) fueron más altas en los pacientes tratados con Xarelto / Rivaroxabán que en los pacientes que recibieron placebo (ver Tabla 2), como también lo fueron las tasas de incidencia de eventos hemorrágicos potencialmente mortales, pero se equilibraron entre Xarelto / Rivaroxabán y placebo para los componentes de los eventos hemorrágicos fatales, hipotensión que requirió tratamiento con fármacos intravenosos inotrópicos e intervención quirúrgica como resultado de hemorragia continua.

Los pacientes recibieron la primera dosis de Xarelto / Rivaroxabán, como mínimo, 24 horas y, como máximo, 7 días (media de 4.7 días) después de la internación hospitalaria y tan pronto como fue posible después de la estabilización del evento índice de SCA, incluidos los procedimientos de revascularización y cuando normalmente se interrumpiría la terapia anticoagulante parenteral.

Tanto el régimen de Rivaroxabán de 2.5 mg dos veces al día, todos los días, como el régimen de 5 mg dos veces al día, todos los días fueron eficaces al reducir aún más la incidencia de los eventos CV sobre un fondo de terapia antiplaquetaria estándar. El régimen de 2.5 mg dos veces al día, todos los días, redujo la mortalidad, y existen evidencias que indican que la dosis

más baja presentó menores riesgos de hemorragia, por lo tanto, Rivaroxabán a 2.5 mg dos veces al día, todos los días, debería usarse para la prevención de eventos CV en pacientes después de un SCA, en combinación con AAS solo o con AAS más una tieropiridina.

Tabla 1: Resultados de eficacia de la fase III ATLAS TIMI 51

Población del estudio	Pacientes con síndrome coronario agudo reciente ^{a)}			
	Xarelto 2.5 mg vía oral, dos veces al día N=5114 n (%) Hazard Ratio (IC del 95%) Valor de P b)	Xarelto 5 mg vía oral dos veces al día N=5115 n (%) Hazard Ratio (IC del 95%) Valor de P b)	Combinado N=10229 n (%) Hazard Ratio (IC del 95%) Valor de P b)	Placebo N=5113 n (%)
Muerte cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular*	313 (6.1%) 0.84 (0.72, 0.97) P=0.020	313 (6.1%) 0.85 (0.73, 0.98) P=0.028	626 (6.1%) 0.84 (0.74, 0.96) P=0.008	376 (7.4%)
Toda causa de muerte, IM o accidente cerebrovascular*	320 (6.3%) 0.83 (0.72, 0.97) P=0.016	321 (6.3%) 0.84 (0.73, 0.98) P=0.025	641 (6.3%) 0.84 (0.74, 0.95) P=0.006	386 (7.5%)
Muerte cardiovascular	94 (1.8%) 0.66 (0.51, 0.86) P=0.002**	132 (2.6%) 0.94 (0.75, 1.20) P=0.633	226 (2.2%) 0.80 (0.65, 0.99) P=0.038**	143 (2.8%)
Muerte	103 (2.0%) 0.68 (0.53, 0.87) P=0.002**	142 (2.8%) 0.95 (0.76, 1.19) P=0.662	245 (2.4%) 0.81 (0.66, 1.00) P=0.044**	153 (3.0%)
IM	205 (4.0%) 0.90 (0.75, 1.09) P=0.270	179 (3.5%) 0.79 (0.65, 0.97) P=0.020**	384 (3.8%) 0.85 (0.72, 1.00) P=0.047**	229 (4.5%)
Accidente cerebrovascular	46 (0.9%) 1.13 (0.74, 1.73) P=0.562	54 (1.1%) 1.34 (0.90, 2.02) P=0.151	100 (1.0%) 1.24 (0.86, 1.78) P=0.246	41 (0.8%)

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
RAFAELA ZUNINI
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 5941

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 12119

IF-2019-42046331-APN-DGA#ANMAT

Población del estudio	Pacientes con síndrome coronario agudo reciente ^{a)}			
	Xarelto 2.5 mg vía oral, dos veces al día N=5114 n (%) Hazard Ratio (IC del 95%) Valor de P b)	Xarelto 5 mg vía oral dos veces al día N=5115 n (%) Hazard Ratio (IC del 95%) Valor de P b)	Combinado N=10229 n (%) Hazard Ratio (IC del 95%) Valor de P b)	Placebo N=5113 n (%)
Muerte cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular en un subgrupo de pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca	59/562 (10.5%) 0.58 (0.42, 0.81) P=0.016 **	64/574 (11.1%) 0.61 (0.44, 0.83) P=0.030 **	123/1136 (10.8%) 0.59 (0.45, 0.78) P=0.006 **	96/558 (17.2%)
Trombosis del STENT ^{c)}	61 (1.2%) 0.70 (0.51, 0.97) P=0.033 **	61 (1.2%) 0.70 (0.51, 0.98) P=0.034 **	122 (1.2%) 0.70 (0.53, 0.92) P=0.011 **	87 (1.7%)

a) Población de intención a tratar modificada

b) vs placebo; valor de p en la prueba de orden logarítmico

c) Población total ITT

* Estadísticamente superior

** Nominalmente significativo

Tabla 1: Resultados de seguridad de la fase III ATLAS ACS 2 TIMI 51

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
RAFAELA ZUNINI
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 15941

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 15941

IF-2019-42046331-APN-DGA#ANMAT

Población del estudio	Pacientes con síndrome coronario agudo reciente ^{a)}			
	Xarelto 2.5 mg vía oral, dos veces al día N=5115 n (%) Hazard Ratio (CI del 95%) Valor de P b)	Xarelto 5 mg vía oral, dos veces al día N=5110 n (%) Hazard Ratio (CI del 95%) Valor de P b)	Combinado N=10225 n (%) Hazard Ratio (CI del 95%) Valor de P b)	Placebo N=5125 n (%)
Evento de hemorragia mayor no-CABG TIMI*	65 (1.3%) 3.46 (2.08, 5.77) P≤0.001	82 (1.6%) 4.47 (2.71, 7.36) P≤0.001	147 (1.4%) 3.96 (2.46, 6.38) P≤0.001	19 (0.4%)
TIMI que amenaza la vida	41 (0.8%)	57 (1.1%)	98 (1.0%)	19 (0.4%)
Evento hemorrágico fatal	6 (0.1%)	15 (0.3%)	21 (0.2%)	9 (0.2%)
Hemorragia intracraneal sintomática	14 (0.3%)	18 (0.4%)	32 (0.3%)	5 (0.1%)
Hipotensión que requiere tratamiento con fármacos intravenosos inotrópicos	3 (0.1%)	8 (0.2%)	11 (0.1%)	3 (0.1%)
Hemorragia que requiere intervención quirúrgica	7 (0.1%)	6 (0.1%)	13 (0.1%)	9 (0.2%)
Transfusión de 4 o más unidades de sangre durante un período de 48 horas	19 (0.4%)	29 (0.6%)	48 (0.5%)	6 (0.1%)

a) grupo de análisis de seguridad emergentes del tratamiento

b) vs. Placebo; valor de p en la prueba de orden logarítmico

* Estadísticamente significativo

Eficacia y seguridad clínica en EAC/EAP

El estudio de fase III COMPASS (27,395 pacientes, 78% hombres, 22% mujeres) demostró la eficacia y la seguridad de Xarelto / Rivaroxabán en la prevención de la variable combinada de muerte CV, IM e ictus en pacientes con EAC o EAP sintomática con un riesgo alto de eventos

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
RAFAELA ZUNINI
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 15981

Xarelto 2,5_CCDS 12

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 15981

IF-2019-42046331-APN-DGA#ANMAT

Página 6 de 44

isquémicos. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante una mediana de 23 meses y un máximo de 3.9 años.

Se asignó aleatoriamente a sujetos sin una necesidad continua de tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones para recibir pantoprazol o placebo. A continuación, todos los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1:1 para recibir Rivaroxabán 2.5 mg dos veces al día/AAS 100 mg una vez al día, Rivaroxabán 5 mg, dos veces al día o AAS 100 mg una vez al día solo, así como sus correspondientes placebos. Los pacientes con EAC presentaban EAC multivaso y/o IM previo. Los pacientes menores de 65 años tenían que presentar aterosclerosis con afectación de al menos dos lechos vasculares o al menos dos factores de riesgo cardiovasculares adicionales.

Los pacientes con EAP se habían sometido a intervenciones previas tales como cirugía de derivación o angioplastia transluminal percutánea o amputación de una extremidad o de un pie por arteriopatía o claudicación intermitente con un índice de presión arterial tobillo/brazo < 0.90 y/o estenosis arterial periférica significativa o revascularización carotídea previa o estenosis carotídea asintomática $\geq 50\%$.

Los criterios de exclusión incluían la necesidad de tratamiento antiagregante plaquetario doble u otro tratamiento antiagregante plaquetario distinto del AAS o tratamiento anticoagulante oral, así como los pacientes con un riesgo alto de hemorragia, o insuficiencia cardíaca con una fracción de eyección < 30% o de clase III o IV según la clasificación de la New York Heart Association, o un ictus isquémico no lacunar en el mes anterior o antecedentes de ictus hemorrágico o lacunar.

Xarelto / Rivaroxabán 2.5 mg dos veces al día en combinación con AAS 100 mg una vez al día fue superior a AAS 100 mg en la reducción de la variable principal combinada de muerte CV, IM e ictus (ver Tabla 3 y Figura 1).

Se observó un aumento significativo de la variable principal de seguridad (eventos hemorrágicos mayores conforme a los criterios modificados de la ISTH) en los pacientes tratados con Xarelto / Rivaroxabán 2.5 mg dos veces al día en combinación con AAS 100 mg una vez al día en comparación con los pacientes que recibieron AAS 100 mg (ver Tabla 4). Para la variable principal de eficacia, el beneficio observado de Xarelto / Rivaroxabán 2.5 mg dos veces al día más AAS 100 mg una vez al día en comparación con AAS 100 mg una vez al día correspondió a un HR=0.89 (IC 95%: 0.7 – 1.1) en los pacientes ≥ 75 años (incidencia: 6.3% frente a 7.0%) y a un HR = 0.70 (IC 95%: 0.6 – 0.8) en los pacientes menores de 75 años (3.6% frente a 5.0%). Para la hemorragia mayor conforme a los criterios modificados de la ISTH, el aumento del riesgo observado correspondió a un HR=2.12 (IC 95%: 1.5 – 3.0) en los pacientes ≥ 75 años y a un HR = 1.53 (IC 95%: 1.2 – 1.9) en los pacientes menores de 75 años (2.6% frente a 1.7%).

Tabla 3. Resultados de eficacia del estudio fase III COMPASS

Población	Pacientes con EAC o EAP ^{a)}
-----------	---------------------------------------

del estudio						
Pauta de tratamiento	Xarelto 2.5 mg dos veces al día en combinación con AAS 100 mg una vez al día N=9152		AAS 100 mg una vez al día N=9126			
	Pacientes con acontecimientos	KM %	Pacientes con acontecimientos	KM %	HR (IC 95%)	Valor de p ^{b)}
Ictus, IM o muerte de origen CV	379 (4.1%)	5.2%	496 (5.4%)	7.2%	0.76 (0.66; 0.86)	p=0.00004*
- Ictus	83 (0.9%)	1.2%	142 (1.6%)	2.2%	0.58 (0.44; 0.76)	p=0.00006
- IM	178 (1.9%)	2.5%	205 (2.2%)	2.9%	0.86 (0.70; 1.05)	p=0.14458
- Muerte de origen CV	160 (1.7%)	2.2%	203 (2.2)	2.9%	0.78 (0.64; 0.96)	p=0.02053
Muerte por todas las causas	313 (3.4%)	4.5%	378 (4.1%)	5.6%	0.82 (0.71; 0.96)	
Isquemia aguda de las extremidades	22 (0.2%)	0.3%	40 (0.4%)	0.6%	0.55 (0.32;0.92)	

a) análisis por intención de tratar, análisis principales

b) en comparación con AAS 100 mg; valor de p Log-Rank

* La reducción de la variable principal de eficacia fue estadísticamente superior.

IC: Intervalo de confianza; KM %: estimaciones de Kaplan-Meier del riesgo de incidencia acumulado calculado a los 900 días; CV: cardiovascular; IM: infarto de miocardio.

Tabla 4. Resultados de seguridad del estudio de fase III COMPASS

Población del estudio	Pacientes con EAC/EAP ^{a)}		
	Pauta de tratamiento	Hazard Ratio (IC 95%)	Valor de p ^{b)}
	Xarelto 2.5 mg dos veces al día en combinación con AAS 100 mg una	AAS 100 mg una vez al día N = 9.126	

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
RAFAELA ZUNINI
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 16941

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

IF-2019-42046331-APN-DGA#ANMAT

	vez al día, N = 9.152 n (riesgo acum. %)	n (riesgo acum. %)	
Hemorragia mayor conforme a los criterios modificados de la ISTH	288 (3.9%)	170 (2.5%)	1.70 (1.40; 2.05) p<0.00001
- Evento hemorrágico mortal	15 (0.2%)	10 (0.2%)	1.49 (0.67; 3.33) p=0.32164
- Hemorragia sintomática en órgano crítico (no mortal)	63 (0.9%)	49 (0.7%)	1.28 (0.88; 1.86) p=0.19679
- Hemorragia en el sitio quirúrgico que requiere re-intervención (no mortal, no en órgano crítico)	10 (0.1%)	8 (0.1%)	1.24 (0.49; 3.14) p=0.65119
- Hemorragia que precisa hospitalización (no mortal, no en órgano crítico, no requiere re-intervención)	208 (2.9%)	109 (1.6%)	1.91 (1.51; 2.41) p<0.00001
• Con estancia nocturna	172 (2.3%)	90 (1.3%)	1.91 (1.48; 2.46) p<0.00001
• Sin estancia nocturna	36 (0.5%)	21 (0.3%)	1.70 (0.99; 2.92) p=0.04983
Hemorragia gastrointestinal mayor	140 (2.0%)	65 (1.1%)	2.15 (1.60; 2.89) p<0.00001
Hemorragia intracraneal mayor	28 (0.4%)	24 (0.3%)	1.16 (0.67; 2.00) p=0.59858

a) análisis por intención de tratar, análisis principales

b) en comparación con AAS 100 mg; valor de p Log-Rank

IC: Intervalo de confianza; riesgo acum.: riesgo de incidencia acumulado (estimaciones de Kaplan-Meier) a los 30 meses; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis.

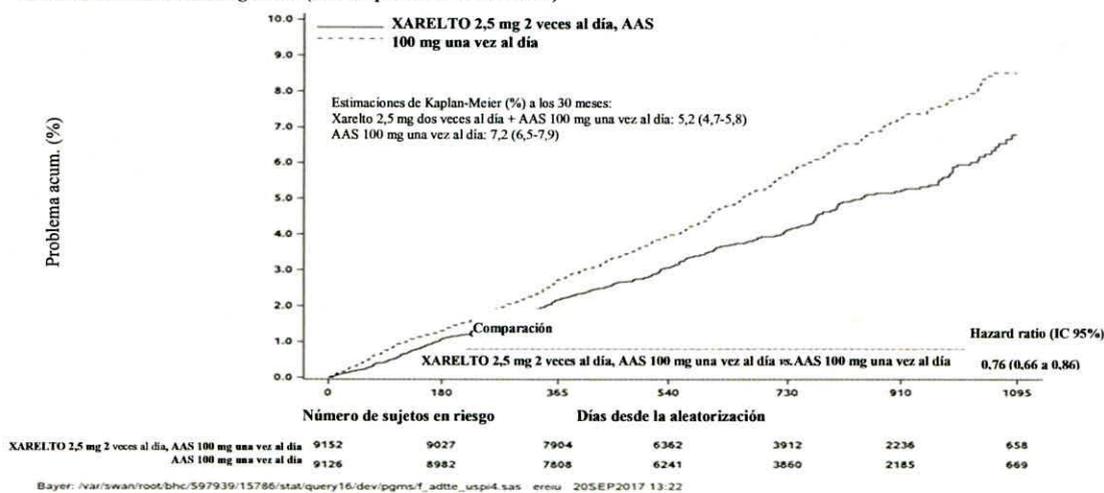
BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
RAFAELA ZUNINI
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 15941

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 15941

IF-2019-42046331-APN-DGA#ANMAT

Figura 1. Tiempo transcurrido hasta la primera incidencia de la variable principal de eficacia (ictus, infarto de miocardio, muerte cardiovascular) en el estudio COMPASS

Gráfico de Kaplan-Meier para la tasa de incidencia acumulada de la variable principal de eficacia hasta la fecha de corte de las variables rivaroxaban/AAS globales (análisis por intención de tratar)



Propiedades farmacocinéticas

Absorción y biodisponibilidad

El Rivaroxabán se absorbe rápidamente y las concentraciones máximas ($C_{m\acute{a}x}$) aparecen entre 2-4 horas después de la administración del comprimido.

La absorción oral de Rivaroxabán es casi completa y la biodisponibilidad oral es alta (80-100%) para la dosis en comprimidos de 2.5 mg y 10 mg, independientemente de las condiciones de ayuno/alimento. La ingesta de alimentos no afecta el ABC o $C_{m\acute{a}x}$ de Rivaroxabán a la dosis de 10 mg. Los comprimidos de Xarelto / Rivaroxabán de 2.5 mg y 10 mg se pueden tomar con y sin alimentos (*ver sección "Posología y método de administración"*).

La variabilidad en la farmacocinética de Rivaroxabán es moderada con variabilidad entre individuos (CV%) que va del 30% al 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 $C_{m\acute{a}x}$ en comparación con el comprimido cuando se libera Rivaroxabán granulado en el intestino delgado proximal. La exposición disminuye adicionalmente si se libera el medicamento en la porción distal del intestino delgado o en el colon ascendente. Evítese la administración de Rivaroxabán distal al estómago ya que puede disminuir la absorción y la exposición correspondiente al medicamento.

La biodisponibilidad (ABC y $C_{m\acute{a}x}$) de 20 mg de Rivaroxabán administrados por vía oral como comprimido triturado y mezclado en 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

BAYER S.A.
 RICARDO GUTIERREZ 3652
 RAFAELA ZUNINI
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA PROFESIONAL 15941

BAYER S.A.
 RICARDO GUTIERREZ 3652
 VERÓNICA ZUNINI
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA PROFESIONAL 18119

IF-2019-42046331-APN-DGA#ANMAT

resultados de biodisponibilidad de este estudio probablemente sean aplicables a dosis más bajas de Rivaroxabán.

Distribución

En seres humanos, la unión de las proteínas plasmáticas es alta, de aproximadamente 92% a 95%, siendo la albúmina sérica el componente de unión principal. El volumen de distribución es moderado siendo V_{ss} aproximadamente 50 litros.

Metabolismo y eliminación

De la dosis de Rivaroxabán administrada, aproximadamente 2/3 sufre una degradación metabólica, cuya mitad se elimina entonces renalmente y la otra mitad se elimina a través de la materia fecal. El último 1/3 de la dosis administrada se elimina mediante la excreción renal directa como sustancia activa inalterada en la orina, fundamentalmente a través de la secreción renal activa.

El Rivaroxabán se metaboliza vía CYP 3A4, CYP 2J2 y mecanismos independientes de CYP. La degradación oxidativa de la porción de morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amidas son las principales vías de biotransformación. En base a investigaciones in vitro, Rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (P-glicoproteína) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama).

El Rivaroxabán inalterado es el compuesto más importante en el plasma humano, sin metabolitos circulantes principales ni activos presentes. Con una depuración sistémica de alrededor de 10 l/h, el Rivaroxabán se puede clasificar como un fármaco de depuración baja. La eliminación del Rivaroxabán del plasma ocurrió con vidas medias terminales de 5 a 9 horas en individuos jóvenes, y con vidas medias terminales de 11 a 13 horas en los ancianos.

Pacientes geriátricos

Los pacientes ancianos exhibieron mayores concentraciones plasmáticas que los pacientes jóvenes, con valores medios del ABC alrededor de 1.5 veces más altos, principalmente debido a la depuración total y renal reducida (aparente) (ver sección "Posología y método de administración").

Género

No hubo diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes entre pacientes hombres y mujeres (ver sección "Posología y método de administración")

Peso corporal

Pesos corporales extremos (<50 kg vs. >120 kg) influenciaron poco las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán (menos del 25%) (ver sección "Posología y método de administración").

Niños y adolescentes

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
RAFAELA ZUNINI
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 18981

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 19119

IF-2019-42046331-APN-DGA#ANMAT

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años (*ver sección "Posología y método de administración"*).

Diferencias étnicas

No se observaron diferencias étnicas entre pacientes de origen caucásico, afroamericanos, hispanos, japoneses o chinos en cuanto a la farmacocinética y farmacodinámica (*ver sección "Posología y método de administración"*).

Disfunción hepática

El efecto de la disfunción hepática sobre la farmacocinética de Rivaroxabán se ha estudiado en sujetos categorizados de acuerdo con la clasificación de Child Pugh, un procedimiento estándar en el desarrollo clínico. El propósito original de la clasificación de Child Pugh es evaluar el pronóstico de la enfermedad hepática crónica, principalmente cirrosis. En los pacientes en los que el objetivo es la anticoagulación, el aspecto crucial de la disfunción hepática es la síntesis reducida de los factores de coagulación normales. Debido a que solamente una de las cinco mediciones clínicas/bioquímicas que componen el sistema de clasificación de Child Pugh captura este aspecto, el riesgo de hemorragia en pacientes puede no tener correlación clara con este esquema de clasificación. Por lo tanto, la decisión de tratar a los pacientes con un anticoagulante debería tomarse independientemente de la clasificación de Child Pugh. Xarelto / Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con la coagulopatía que conlleva un riesgo de hemorragia clínicamente relevante.

Los pacientes cirróticos con disfunción hepática leve (clasificada como Child Pugh A) exhibieron solamente cambios menores en la farmacocinética de Rivaroxabán (un aumento 1.2 veces en el ABC de Rivaroxabán, en promedio), casi comparable con el correspondiente grupo sano de control. No se observaron diferencias relevantes en las propiedades farmacodinámicas entre estos grupos.

En los pacientes cirróticos con disfunción hepática moderada (clasificada como Child Pugh B), la media del ABC de Rivaroxabán aumentó significativamente en 2.3 veces, en comparación con voluntarios sanos, debido al deterioro significativo de la depuración del fármaco, que indica enfermedad hepática importante. El ABC libre aumentó en 2.6 veces. No existen datos de pacientes con disfunción hepática grave. La inhibición de la actividad del factor Xa aumentó por un factor de 2.6 comparada con voluntarios sanos; la prolongación de TP aumentó similarmente por un factor de 2.1. La prueba de coagulación global TP evalúa la vía extrínseca que consiste en los factores de coagulación VII, X, V, II y I que se sintetizan en el hígado. Los pacientes con disfunción hepática moderada fueron más sensibles al Rivaroxabán, lo que resultó en una relación FC/FD más abrupta entre la concentración y el TP.

No existen datos disponibles sobre pacientes clasificados como Child Pugh C (*ver sección "Posología y método de administración", "Contraindicaciones"*).

Disfunción renal

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
RAFAELA ZUNINI
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 15941

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13116

IF-2019-42046331-APN-DGA#ANMAT

Hubo un aumento en la exposición a Rivaroxabán inversamente correlacionado con la disminución en la función renal, según se evaluó mediante las mediciones de depuración de creatinina. En individuos con disfunción renal leve (CICr: ≤ 80 -50 ml/min), moderada (CICr: <50 -30 ml/min) o grave (CICr: <30 -15 ml/min), las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán (ABC) fueron 1.4, 1.5 y 1.6 veces mayores respectivamente, comparado con voluntarios sanos (*ver sección "Posología y forma de administración", "Advertencias y precauciones especiales de empleo"*).

Los aumentos correspondientes en cuanto a los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados (*ver sección "Posología y forma de administración", "Advertencias y precauciones especiales de empleo"*).

En individuos con disfunción renal leve, moderada o grave, la inhibición general de la actividad del factor Xa aumentó por un factor de 1.5, 1.9 y 2.0 respectivamente, comparada con la de voluntarios sanos; la prolongación del TP aumentó similarmente por un factor de 1.3, 2.2 y 2.4 respectivamente. No hay datos de pacientes con CICr <15 ml/min.

Debido a la enfermedad subyacente, los pacientes con disfunción renal grave corren un mayor riesgo tanto de hemorragia como de trombosis.

Administración concomitante de inductores potentes del CYP 3A4

En un estudio de fase I, la administración concomitante de Xarelto / Rivaroxabán con el inductor potente del CYP 3A4 y la gp-P rifampicina dio lugar a una disminución aproximada de un 50% en el ABC media de Rivaroxabán, con disminución paralela en sus efectos farmacodinámicos.

En un estudio de fase IIa, se estudió la FC/FD de un régimen de dosis adaptado de Rivaroxabán (30 mg dos veces al día en las primeras 3 semanas de tratamiento, seguido de 20 mg dos veces al día) en 19 pacientes tratados por TVP o EP y quienes fueron medicados de forma concomitante con un inductor potente del CYP 3A4 y la gp-P (rifampicina o fenitoína). El régimen de dosis adaptado en estos pacientes condujo a una exposición y farmacodinámica similares, en comparación con pacientes tratados por TVP (15 mg dos veces al día en las primeras 3 semanas de tratamiento, seguido de 20 mg una vez al día) sin la administración concomitante de un inductor potente del CYP 3A4.

Datos preclínicos sobre seguridad

La evaluación de seguridad no clínica de los datos de estudios convencionales y apropiados sobre seguridad farmacológica, estudios de toxicidad de dosis única y repetida, sobre genotoxicidad, fototoxicidad y carcinogénesis y toxicidad en la reproducción, no revela riesgos especiales para los seres humanos.

No se observó toxicidad específica en relación con algún órgano hasta las dosis más altas investigadas.

Farmacología de seguridad

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
RAFAELA ZUNINI
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 15941

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 15941

IF-2019-42046331-APN-DGA#ANMAT

La función cardiovascular, respiratoria y del sistema nervioso central no se vieron afectadas.

No se observó un potencial pro-arritmogénico.

No se observaron efectos clínicamente relevantes en relación con la motilidad gastrointestinal, la función hepática, la función renal y los niveles de glucosa en sangre.

Toxicidad aguda y dosis repetidas

El Rivaroxabán demostró toxicidad aguda baja en ratas y ratones.

El Rivaroxabán se investigó en estudios de dosis repetidas de hasta 6 meses en ratas y de hasta 12 meses en perros. En base al modo de acción farmacológico, no se pudo establecer un NOEL debido a los efectos en el tiempo de coagulación. Todo hallazgo adverso, excepto por una ligera reducción en el aumento de peso en ratas y en perros, se pudo relacionar con un efecto farmacológico exagerado del compuesto. En perros a niveles de exposición muy altos, se observaron hemorragias espontáneas graves. Los NOAEL posteriores a la exposición crónica son de 12.5 mg/kg en ratas y 5 mg/kg en perros.

Carcinogenia

El Rivaroxabán se investigó hasta 60 mg/kg/día, alcanzando niveles de exposición similares a los de seres humanos (ratones) o hasta 3.6 veces más (ratas) que en seres humanos.

El Rivaroxabán no demostró potencial carcinogénico en ratas y ratones.

Toxicología reproductiva

El Rivaroxabán se investigó en estudios de toxicidad en el desarrollo a niveles de exposición de hasta 14 veces (ratas) y hasta 33 veces (conejos) por encima de la exposición terapéutica en seres humanos. El perfil toxicológico se caracteriza principalmente por la toxicidad materna debido a efectos farmacodinámicos exagerados. Hasta la dosis más alta investigada, no se identificó ningún potencial teratogénico primario (*ver sección "Embarazo y lactancia"*).

La radioactividad relacionada con Rivaroxabán [¹⁴C] penetró la barrera placentaria en las ratas.

En ninguno de los órganos y tejidos fetales, la exposición en términos de concentraciones máximas o ABC, excedió la exposición en la sangre materna. La exposición promedio en los fetos, en base a un ABC (0-24), alcanzó cerca del 20% de la exposición en la sangre materna.

Las glándulas mamarias tuvieron un ABC aproximado equivalente en sangre, lo que indica la secreción de radioactividad en la leche (*ver sección "Embarazo y lactancia"*),

El Rivaroxabán no mostró un efecto sobre la fertilidad masculina o femenina hasta 200 mg/kg (*ver sección "Embarazo y lactancia"*).

Lactancia

El Rivaroxabán [¹⁴C] se administró oralmente a ratas Wistar lactantes (día 8 a 10 posparto), en forma de una dosis oral única de 3 mg/kg de peso corporal.

La radioactividad relacionada con Rivaroxabán [¹⁴C] se excretó en la leche de las ratas lactantes sólo en poca medida, en relación con la dosis administrada: La cantidad calculada de radioactividad excretada con la leche fue del 2.12% de la dosis materna dentro de las 32 horas posteriores a la administración (*ver sección "Embarazo y lactancia"*).

Genotoxicidad

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
RAFAELA ZUNINI
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 15871

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13118

No se observó genotoxicidad en una prueba de detección de mutación genética en bacteria (prueba de Ames), ni en una prueba *in vitro* de aberraciones cromosómicas ni en una prueba *in vivo* del micronúcleo.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Forma de administración

Vía oral.

Dosis habitual recomendada

La dosis recomendada es un comprimido de 2.5 mg de Xarelto / Rivaroxabán dos veces al día.

- SCA

Los pacientes que toman Xarelto / Rivaroxabán 2.5 mg dos veces al día también deberían tomar una dosis diaria de 75-100 mg de AAS o una dosis diaria de 75-100 mg de AAS más una dosis diaria de 75 mg de clopidogrel o una dosis diaria estándar de ticlopidina.

El tratamiento deberá ser evaluado de forma regular en cada paciente, valorando el riesgo de acontecimientos isquémicos frente al riesgo de hemorragia. La duración del tratamiento más allá de los 12 meses debe evaluarse individualmente en cada caso, ya que la experiencia hasta los 24 meses es limitada.

El tratamiento con Xarelto / Rivaroxabán 2.5 mg se debe iniciar tan pronto como sea posible después de la estabilización del evento índice de SCA (lo que incluye procedimientos de revascularización). Se debe comenzar la terapia con Xarelto / Rivaroxabán no antes de 24 horas después de la hospitalización. Se debe iniciar Xarelto / Rivaroxabán 2.5 mg al momento en que normalmente se interrumpiría la terapia de anticoagulantes parenterales.

- EAC/EAP

Los pacientes que toman Xarelto / Rivaroxabán 2.5 mg dos veces al día deben tomar también una dosis diaria de 75-100 mg de AAS.

La duración del tratamiento se debe determinar para cada paciente en base a evaluaciones periódicas y debe tener en cuenta el riesgo de eventos tromboticos frente al riesgo de hemorragia.

En pacientes que sufran un evento trombotico agudo o que se sometan a una intervención vascular y necesiten tratamiento antiagregante plaquetario doble, se deberá evaluar la continuación de Xarelto / Rivaroxabán 2.5 mg dos veces al día según el tipo de evento o intervención y el tratamiento antiagregante plaquetario. La seguridad y la eficacia de Xarelto / Rivaroxabán 2.5 mg dos veces al día en combinación con AAS más clopidogrel / ticlopidina solo se ha estudiado en pacientes con SCA reciente. No se ha estudiado el tratamiento antiagregante plaquetario doble en combinación con Xarelto / Rivaroxabán 2.5 mg dos veces al día en pacientes con EAC/EAP.

Forma de administración

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
RAFAELA ZUNINI
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 15941

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 19118

IF-2019-42046331-APN-DGA#ANMAT

Los comprimidos de 2.5 mg de Xarelto / Rivaroxabán se pueden tomar con o sin alimentos. En pacientes que no puedan tragar 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.

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 (*ver sección "Propiedades farmacocinéticas"*).

Dosis olvidada

Si olvida una dosis, el paciente debería continuar con la dosis habitual de 2.5 mg de Xarelto / Rivaroxabán según las recomendaciones, a la hora programada siguiente.

INFORMACION ADICIONAL SOBRE POBLACIONES ESPECIALES

Pacientes con disfunción hepática

Xarelto / Rivaroxabán está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía llevando a un riesgo de hemorragia clínicamente relevante (*ver sección "Contraindicaciones"*).

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con otras enfermedades hepáticas (*ver sección "Propiedades farmacocinéticas"*).

Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica. No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) (*ver sección "Contraindicaciones", "Propiedades farmacocinéticas"*).

Pacientes con disfunción renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis si Xarelto / Rivaroxabán se administra a pacientes con insuficiencia renal leve (Depuración de creatinina (ClCr): ≤ 80 -50 ml/min) o moderada (ClCr: < 50 -30 ml/min) (*ver la sección "Propiedades farmacocinéticas"*).

Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr: < 30 -15 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán están aumentadas significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto, Xarelto / Rivaroxabán debe emplearse con precaución en estos pacientes (*ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo", "Propiedades farmacocinéticas"*).

No se recomienda el uso de Xarelto / Rivaroxabán en pacientes con ClCr: < 15 mL/min (*ver la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo", "Propiedades farmacocinéticas"*).

Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a Xarelto / Rivaroxabán

Cuando los pacientes cambien de AVK a Xarelto / Rivaroxabán, los valores del RIN podrían estar falsamente elevados después de tomar Xarelto / Rivaroxabán. El RIN no es válido para

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
RAFAELA ZUNINI
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 15941

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

medir la actividad anticoagulante de Xarelto / Rivaroxabán y, por tanto, no debe emplearse (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Cambio de Xarelto / Rivaroxabán a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de Xarelto / Rivaroxabán a AVK. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que Xarelto / Rivaroxabán puede contribuir a un RIN elevado.

En los pacientes que cambian de Xarelto / Rivaroxabán 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 / Rivaroxabán y AVK, el RIN no se debe determinar antes de 24 horas después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de Xarelto / Rivaroxabán. Después de discontinuar Xarelto / Rivaroxabán, la determinación del RIN puede hacerse de manera fiable 24 horas después de la última dosis (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Cambio de anticoagulantes parenterales a Xarelto / Rivaroxabán

Para los pacientes que reciben actualmente un anticoagulante por vía parenteral, empezar Xarelto / Rivaroxabán 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (p. ej. HBPM) o en el momento de la interrupción de un fármaco administrado continuamente por vía parenteral (p. ej. heparina no fraccionada por vía intravenosa).

Cambio de Xarelto / Rivaroxabán a anticoagulantes parenterales

Suspender Xarelto / Rivaroxabán y administrar la primera dosis de anticoagulante por vía parenteral cuando hubiera correspondido la dosis siguiente de Xarelto / Rivaroxabán.

Niños y adolescentes

No se han establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos

No se requiere ajustar la dosis en función de la edad (ver la sección "Propiedades farmacocinéticas").

Género

No se requiere ajustar la dosis en función del género (ver la sección "Propiedades farmacocinéticas").

Peso corporal

No se requiere ajustar la dosis en función del peso corporal (ver la sección "Propiedades farmacocinéticas").

Diferencias étnicas

No se requiere ajustar la dosis en función de las diferencias étnicas (ver la sección "Propiedades farmacocinéticas").

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
RAFAELA ZUNINI
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 15941

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CÁDIZ
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 14118

CONTRAINDICACIONES

Xarelto / Rivaroxabán está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a Rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido (*ver sección "Composición"*).

Xarelto / Rivaroxabán está contraindicado en los pacientes con hemorragia activa, clínicamente significativa (p. ej., hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal).

Xarelto / Rivaroxabán está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía llevando a un riesgo de hemorragia clínicamente relevante (*ver la sección "Propiedades farmacocinéticas"*).

Xarelto / Rivaroxabán está contraindicado en el tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante, por ejemplo, heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc), derivados de la heparina (fondaparinux, etc), anticoagulantes orales (warfarina, apixabán, dabigatran, etc) excepto bajo las circunstancias de cambio de tratamiento a o desde Rivaroxabán o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto / Rivaroxabán en mujeres embarazadas. Los datos en animales demuestran que el Rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, el uso de Xarelto / Rivaroxabán está contraindicado durante el embarazo (*ver sección "Embarazo y lactancia", "Datos preclínicos sobre seguridad"*).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto / Rivaroxabán en madres lactantes. Los datos en animales indican que el Rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, Xarelto / Rivaroxabán sólo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna (*ver sección "Embarazo y lactancia", "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. Se observó una mayor tasa de accidentes cerebrovasculares durante la transición de Xarelto / Rivaroxabán a warfarina en estudios clínicos con pacientes con fibrilación auricular. Si se discontinúa Xarelto / Rivaroxabán por un motivo distinto al sangrado patológico o finalización del tratamiento, considere la posibilidad de cubrir con otro anticoagulante.

Medicación concomitante

En pacientes con SCA, se ha estudiado la eficacia y seguridad de Xarelto / Rivaroxabán 2.5 mg en combinación con los antiagregantes ácido acetilsalicílico (AAS) solo y AAS más clopidrogel/ticlopidina. No se ha estudiado el tratamiento en combinación con otros medicamentos antiagregantes, como por ejemplo, prasugrel o ticagrelor, por lo que no se recomienda este tipo de combinaciones. En pacientes con alto riesgo de desarrollar eventos isquémicos con EAC / EAP, se ha estudiado la eficacia y seguridad de Xarelto / Rivaroxabán

Xarelto 2,5_CCDS 12

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
RAFAELA ZUNINI
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 15941

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARÓ
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

IF-2019-42046331-APN-DGA#ANMAT

2.5 mg únicamente en combinación con AAS. Durante todo el periodo de tratamiento se recomienda una estrecha monitorización clínica del paciente, siguiendo la práctica habitual de anticoagulación.

Xarelto / 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 CYP3A4 y P-gp. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2.6 veces) lo cual puede ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia (*ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"*). Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A4, tiene menos efecto sobre la exposición a Rivaroxabán y puede coadministrarse (*ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"*).

Insuficiencia renal

Xarelto / Rivaroxabán se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr: < 50-30 ml/min) que reciben co-medicación que ocasiona concentraciones plasmáticas aumentadas de Rivaroxabán (*ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"*).

En pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr: < 30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán pueden aumentar significativamente (en promedio 1.6 veces) y ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia. Debido a la enfermedad subyacente, aumenta el riesgo tanto de hemorragia como de trombosis en estos pacientes.

Debido a los datos clínicos limitados, Xarelto / Rivaroxabán debería usarse con precaución en pacientes con ClCr < 30-15 ml/min (*ver sección "Propiedades farmacocinéticas"*).

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr < 15 mL/min). Por tanto, no se recomienda el uso de Xarelto / Rivaroxabán en estos pacientes (*ver sección "Posología y forma de administración", "Propiedades farmacocinéticas"*).

Los pacientes con insuficiencia renal grave o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del HIV se han de monitorizar cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento (*ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"*).

Esto puede realizarse por exámenes físicos regulares de los pacientes, observación estrecha del drenaje de la herida quirúrgica y determinaciones periódicas de hemoglobina.

Pacientes con antecedente de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio (AIT)

Pacientes con SCA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
RAFAELA ZUNINI
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 15941

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13118

IF-2019-42046331-APN-DGA#ANMAT

Xarelto / Rivaroxabán 2.5 mg dos veces al día se debe evitar en el tratamiento de pacientes con SCA que tengan antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT. Se ha estudiado a pocos pacientes con SCA y antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT pero los limitados datos de eficacia disponibles indican que es posible que estos pacientes no se beneficien con el tratamiento.

Pacientes con EAC/EAP

No se ha estudiado en pacientes con EAC/EAP que han sufrido un accidente cerebrovascular hemorrágico o lacunar previo, o un ataque isquémico no lacunar en el mes anterior.

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 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, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes tratados con rivaroxabán a largo plazo además del tratamiento antiagregante único o doble. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina / hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se explica a continuación, presentan un mayor riesgo de hemorragia. Por lo tanto, el uso de Xarelto / Rivaroxabán en combinación con la terapia doble antiagregante en pacientes con riesgo aumentado de sangrado conocido debe ser valorado frente al beneficio en cuanto a la prevención de acontecimientos aterotrombóticos. Además 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 riesgo aumentado de hemorragia, por ejemplo:

- trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos
- hipertensión arterial grave y no controlada
- enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa

- enfermedad gastrointestinal sin úlcera activa que pueda producir complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico)
- ulceraciones gastrointestinales recientes
- retinopatía vascular
- hemorragia intracraneal o intracerebral reciente
- anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas
- cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica
- bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos, así como los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de recaptación de serotonina norepinefrina (IRSN) (*ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"*).

Los pacientes en tratamiento con Xarelto / Rivaroxabán y AAS o con Xarelto / Rivaroxabán y AAS más clopidogrel/ticlopidina solamente deberían recibir tratamiento crónico concomitante con AINE si el beneficio compensa el riesgo de hemorragia.

Puede considerarse un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes que presenten riesgo de sufrir enfermedad ulcerosa gastrointestinal (*ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"*).

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

Se investigó la eficacia y la seguridad de Xarelto / Rivaroxabán en combinación con los agentes antiplaquetarios aspirina y clopidogrel/ticlopidina. No se estudió el tratamiento en combinación con otros agentes antiplaquetarios, p. ej., prasugrel o ticagrelor y, por lo tanto, no se recomienda su combinación.

Anestesia neuroaxial (epidural/espinal)

Cuando se aplica anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o se realiza una punción lumbar en los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas, tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o medular, que puede causar parálisis a largo plazo.

El riesgo de estos incidentes aumenta más incluso por el uso de catéteres epidurales permanentes o por el uso concomitante de fármacos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o lumbar traumática o repetida.

Se debe vigilar con frecuencia en los pacientes la presencia de signos y síntomas de trastorno neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de las extremidades inferiores, o disfunción intestinal o vesical). Si se observan deficiencias neurológicas, son necesarios el diagnóstico y tratamiento urgentes.

Xarelto 2,5_CCDS 12

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
RAFAELA ZUNINI
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 15941

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA MARTINEZ
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 12119

IF-2019-42046331-APN-DGA#ANMAT

Página 21 de 44

El médico deberá tener en cuenta el posible beneficio frente al riesgo de intervención neuroaxial en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir anticoagulantes para tromboprolifaxis.

No hay experiencia clínica con el uso de Xarelto / Rivaroxabán 2,5 mg administrado con el AAS solo o con AAS más clopidogrel o ticlopidina en estas situaciones.

Para reducir el riesgo potencial de hemorragia relacionado con el uso concomitante de Rivaroxabán y anestesia neuraxial (epidural/espinal) o punción espinal, considere el perfil farmacocinético de Rivaroxabán. La colocación o retiro de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando el efecto coagulante de Rivaroxabán se considera bajo. No obstante, se desconoce el momento exacto en que se alcanza un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente.

Se debe evaluar el uso concomitante de inhibidores de la agregación plaquetaria e interrumpir dichos medicamentos según corresponda.

Cirugía e intervenciones

Si se requiere un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, se debería interrumpir la administración de Xarelto / Rivaroxabán 2.5 mg cuando menos 12 horas antes de la intervención, siempre y cuando sea posible y con base en el juicio clínico del médico. Si un paciente será sometido a cirugía electiva y no se desea el efecto antiplaquetario, se deberá interrumpir la administración de inhibidores de la agregación plaquetaria según las instrucciones de la información de prescripción del fabricante. Si no se puede posponer el procedimiento, se debería evaluar el riesgo de hemorragia contra la urgencia de la intervención. Se debe reiniciar el tratamiento con Xarelto / Rivaroxabán tan pronto como sea posible después del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la situación clínica y que se haya establecido una hemostasia adecuada.

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

Pacientes con prótesis valvulares

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Xarelto / Rivaroxabán en pacientes con prótesis valvulares cardíacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Xarelto / Rivaroxabán proporciona una anticoagulación adecuada en esta población. No se recomienda el tratamiento con Xarelto / Rivaroxabán en estos pacientes.

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 post-comercialización. 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 solo con medidas anticonceptivas efectivas.

Prolongación del QTc

No se observó un efecto de prolongación del QTc con Xarelto / Rivaroxabán (ver sección "Propiedades farmacocinéticas").

Información sobre excipientes

Debido a que este producto medicinal contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la lactosa o a la galactosa (es decir la deficiencia a la lactasa de Lapp o la malabsorción de glucosa – galactosa) no deben tomar Xarelto / Rivaroxabán (ver sección "Composición").

Este medicamento es libre de gluten.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

El Rivaroxabán se depura principalmente por medio del 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 ninguna otra isoforma mayor del CYP.

Inducción del CYP

El Rivaroxabán no induce el CYP 3A4 ni ninguna otra isoforma mayor del CYP.

Efectos sobre el Rivaroxabán

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

La administración concomitante de Xarelto / 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 de Xarelto / Rivaroxabán con ritonavir, un inhibidor de la

proteasa del VIH (600 mg dos veces al día), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la P-gp, produjo un aumento de 2.5 veces del ABC medio del Rivaroxabán y un aumento de 1.6 veces de la $C_{m\acute{a}x}$ media del Rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.

Por lo tanto, Xarelto / 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 sección "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 $C_{m\acute{a}x}$. Este aumento, próximo a la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la $C_{m\acute{a}x}$, 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 del ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ medios del Rivaroxabán. Este aumento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la $C_{m\acute{a}x}$ 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 en el ABC media de Rivaroxabán y un aumento de 1.6 veces en la $C_{m\acute{a}x}$, en comparación con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2.0 veces en el ABC media de Rivaroxabán y un aumento de 1.6 veces en la $C_{m\acute{a}x}$, en comparación con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante.

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado como inhibidor moderado del CYP 3A4, ocasionó un aumento 1.4 veces del ABC media de Rivaroxabán y un aumento 1.3 veces de la $C_{m\acute{a}x}$ media. Este aumento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la $C_{m\acute{a}x}$ y se considera clínicamente no relevante (*ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"*).

La administración concomitante de Xarelto / Rivaroxabán con rifampicina, un potente inductor del CYP 3A4 y de la P-gp, produjo una disminución aproximada del 50% del ABC media del Rivaroxabán, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de Xarelto / Rivaroxabán con otros inductores potentes del CYP 3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hipérico) también puede causar una disminución de la concentración plasmática del Rivaroxabán.

Se consideró que la disminución en las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán fue clínicamente no relevante en pacientes tratados con 10 mg de Xarelto / Rivaroxabán una vez al día para la prevención del TEV después de cirugías ortopédicas mayores en las extremidades inferiores.

Se deben usar con cautela los inductores potentes del CYP 3A4 en pacientes tratados con 2.5 mg de Xarelto / Rivaroxabán dos veces al día.

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
RAFAELA ZUNINI
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL 15941

Xarelto 2,5_CCDS 12

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL 13119

IF-2019-42046331-APN-DGA#ANMAT

Página 24 de 44

Página 375 de 416

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 de Rivaroxabán (*ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"*).

El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguido de 75 mg, dosis de mantenimiento) 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 sección "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 sección "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 (Neoplastin® Plus) más que aditivamente (pueden observarse 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 periodo de conversión, pueden utilizarse la actividad anti- factor Xa, el PiCT y HepTest, pues estas pruebas no se afectaron por la warfarina. A partir del día 4 en adelante, después de interrumpir la warfarina, todas las pruebas (incluyendo el TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y el PET) reflejaron sólo el efecto de Xarelto / Rivaroxabán (*ver sección "Posología y forma de administración"*).

Si se desea analizar los efectos farmacodinámicos de la warfarina durante el periodo de conversión, puede utilizarse la determinación del RIN a la C_{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.

Como con otros anticoagulantes, podría existir la posibilidad de que los pacientes tengan un riesgo incrementado de sangrado en caso del uso concomitante con IRSN o ISRS debido a su efecto reportado en las plaquetas. Cuando se usan concomitantemente en el programa clínico de Rivaroxabán, las tasas numéricamente más altas de sangrado clínicamente relevantes graves o no graves fueron observadas en todos los grupos de tratamiento.

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
RAFAELA ZUNINI
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 15941

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 19119

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 de Xarelto / Rivaroxabán.

Embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / anticoncepción

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

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 sección "Contraindicaciones"*).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto / Rivaroxabán en mujeres embarazadas.

En ratas y conejos, Rivaroxabán demostró una toxicidad materna marcada con cambios placentarios relacionados con su mecanismo 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 debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna (*ver sección "Contraindicaciones"*). No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto / Rivaroxabán en madres lactantes. En ratas, el Rivaroxabán se secreta por la leche materna.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas

Se han informado eventos de síncope y mareos que pueden afectar la capacidad de un individuo para conducir y usar maquinaria (*ver sección "Eventos adversos"*). Los pacientes que experimentan estas reacciones adversas no deben conducir vehículos ni usar maquinaria.

Eventos Adversos

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Rivaroxabán ha sido evaluada en trece estudios de fase III incluyendo a 53,103 pacientes expuestos a Rivaroxabán, como se enlista en la siguiente tabla:

El número de pacientes estudiado, dosis diaria total y la duración de tratamiento máxima en los estudios de fase III de Xarelto / Rivaroxabán se establecen a continuación:

Indicación	Número de pacientes*	Dosis diaria total	Duración del tratamiento máxima
Prevención del	6,097	10 mg	39 días

Indicación	Número de pacientes*	Dosis diaria total	Duración del tratamiento máxima
tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos que se someten a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla			
Prevención de tromboembolismo venoso en pacientes no quirúrgicos médicamente enfermos	3,997	10 mg	39 días
Tratamiento de TVP, EP y prevención de TVP y EP recurrentes	6,790	Día 1 - 21: 30 mg Día 22 y en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7,750	20 mg	41 meses
Prevención de un evento aterotrombótico en pacientes después de un SCA.	10,225	5 mg o 10 mg respectivamente, coadministrado con ASA o ASA más clopidogrel o ticlopidina	31 meses
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	18,244	5 mg co-administrado con AAS o 10 mg solo	47 meses

* Pacientes expuestos a al menos una dosis de Rivaroxabán.

Tasas de eventos de sangrado* y anemia en pacientes expuestos a Xarelto / Rivaroxabán a través de los estudios completados de Fase III:

Indicación	Cualquier sangrado	Anemia
Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos	6.8% de pacientes	5.9% de pacientes

Indicación	Cualquier sangrado	Anemia
que se someten a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla		
Prevención de tromboembolismo venoso en pacientes no quirúrgicos médicamente enfermos	12.6% de pacientes	2.1% de pacientes
Tratamiento de TVP, EP y prevención de TVP y EP recurrentes	23% de pacientes	1.6% de pacientes
Prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular	28 por 100 pacientes-año	2.5 por 100 pacientes- año
Prevención de un evento aterotrombótico en pacientes después de un SCA	22 por 100 pacientes- año	1.4 por 100 pacientes- año
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	6.7 por 100 pacientes-año	0.15 por 100 pacientes –año**

* Para todos los estudios de Rivaroxabán se recopilaron, notificaron y adjudicaron todos los acontecimientos de hemorragia.

** En el estudio COMPASS existe una incidencia baja de anemia debido a que se aplicó una estrategia selectiva para la recopilación de eventos adversos.

Debido al modo de acción farmacológico, 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 estar aumentado en algunos grupos de pacientes, p. ej., pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia (*ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"*).

Los signos, síntomas y gravedad (incluso desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la magnitud de la hemorragia y/o anemia (*ver sección "Sobredosis/Manejo de hemorragias"*).

Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, cefalea o hinchazón inexplicada, disnea y choque inexplicado. En algunos casos, se han observado síntomas de isquemia cardíaca, como dolor torácico o angina de pecho, como consecuencia de la anemia.

Se han notificado complicaciones conocidas para Xarelto / Rivaroxabán, secundarias a hemorragia grave, como síndrome compartimental e insuficiencia renal por hipoperfusión. Por

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

Lista tabulada de eventos adversos

Las frecuencias de los EA reportados con Xarelto / Rivaroxabán se resumen en la tabla siguiente. Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como:

- muy frecuentes ($\geq 1/10$),
- frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
- poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$),
- raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$).

Todos los eventos adversos relacionados al fármaco, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios fase III *

Clase de 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 conjuntival)		
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gingival Hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal) Dolores gastrointestinales y abdominales Dispepsia Náuseas Constipación ^A Diarrea Vómitos ^A	Sequedad de boca	

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
RAFAELA ZUNINI
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 15941

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

IF-2019-42046331-APN-DGA#ANMAT

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre ^A Edema periférico Disminución general de energía y fuerza (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar	Edema localizado ^A
Trastornos hepatobiliares		Disfunción hepática	Ictericia
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica Dermatitis alérgica	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones tras procedimientos terapéuticos	Hemorragia después de la intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida) Contusión	Secreción por la herida ^A	Seudoaneurisma vascular ^C
Exploraciones complementarias	Aumento de las transaminasas	Aumento de la bilirrubina Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre ^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, óseos y del tejido conectivo	Dolor en las extremidades ^A	Hemartrosis	Hemorragia muscular
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefalea	Hemorragia cerebral e intracraneal Síncope	

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
RAFAELA ZUNINI
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 15941

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 19118

IF-2019-42046331-APN-DGA#ANMAT

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos renales y urinarios	Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia ^{B)} Insuficiencia renal (incl. aumento de la creatinina en la sangre, aumento de la urea en la sangre) ^A		
Trastornos del tracto respiratorio	Epistaxis Hemoptisis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito (incl. casos poco frecuentes de prurito generalizado) Exantema Equimosis Hemorragia cutánea y subcutánea	Urticaria	
Trastornos vasculares	Hipotensión Hematoma		

^A observado después de cirugía ortopédica mayor en las extremidades inferiores

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

^C observado infrecuentemente en la terapia de prevención en el SCA (después de la intervención percutánea)

* Se aplicó una estrategia selectiva preespecificada para la recopilación de eventos adversos. Debido a que la incidencia de reacciones adversas no aumentó y a que no se identificó ninguna reacción adversa nueva, no se han incluido los datos del estudio COMPASS para el cálculo de la frecuencia en esta tabla.

De frecuencia desconocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- síndrome compartimental después de un sangrado (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).
- insuficiencia renal después de una hemorragia severa.

Observaciones posteriores a la comercialización

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
RAFAELA ZUNINI
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL 15941

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL 15941

IF-2019-42046331-APN-DGA#ANMAT

Los siguientes eventos adversos se han reportado después de la comercialización en asociación temporal con el uso de Xarelto / Rivaroxabán. La frecuencia de estos eventos adversos reportados a partir de la experiencia posterior a la comercialización no se puede estimar.

Alteraciones del sistema inmunológico: angioedema y edema alérgico (en los ensayos combinados de fase III, estos eventos fueron poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)).

Alteraciones hepatobiliares: Colestasis, Hepatitis (incluyendo lesión hepática) (en los ensayos fase III combinado, éstos eventos fueron raros ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)).

Trastornos linfáticos y sanguíneos: Trombocitopenia (en los ensayos de fase III combinado, estos eventos fueron poco comunes ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)).

Sobredosis

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas – Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

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

Se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 600 mg sin complicaciones hemorrágicas ni otros eventos adversos. Debido a la absorción limitada, es de esperar un efecto techo sin incremento adicional en la exposición plasmática promedio a dosis supratrapéuticas de 50 mg o superiores.

No hay disponible ningún antídoto específico que antagonice el efecto farmacodinámico de Rivaroxabán. Puede considerarse el uso de carbón activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por Xarelto / Rivaroxabán. Debido a la elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que el Rivaroxabán sea dializable.

Manejo 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 manejo debe individualizarse en función de la gravedad y localización de la hemorragia. Puede realizarse tratamiento sintomático adecuado, según sea necesario, como compresión mecánica (por ejemplo, para la epistaxis grave), hemostasia quirúrgica con procedimientos 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, puede considerarse la administración de un agente de reversión procoagulante específico, como concentrado de

complejo de protrombina (PCC), concentrado de complejo de protrombina activada (APCC) o factor VIIa recombinante (r-FVIIa). Sin embargo, actualmente hay una experiencia clínica muy limitada con el uso de estos medicamentos en las personas que reciben Xarelto / Rivaroxabán. No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante del Rivaroxabán.

Hay experiencia limitada con el ácido tranexámico y no hay experiencia con el ácido aminocaproico y la aprotinina en las personas que reciben Xarelto / Rivaroxabán. No hay ni justificación científica para el beneficio ni experiencia con el hemostático sistémico desmopresina en personas que reciben Xarelto / Rivaroxabán.

INCOMPATIBILIDADES

No conocidas a la fecha.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 14, 28, 56, 60, 98, 168 y 196 comprimidos.

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

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

Conservar los comprimidos recubiertos en el envase original.

Conservar en lugar seco a una temperatura 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.

Fabricado por: Bayer AG, Leverkusen – Alemania.

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

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No. 54896

Venta bajo receta.

Fecha de última revisión:

Versión: CCDS 12

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
RAFAELA ZUNINI
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 15941

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 18118



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-43271185-APN-DGA#ANMAT PROSPECTO prod. XARELTO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 65 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.20 13:14:46 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.20 13:14:50 -0300'