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

DISPOSICIÓN Nº 1 783

BUENOS AIRES, 18 MAR 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-017523-13-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A., solicita autorización para importar la nueva concentración de RIVAROXABAN 2,5 mg, forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, para la especialidad medicinal denominada: XARELTO, inscripta bajo el Certificado Nº 54.896.

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

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

Que la nueva concentración de la especialidad medicinal antedicha habrá de importarse de ALEMANIA, observándose su consumo en países que

integran el Anexo I del Decreto Nº 150/92 (Alemania – España - Dinamarca).

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

Que a fojas 436 consta el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros 1.490/92 y 1271/13.

Por ello;

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

DISPONE:

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

DISPOSICIÓN Nº 1788

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma BAYER S.A., fraccionar, distribuir y comercializar la nueva concentración de RIVAROXABAN 2,5 mg, forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, para la especialidad medicinal denominada: XARELTO, inscripta bajo el Certificado Nº 54.896.

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

ARTICULO 3º.- Acéptanse los proyectos de rótulos de fojas 352, 389, 426 y prospectos de fojas 325 a 351, 362 a 388, 399 a 425, información para el paciente de fojas 353 a 361, 390 a 398, 427 a 435, a desglosar las fojas 352, 325 a 351, 353 a 361 respectivamente.

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

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

ARTICULO 6º.- Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos, información para el

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

DISPOSICIÓN Nº 1 788

paciente y Anexo de Autorización de Modificaciones, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº: 1-0047-0000-017523-13-1

DISPOSICION Nº: 1 788

mb

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº...1.788..., a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 54.896 la nueva concentración, solicitadas por la firma BAYER S.A., para la especialidad medicinal denominada XARELTO / RIVAROXABAN, otorgada según Disposición Nº 0396/09, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-016580-08-8.-

La siguiente información figura consignada para la concentración autorizada:

Nombre Comercial: XARELTO.-

Nombre/s genérico/s: RIVAROXABAN.-

Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.-

Clasificación ATC: B01AX.-

Indicaciones: Esta indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardiacos elevados en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) solo, o con AAS más clopidogrel o ticlopidina.-

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: RIVAROXABAN 2,5 mg.-

Excipientes: Celulosa microcristalina 40,00 mg, Croscarmelosa sódica 3,00 mg, Hipromelosa 5 cP 3,00 mg, Lactosa monohidrato 35,70 mg, Estearato de Magnesio 0,60 mg, Laurilsulfato de sodio 0,20 mg, Óxido ferrico amarillo 0,015 mg, Hipromelosa 15 cP 1,500 mg, Macrogol 3350 0,500 mg, Dióxido de titanio 0,485 mg.-

Envases/s: BLISTER DE PP.-

Origen del producto: Sintético.-

Presentación: 14, 28, 56, 60, 98, 168 y 196 comprimidos recubiertos.-

Contenido por unidad de venta: 14, 28, 56, 60, 98, 168 y 196 comprimidos recubiertos.-

Período de vida Útil: 36 Meses.-

Forma de Conservación: Conservar a temperatura hasta 30° C.-

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA.-

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

Nombre o razón social y domicilio del establecimiento elaborador: BAYER PHARMA AG, LEVERKUSEN, CODIGO POSTAL 1368, ALEMANIA.-

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

Nombre o razón social y domicilio del establecimiento elaborador alternativo: BAYER HealthCare Manufacturig Srl; Via delle Groane 126 – Gargagnate – Italia.-

Nombre o razón social del establecimiento de control de calidad propio: BAYER S.A.-

Domicilio del establecimiento de control de calidad: CALLE 3 y DEL CANAL y CALLE 8 entre 3 y 5 – Provincia de Buenos Aires.-

Proyecto de rótulos de fojas 352, 389, 426 y prospectos de fojas 325 a 351, 362 a 388, 399 a 425, información para el paciente de fojas 353 a 361, 390 a 398, 427 a 435, a desglosar las fojas 352, 325 a 351, 353 a 361 respectivamente los que forman parte de la presente disposición.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a BAYER S.A., titular del Certificado de Autorización Nº 54.896, en la Ciudad de Buenos Aires, a los 18 MAR 2014 días, del mes.....

Expediente Nº 1-0047-0000-017523-13-1

DISPOSICION Nº 1788

mb

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

1788

A.N.M.A.T. FOLIO 325 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

Xarelto® 2,5 mg

Rivaroxaban 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.

INDICACIONES

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

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores Directos del factor Xa

Código ATC: B01AF01

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

SILVIA FABRIZIO
APOLOGRADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3650 - (B1603ERD) Munro

Ricardo Gutiérrez 3650 (B1603ERD) M.
BAYER S.A.
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 12

A.N.M.A.T. FOLIO 326 MESA DE ENTRADAS

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 Neoplastina para el ensayo. Otros reactivos arrojarían distintos resultados. La lectura del TP se debe realizar en segundos ya que el índice internacional normalizado, INR (International Normalized Ratio) está calibrado y validado únicamente para coumarin y no se puede usar para ningún otro anticoagulante. En pacientes sometidos a cirugías ortopédicas mayores, los 5/95 percentiles para el TP (Neoplastina), 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.

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 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 con Xarelto.

Eficacia y seguridad clínica en Síndrome Coronario Agudo

El programa clínico de rivaroxabán fue diseñado para demostrar la eficacia de Xarelto 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 dos veces al día en combinación con AAS o AAS más clopidogrel / ticlopidina, tienen una eficacia adecuada en estos pacientes. En el ensayo esencial 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 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.

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Mu...
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 12 ...

A.N.M.A.T. 327 MESA DE ENTRADAS

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

En relación con el placebo, Xarelto redujo significativamente el criterio de valoración primario compuesto de muerte cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular. Adèmás, el criterio de valoración secundario 1 (todas las causas de muerte, IM o accidente cerebrovascular;) también se redujo significativamente (ver Tabla 3). Los sujetos con antecedentes de ICC obtuvieron un beneficio sustancial del tratamiento con rivaroxabán (ver Tabla 3). 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 (IR: 0.70, IC del 95%: 0.51, 0.97) y de 5 mg dos veces al día (IR: 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 que en los pacientes que recibieron placebo (ver Tabla 4), como también lo fueron las tasas de incidencia de eventos hemorrágicos potencialmente mortales, pero se equilibraron entre Xarelto 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, 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.

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERONICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 18.116

A.N.M.A.T. FOLIO 328 MESA DE ENTRADAS

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

Población del estudio	Pacientes con síndrome coronario agudo reciente [a)]			
Posología del tratamiento	**Xarelto 2.5 mg oralmente, dos veces al día N=5114 n(%) Índice de riesgo (CI del 95%) Valor de P b)**	**Xarelto 5 mg oralmente dos veces al día N=5115 n(%) Índice de riesgo (CI del 95%) Valor de P b)**	**Combinado N=10229 n(%) Índice de riesgo (CI 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%)

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutierrez 3652 - (B1605EHD) Munro

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Mu
VERONICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 12

A.N.M.A.T. FOLIO 329 MESA DE ENTRADAS

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

Población del estudio	Pacientes con síndrome coronario agudo reciente [a)]			
Posología del tratamiento	**Xarelto 2.5 mg oralmente, dos veces al día N=5114 n(%) Índice de riesgo (CI del 95%) Valor de P b)**	**Xarelto 5 mg oralmente dos veces al día N=5115 n(%) Índice de riesgo (CI del 95%) Valor de P b)**	**Combinado N=10229 n(%) Índice de riesgo (CI del 95%) Valor de P b)**	**Placebo N=5113 n(%)**
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%)
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

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.1..

A.N.M.A.T. FOLIO 330 MESA DE ENTRADAS

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

Población del estudio	**Pacientes con síndrome coronario agudo reciente[a)]**			
Posología del tratamiento	**Xarelto 2.5 mg oralmente, dos veces al día N=5115 n(%) Índice de riesgo (CI del 95%) Valor de P b)**	**Xarelto 5 mg oralmente, dos veces al día N=5110 n(%) Índice de riesgo (CI del 95%) Valor de P b)**	**Combinado N=10225 n(%) Índice de riesgo (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 potencialmente mortal	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%)
Intervención quirúrgica por hemorragia continua	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%)

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

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

A.N.M.A.T. FOLIO 331 MESA DE ENTRADAS

a) grupo de análisis de seguridad emergentes del tratamiento

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

* Estadísticamente significativo

Propiedades farmacocinéticas

Absorción y biodisponibilidad

El rivaroxabán se absorbe rápidamente y las concentraciones máximas ($C_{máx}$) 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 $C_{máx}$ de rivaroxabán a la dosis de 10 mg. Los comprimidos de Xarelto 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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$) 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 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 l.

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.

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERONICA CABARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.1..

FOLIO 332 MESA DE ENTRADAS

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 los 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-glucoproteína) 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").*

Sexo

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

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años *(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

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.1..

A.N.M.A.T. FOLIO 332 MESA DE ENTRADAS

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 está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con la coagulopatia 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 PK/PD 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

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 (ClCr: 80-50 ml/min), moderada (ClCr: <50-30 ml/min) o grave (ClCr: <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 Método de administración", "Advertencias y precauciones especiales de empleo").*

Los aumentos correspondientes en cuanto a los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados *(ver sección "Posología y Método 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 ClCr <15 ml/min.

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

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERÓNICA CABARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.160

1783
A.N.M.A.T.
FOLIO 334
MESA DE ENTRADAS

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 carcionogenia 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

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").*

[^{14}C]La radioactividad relacionada con rivaroxabán 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.

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERONICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 10.

A.N.M.A.T. FOLIO 335 MESA DE ENTRADAS

Las glándulas mamarias tuvieron un ABC aproximado equivalente en sangre, lo que indica la secreción de radioactividad en la lecha *(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

[^{14}C] El rivaroxabán 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.

[^{14}C] La radioactividad relacionada con rivaroxabán 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

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

Después de un síndrome coronario agudo, la dosis recomendada es un comprimido de 2.5 mg de Xarelto dos veces al día. Los pacientes 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.

Duración del tratamiento

Se recomienda administrar el tratamiento al menos por 24 meses.
Después del SCA, los pacientes continúan estando en riesgo alto de eventos cardiovasculares, por lo que podrían beneficiarse del tratamiento prolongado.

Forma y frecuencia de administración

El tratamiento con Xarelto 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 no antes de 24 horas después de la hospitalización.
Se debe iniciar Xarelto 2.5 mg al momento en que normalmente se interrumpiría la terapia de anticoagulantes parenterales.

Se debe tomar un comprimido de 2.5 mg de Xarelto dos veces al día.

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (5100BEHD) Mendoza

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (M5006BHD) Mendoza
VERONICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.110

A.N.M.A.T. FOLIO 336 MESA DE ENTRADA

Los comprimidos de 2.5 mg de Xarelto se pueden tomar con o sin alimentos.

Dosis olvidada

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

INFORMACION ADICIONAL SOBRE POBLACIONES ESPECIALES

Pacientes con disfunción hepática

Xarelto 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 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 debe emplearse con precaución en estos pacientes (*ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo", "Propiedades farmacocinéticas").*

No se recomienda el uso de Xarelto 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

Cuando los pacientes cambien de AVK a Xarelto, los valores del INR estarán falsamente elevados después de tomar Xarelto. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de Xarelto y, por tanto, no debe emplearse (*ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"*).

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERONICA CASARIO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 12.[illegible]

A.N.M.A.T. 3037 MESA DE ENTRADAS

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

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

En los pacientes que cambian de Xarelto a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea ≥2.0. Durante los dos primeros días del periodo de cambio, deben emplearse dosis estándar de AVK, seguidas por dosis de AVK orientadas por la determinación del INR. Mientras que los pacientes están con Xarelto y AVK, el INR no se debe determinar antes de 24 horas después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de Xarelto. Después de discontinuar Xarelto, la determinación del INR puede hacerse de manera fiable 24 horas después de la última dosis (*ver sección 'Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción'*).

Cambio de anticoagulantes parenterales a Xarelto

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

Cambio de Xarelto a anticoagulantes parenterales

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

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").*

CONTRAINDICACIONES

Xarelto está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido (*ver sección "Datos farmacéuticos"*).

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

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

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3653 - (B1605EHD) Munro

Ricardo Gutiérrez
VETERINARIO
MATRICULA PROFESIONAL Nº
BAYER S.A.
CO-DIRECTOR TÉCNICA

Xarelto 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 rivaroxaban 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 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 sección "Embarazo y lactancia", "Datos preclínicos sobre seguridad"*).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en madres lactantes. Los datos en animales indican que el rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, Xarelto sólo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna (*ver sección "Embarazo y lactancia","Datos preclínicos sobre seguridad"*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DEL EMPLEO

Medicación concomitante

Se ha estudiado la eficacia y seguridad de Xarelto en combinación con los antiagregantes ácido acetilsalicílico (AAS) y clopidrogel/ticlopidina. No se ha estudiado el tratamiento en combinación con otros medicamentos antiagregantes, como por ejemplo, prasugrelo ticagrelor, por lo que no se recomienda este tipo de combinaciones.

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

SIGLA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

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

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS

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 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 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)

Xarelto 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.

Riesgo de hemorragia

Xarelto, 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
- ulceraciones gastrointestinales recientes
- retinopatía vascular
- hemorragia intracraneal o intracerebral reciente
- anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas
- cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
BAYER S.A.
VERONICA CASAPO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 12...

1 788
A.N.M.A.T. FOLIO 340 MESA DE ENTRADAS

- bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroides (AINE), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos.
Después de un síndrome coronario agudo, los pacientes en tratamiento con Xarelto y AAS o Xarelto 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.

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 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 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 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 $C_{máx}$ media del rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.
Por lo tanto, Xarelto no está recomendado en los pacientes que reciben tratamiento

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
MONICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº

FOLIO 341 MESA DE ENTRADAS

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 $C_{máx}$. Este aumento, próximo a la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la $C_{máx}$, 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 del ABC y la $C_{máx}$ medios 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.

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 $C_{máx}$ media. Este aumento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la $C_{máx}$ y se considera clínicamente no relevante *(ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").*

La administración concomitante de Xarelto 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 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 irrelevante en pacientes tratados con 10 mg de Xarelto 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 dos veces al día.

Interacciones farmacodinámicas

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con Xarelto (dosis única de 10 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas 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 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"*).

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) M.
VERÓNICA CASAS
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N°

A.N.M.A.T. FOJA 342 MESA DE ENTRADAS

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

El cambio de los pacientes de warfarina (INR 2.0 a 3.0) a Xarelto (20 mg) o de Xarelto (20 mg) a warfarina (INR 2.0 a 3.0) aumentó el tiempo de protrombina/INR (Neoplastin) más que aditivamente (pueden observarse valores individuales de INR de hasta 12), mientras que fueron aditivos los efectos sobre TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena.
Si se desea analizar los efectos farmacodinámicos de Xarelto durante el 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 (*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 INR 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.

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.

Embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / anticoncepción

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

Embarazo

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto 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. Debido al riesgo intrínseco de hemorragia y a la evidencia de que rivaroxabán atraviesa la placenta, Xarelto está contraindicado en el embarazo (*ver sección "Contraindicaciones"*).

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERÓNICA CASTRO
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13 11

A.N.M.A.T. FOLIO 343 MESA DE ENTRADAS

Lactancia

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en madres lactantes. En ratas, el rivaroxabán se secreta por la leche materna.
Por lo tanto, Xarelto sólo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna (*ver sección "Contraindicaciones"*)

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 "Efectos indeseados")*. Los pacientes que experimentan estas reacciones adversas no deben conducir vehículos ni usar maquinaria.

Eventos Adversos

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de Xarelto en cuatro estudios de fase III, con 6,097 pacientes expuestos a 10 mg de Xarelto sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores (reemplazo total de la cadera o reemplazo total de la rodilla), en 3,997 pacientes médicamente enfermos y hospitalizados tratados durante un periodo de hasta 39 días, y en tres ensayos de fase III de tratamiento del TEV con 4,556 pacientes expuestos a 15 mg de Xarelto dos veces al día durante 3 semanas seguidos de 20 mg una vez al día o expuestos a 20 mg una vez al día, tratados durante un periodo de hasta 21 meses.

Más aún, Xarelto también fue evaluado en 7,750 pacientes con fibrilación auricular no valvular procedentes de dos ensayos clínicos de fase III con al menos una dosis de Xarelto, así como en 10,225 pacientes con SCA con al menos una dosis de Xarelto de 2.5 mg (dos veces al día) o 5 mg (dos veces al día) mas AAS, o AAS más clopidogrel o ticlopidina.

En total, se reportó que cerca del 67% de los pacientes expuestos a por lo menos una dosis de rivaroxabán presentaron eventos adversos emergentes del tratamiento. Alrededor del 22% de los pacientes experimentaron eventos adversos considerados relacionados con el tratamiento, según la evaluación de los investigadores. En los pacientes tratados con 10 mg de Xarelto sometidos a la cirugía de remplazo de cadera o rodilla y en los pacientes enfermos hospitalizados, los eventos hemorrágicos ocurrieron en aproximadamente el 6.8 % y el 8.8 % de los pacientes respectivamente; y la anemia ocurrió en alrededor del 5.9 % y 2.1% de los pacientes, respectivamente. En los pacientes tratados con, ya sea, 15 mg de Xarelto dos veces al día, todos los días, seguido de 20 mg una vez al día para el tratamiento de TVP o EP; o con 20 mg una vez al día para la prevención del TVP y EP recurrentes, los eventos hemorrágicos ocurrieron en aproximadamente el 22.7 % de los pacientes y la anemia ocurrió en cerca del 2.2 % de los pacientes. En los pacientes tratados para prevenir accidentes cerebrovasculares y embolismo sistémico, las hemorragias de cualquier tipo o gravedad se informaron a una tasa de evento de 28 por 100 pacientes/año, y la anemia con una tasa de evento del 2.5 por 100

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.

BAYER S.A.
VERONICA
(FARMACEUTICA)
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº

A.N.M.A.T. FOLIO 344 MESA DE ENTRADAS

pacientes/año. En pacientes tratados para la prevención de muerte de origen cardiovascular y el infarto del miocardio después de un síndrome coronario agudo (SCA), se informó de hemorragia de todos los tipos o gravedades con tasa de eventos de 22 por 100 pacientes/año. Se informó de anemia con tasa de eventos de 1.4 por 100 pacientes/año.

Debido al modo de acción farmacológico, Xarelto puede asociarse a un aumento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta de cualquier tejido y órgano, que puede producir anemia posthemorrágica. 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/Tratamiento de hemorragias"*).

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

Se han notificado de Xarelto complicaciones conocidas, 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 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 (≥ 1/10),
frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10),
poco frecuentes (≥ 1/1,000 a < 1/100),
raras (≥ 1/10,000 a < 1/1,000),

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD)

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD)
VERONICA CASADO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº

A.N.M.A.T. FOLIO 345 MESA DE ENTRADAS

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al fármaco, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET AF, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS y EINSTEIN (DVT/PE/Extension)

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 Estreñimiento [A] Diarrea Vómitos [A]	Sequedad de boca	

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) M...
VERONICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13 ...

A.N.M.A.T. FOLIO 346 MESA DE ENTRADAS

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al fármaco, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET AF, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS y EINSTEIN (DVT/PE/Extension)

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		Función hepática anormal	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]

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (51605EHD) [illegible]

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - ([illegible]5EHD) [illegible]
VERÓNICA [illegible]
FARMACÉ[illegible]
CO-DIRECTORA [illegible] CA
MATRÍCULA PROFESIO[illegible]

A.N.M.A.T. Folio 347 MESA DE ENTRADAS

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al fármaco, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET AF, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS y EINSTEIN (DVT/PE/Extension)

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
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	

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) B.L.
VERÓNICA CASADO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº

1 788

A.N.M.A.T. FOLIO 348 MESA DE ENTRADAS

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al fármaco, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET AF, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS y EINSTEIN (DVT/PE/Extension)

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		

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Mun.
VERONICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.1..

1 788

A.N.M.A.T. 3149 MESA DE ENTRADAS

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al fármaco, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET AF, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS y EINSTEIN (DVT/PE/Extension)

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros

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)

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

Se han reportado casos de angioedema y edema alérgico posterior a la comercialización, en asociación temporal con el uso de Xarelto. No es posible calcular la frecuencia de estos eventos adversos informados en base a la experiencia posterior a la comercialización. En los ensayos combinados de fase III, estos eventos fueron poco frecuentes (≥1/1,000 a <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 supraterapéuticas de 50 mg o superiores.

SILVIA FABRICIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERONICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.110

A.N.M.A.T. FOLIO 350 MESA DE ENTRADAS

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

Tratamiento de hemorragias

Si se presentara una complicación hemorrágica en un paciente que recibe rivaroxabán, la próxima administración debe retrasarse o el tratamiento debe suspenderse, según sea necesario. El rivaroxabán tiene una vida media de aproximadamente 5 a 13 horas. El tratamiento 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 reversor 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 productos en las personas que reciben Xarelto.

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

No hay experiencia con agentes antifibrinolíticos (ácido tranexámico, ácido aminocaproico) en las personas que reciben Xarelto. No hay ni justificación científica para el beneficio ni experiencia con los hemostáticos sistémicos desmopresina y aprotinina en personas que reciben Xarelto.

INCOMPATIBILIDADES:

No conocidas a la fecha.

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.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por: Bayer Pharma AG, Leverkusen – Alemania.

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

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERONICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.1[illegible]

1788

A.N.M.A.T. FOLIO 351 MESA DE ENTRADAS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No. 54896

Venta bajo receta.

Fecha de última revisión:

Versión: CCDS 07

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERÓNICA CASASCO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº

1 788

PROYECTO DE ROTULO

Xarelto® 2,5 mg

Rivaroxabán 2,5 mg

Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA ALEMANA

VENTA BAJO RECETA

Posología e instrucciones: ver prospecto adjunto. – Manténgase fuera del alcance de los niños.

Composición: 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.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.
Fabricado por: Bayer Pharma AG, Leverkusen – Alemania.
Importado y distribuido por BAYER S.A., Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) – Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No. 54896
Venta bajo receta.

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 • (B1605EHD) Munro

Ricardo BAYER S.A.
MATRICULA PROFESIONAL

A.N.M.A.T. 353 MESA DE ENTRADAS

Información al paciente

XARELTO® 2,5 mg

Rivaroxabán 2,5mg

Comprimidos recubiertos

Industria Alemana

Venta bajo receta.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar este medicamento.

- 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.

¿Qué encontrará en este prospecto?

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

Xarelto 2.5 mg comprimidos recubiertos

El principio activo es rivaroxabán.

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

Los comprimidos de Xarelto 2.5 mg se utilizan después de que usted

- sufrió un infarto de miocardio,
- tuvo angina inestable (angina o dolor de pecho que no está bien controlado).

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERONICA CABARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTOR TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.111

A.N.M.A.T. FOLIO 354 MESA DE ENTRADAS

Xarelto 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.

Además, su médico le indicará ácido acetisalicílico (p. ej., aspirina) solo o combinado con clopidogrel o ticlopidina.

2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE TOMAR XARELTO?

No tome Xarelto

- **si es alérgico** (hipersensibilidad) a rivaroxabán o a cualquiera de los demás componentes de Xarelto. Los componentes se enumeran al final de este prospecto
- **si está sangrando de forma importante**
- **si tiene una enfermedad del hígado** que ocasiona un riesgo aumentado de hemorragia
- **Si tiene úlcera activa o ha tenido una úlcera reciente** de estómago o intestino
- **Si tiene o ha tenido retinopatía** (un problema con los vasos sanguíneos en el fondo de los ojos)
- **Si tiene o ha tenido hemorragia intracraneal o intracerebral** (hemorragia en el cerebro) recientes**si está embarazada o en periodo de lactancia**

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

Advertencias y precauciones

Tenga especial cuidado con Xarelto

- si padece una **enfermedad renal moderada o grave**
- si tiene **un riesgo aumentado de hemorragia**, lo que podría suceder en situaciones tales como:
  - **trastornos hemorrágicos**
  - **presión arterial muy alta,** no controlada por tratamiento médico
  -
  - **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**

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
Av. Gutiérrez 5652 - (B1605EHD) Munro

BAYER S.A.
Av. Gutiérrez 5652 - (B1605EHD) M...
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.1...

A.N.M.A.T. 355 MESA DE ENTRADAS

- **bronquiectasia** (una enfermedad pulmonar en la que sus bronquios se ensanchan y llenan de pus) o **hemorragia previa en los pulmones**

Informe a su médico antes de tomar Xarelto si alguna de estas circunstancias le afecta. Su médico puede decidir si debe ser tratado con Xarelto o si debe mantenerse bajo observación más estrecha.

Niños y adolescentes

Xarelto **no está recomendado en menores de 18 años de edad.** No hay suficiente información sobre su uso en niños y adolescentes.

Debe evitar Xarelto 2.5 mg si ha tenido un accidente cerebrovascular o TIA (ataque isquémico transitorio) previos.

Si necesita someterse a una operación:

- es muy importante que tome Xarelto antes y después de la operación exactamente en los horarios que le indicó su médico.

Otros medicamentos y Xarelto

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Si está tomando:

- algunos **medicamentos contra infecciones por hongos** (p. ej., ketoconazol), a menos que sólo se apliquen sobre la piel
- algunos **medicamentos antivirales contra el VIH / SIDA** (p. ej., ritonavir)
- otros medicamentos para **disminuir la coagulación de la sangre** (p. ej. enoxaparina, clopidogrel o antagonistas de la vitamina K como warfarina o acenocoumarol)
- **medicamentos antiinflamatorios y para aliviar el dolor** (p. ej. naproxeno o ácido acetilsalicílico)

Informe a su médico antes de tomar Xarelto, pues el efecto de Xarelto puede aumentar. Su médico decidirá si debe ser tratado con Xarelto 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, también puede utilizar un tratamiento antiulceroso preventivo.

Si está recibiendo:

- algunos medicamentos para el tratamiento de la epilepsia (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital)

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

BAYER S.A.
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.144

A.N.M.A.T. FOLIO 356 MESA DE ENTRADAS

- **hierba de San Juan**, un producto a base de hierbas utilizado para la depresión
- **rifampicina,** un antibiótico

Informe a su médico antes de tomar Xarelto, pues el efecto de Xarelto puede disminuir. Su médico decidirá si debe ser tratado con Xarelto y si debe mantenerse bajo observación más estrecha.

Xarelto con alimentos y bebidas

Los comprimidos de Xarelto 2.5 mg pueden tomarse con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

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

Conducción y uso de máquinas

Xarelto puede causar efectos secundarios como mareos (frecuencia: frecuentes) o desmayos (frecuencia: poco frecuentes) (ver "Posibles efectos secundarios"). No debe conducir ni usar máquinas si se ve afectado por estos síntomas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Xarelto

Xarelto contiene lactosa. Si su médico le ha comunicado que tiene intolerancia a algunos azúcares, contacte a su médico antes de tomar Xarelto.

3. ¿CÓMO TOMAR XARELTO?

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

Cuánto tomar

La dosis normal es un comprimido de 2.5 mg dos veces al día. Tome los comprimidos de Xarelto 2.5 mg durante al menos 24 meses, a menos que su médico le indique otra cosa. Tome Xarelto todos los días alrededor de la misma hora (por ejemplo, un comprimido por la mañana y uno por la noche).

Su médico también le indicará que tome ácido acetilsalicílico o ácido acetilsalicílico combinado con clopidogrel o ticlopidina. Su médico le dirá cuánto tomar (en general entre

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1680CEMT) Villa Martelli

BAYER S.A.
VERONICA CAMARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.1..

A.N.M.A.T. FOLIO 357 MESA DE ENTRADAS

75-100 mg de ácido acetilsalicílico al día o una dosis diaria de 75-100 mg de ácido acetilsalicílico sumada a una dosis diaria de 75 mg de clopidogrel o una dosis diaria estándar de ticlopidina).

Degluta los comprimidos preferiblemente con agua.

Los comprimidos de 2.5 mg de Xarelto se pueden tomar con o sin alimentos.

Si tiene dificultades para tragar el comprimido entero, hable con su médico acerca de otras formas de tomar Xarelto. El comprimido de Xarelto se puede triturar y mezclar con agua o con alimentos blandos, como el puré de manzana, inmediatamente antes de administrarlo.

Si fuera necesario, el médico puede administrarle el comprimido triturado de Xarelto por sonda nasogástrica.

Cuándo tomar Xarelto

Tome el primer comprimido de 2.5 mg como le indique su médico.
Luego tome dos comprimidos de 2.5 mg todos los días hasta que su médico le diga que lo interrumpa.

Intente tomar los comprimidos de 2.5 mg todos los días a la misma hora como ayuda para recordarlo.

Su médico decidirá cuánto tiempo debe continuar el tratamiento.

Si toma más Xarelto del que debiera

Contacte inmediatamente con su médico si ha tomado demasiados comprimidos de Xarelto. La toma de demasiado Xarelto aumenta el riesgo de hemorragia.

Si ha olvidado tomar Xarelto

Si ha olvidado tomar una dosis, tome el próximo comprimido de 2.5 mg normalmente.

Si interrumpe el tratamiento con Xarelto

Tome los comprimidos de Xarelto 2.5 mg regularmente y mientras que su médico continúe recetándoselos. Si deja de tomar Xarelto, podrá aumentar su riesgo de sufrir otro infarto de miocardio o una trombosis del stent (coágulo de sangre en el stent de la arteria coronaria).

Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o farmacéutico.

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
B. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERÓNICA CASARES
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 19.

1 788

A.N.M.A.T. FOLIO 358 MESA DE ENTRADAS

4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Xarelto 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 puede causar hemorragias que pueden ser potencialmente mortales. Una hemorragia excesiva puede causar una caída repentina de su presión arterial (shock). En algunos casos estas hemorragias pueden no ser evidentes.

Posibles eventos adversos que pueden ser un signo 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, shock sin explicación y angina de pecho (dolor torácico)

Su médico puede decidir tenerle bajo observación más estrecha o cambiar la forma de ser tratado.

Se ha reportado de Xarelto que pueden presentarse los siguientes eventos adversos:

Frecuentes: *pueden afectar hasta 1 de 10 personas*

- hemorragia en el estómago o intestino, hemorragia urogenital (incluyendo sangre en la orina y hemorragia menstrual abundante), hemorragia nasal, sangrado en las encías
- hemorragia en los ojos (incluyendo hemorragia en el blanco de los ojos)
- hematoma, moretón (hemorragia dentro del tejido o en una cavidad del cuerpo)
- hemorragia después de una operación
- hinchazón en las extremidades
- dolor en las extremidades
- fiebre
- reducción del recuento de glóbulos rojos que pueden hacer que su piel se vea pálida y causar debilidad o falta de aliento
- dolor de estómago, indigestión, sensación de náuseas o vómitos, estreñimiento, diarrea
- función renal alterada (puede verse en análisis realizados por su médico)
- presión arterial baja (los síntomas pueden ser sensación de mareo o desmayo al ponerse de pie)
- debilidad, cansancio (disminución general de energía y fuerza), cefalea, mareos
- erupción cutánea, picor de la piel
- los análisis de sangre pueden presentar un aumento de algunas enzimas hepáticas
- sangrado de la piel o debajo de la piel
- sangre al toser

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 2651 - (B1606EHD) Munro

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 2651 - (B1606EHD) Munro
VERONICA GARRIDO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTOR TECNICO
MATRICULA PROFESIONAL

A.N.M.A.T. FOLIO 359 MESA DE ENTRADAS

Poco frecuentes: *pueden afectar hasta 1 de 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
- urticaria
- función alterada del hígado (puede verse en análisis realizados por 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
- desmayos

Raros: *puede afectar hasta 1 de 1,000 personas*

- hemorragia en un músculo
- pseudoaneurisma (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)
- hinchazón localizada
- ictericia (amarilleamiento de la piel y los ojos)

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

Los siguientes eventos adversos se han reportado posterior a la comercialización: Angioedema y edema alérgico (hinchazón de la cara, los labios, la boca, la lengua o la garganta).

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

5. CONSERVACIÓN DE XARELTO

Mantenga Xarelto fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice Xarelto después de la fecha de caducidad indicada en la caja y en cada blíster. La fecha de caducidad se refiere al último día de ese mes.

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.

Ricardo Gutiérrez
VERONICA
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA
MATRICULA PROFESIONAL

1 784

M.S.A.T. 360 MESA DE ENTRADAS

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo tirar los medicamentos que ya no utiliza. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. CONTENIDO DEL EMPAQUE Y OTRA INFORMACIÓN

Qué contiene Xarelto

Xarelto 2.5 mg comprimidos recubiertos

- El principio activo de los comprimidos de Xarelto 2.5 mg es rivaroxabán.
  Cada comprimido contiene 2.5 mg de rivaroxabán.
- Los otros componentes son:

  Núcleo del comprimido de 2.5 mg:
  celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, lactosa monohidrato, hipromelosa 5 cP, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio.

  Recubrimiento, comprimido de 2.5 mg:
  macrogol 3350, hipromelosa 15 cP, dióxido de titanio (E171), amarillo de óxido de hierro.

Aspecto de Xarelto y contenido del envase

Los comprimidos con recubrimiento pelicular Xarelto 2.5 mg son de un color amarillo claro, redondos, con la cruz de BAYER en una cara y "2.5" y un triángulo en la otra.

Pueden estar envasados en blíster en cajas de cartón de 14, 28, 56, 60, 98, 168 o 196 comprimidos con recubrimiento pelicular o en blíster de dosis unitarias en cajas de cartón de 10 x 1 o 100 x 1 comprimidos con recubrimiento pelicular.

Titular de la autorización de comercialización y fabricante

Para cualquier información sobre este medicamento, contacte con el representante local del titular de la autorización de comercialización.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.
Fabricado por: Bayer Pharma AG, Leverkusen – Alemania.
Importado y distribuido por BAYER S.A., Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) – Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERONICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13

1788

A.N.M.A.T. FOLIO 361 MESA DE ENTRADAS

Certificado No. 54896

Venta bajo receta.

Fecha de última revisión:

Versión: CCPI 07

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

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Mu...
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 1...