



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº 3 0 2 3

BUENOS AIRES, 30 MAR 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001922-16-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada XARELTO / RIVAROXABAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RIVAROXABAN 2,5 mg, aprobada por Certificado Nº 54.896.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

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

UP
H →



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

"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

DISPOSICIÓN N° 3023

Que a fojas 229 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101/15 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada XARELTO / RIVAROXABAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RIVAROXABAN 2,5 mg, aprobada por Certificado N° 54.896 y Disposición N° 0396/09 propiedad de la firma BAYER S.A., cuyos textos constan de fojas 125 a 150, 160 a 185 y 195 a 219, para los prospectos, de fojas 152 a 159, 187 a 194 y 221 a 228, para la información para el paciente y de fojas 151, 186 y 220, para los rótulos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0396/09 los prospectos autorizados por las fojas 125 a 150, la información para el paciente autorizada por las fojas 152 a 159 y los



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

DISPOSICIÓN Nº **3 0 2 3**

rótulos autorizados por las fojas 151, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 54.896 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-001922-16-5

DISPOSICIÓN Nº **3 0 2 3**

Jfs


Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **3023** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.896 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BAYER S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: XARELTO / RIVAROXABAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RIVAROXABAN 2,5 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0396/09.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-016580-08-8.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, Rótulos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 3040/15.	Prospectos de fs. 125 a 150, 160 a 185 y 195 a 219, corresponde desglosar de fs. 125 a 150. Rótulos de fs. 151, 186 y 220, corresponde desglosar fs. 151. Información para el paciente de fs. 152 a 159, 187 a 194 y 221 a 228, corresponde desglosar de fs. 152 a 159.-

UP



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BAYER S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 54.896 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....

30 MAR 2016

Expediente N° 1-0047-0000-001922-16-5

DISPOSICIÓN N° 3023

Jfs

5

Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

UP

PROYECTO DE PROSPECTO

3023

30 MAR 2016



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 cardíacos elevados en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) solo, o con AAS más clopidogrel o ticlopidina (*ver sección 'Posología y forma de administración'*)

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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.

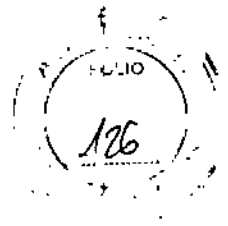
La activación del factor X al factor Xa (FXa) mediante la vía intrínseca y extrínseca juega una función central en la cascada de coagulación de sangre. El FXa convierte la protrombina directamente a trombina a través del complejo de la protrombinasa y en última instancia, esta reacción deriva en la formación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

PLB_Xarelto 2,5_CCDS 10

BAYLOR
Ricardo G. BARRERO
VERÓNICA A. BARRERO
APROBADA
CO-DIRECTOR TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.119

Página 1 de 40

3023



Efectos farmacodinámicos

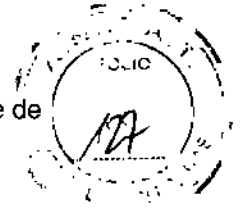
En seres humanos, se observó inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa. El rivaroxabán afecta el tiempo de protrombina (TP) de una manera dependiente de la dosis, con una correlación cercana a las concentraciones plasmáticas (valor r equivale a 0.98), si se usa Neoplastin para 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 coumarin y no se puede usar para ningún otro anticoagulante. En pacientes sometidos a cirugías ortopédicas mayores, los percentilos 5/95 para el TP (Neoplastin), 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® 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.

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 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 a 2.5 mg orales dos veces al día, todos los días; 5 mg orales dos veces al

Ricardo Suárez S.A.
VERÓNICA A. BARRALDO
CO-DIAF
CASA DE LA FARMACIA
CALLE 47 N. 13-119
CALLE 47 N. 13-119

3023



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 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 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 (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 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 tienopiridina.

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3882 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 14.719

023

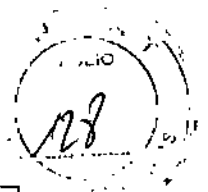


Tabla 1: Resultados de eficacia de la fase III ATLAS TIMI 51

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 Gutiérrez 3352 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA CASARÓ
C.A. 20100000000000000000
MATRÍCULA PROFESIONAL 123456789

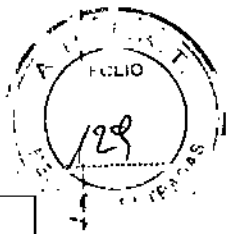


Tabla 1: Resultados de eficacia de la fase III ATLAS TIMI 51

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 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

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1645EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
ACCREDITADA
CO-DIPLOMADA EN QUÍMICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 14.119

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

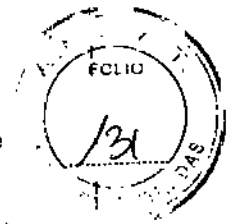
Población del estudio	Pacientes con síndrome coronario agudo reciente ^{a)}			
	Xarelto 2.5 mg vía oral, dos veces al día N=5115 n(%) Hazard Ratio (CI del 95%) Valor de P b)	Xarelto 5 mg vía oral, dos veces al día N=5110 n(%) Hazard Ratio (CI del 95%) Valor de P b)	Combinado N=10225 n(%) Hazard Ratio (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

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

RICARDO GUTIERREZ S.A.
 Ricardo Gutierrez 3552 (C/505HD) Munro
 VERÓNICA A. CASARO
 CO-ORDINADORA MÉDICA
 FARMACIA CASARO S.A. S.R.L.
 Av. 10 de Agosto 13.119



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").

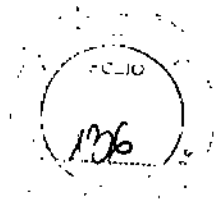
Diferencias étnicas

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 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



En pacientes que no puedan tragar comprimidos enteros, es posible triturar los comprimidos de Xarelto y mezclarlos con agua o alimentos blandos, como el puré de manzana, inmediatamente antes de su uso y administración oral.

El comprimido triturado de Xarelto se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda en el estómago se debe confirmar antes de administrar Xarelto. Se debe administrar el comprimido triturado en un pequeño volumen de agua por la sonda nasogástrica, irrigándola posteriormente con agua para su vaciado en el estómago. (ver sección "Propiedades farmacocinéticas").

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): $\leq 80-50$ ml/min) o moderada (ClCr: $< 50-30$ ml/min) (ver la sección "Propiedades farmacocinéticas").

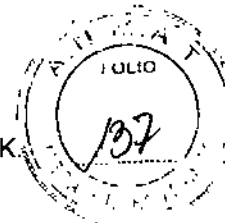
Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr: $< 30-15$ ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán están aumentadas significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto, Xarelto debe emplearse con precaución en estos pacientes (ver sección "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 RIN estarán falsamente elevados después de tomar Xarelto. El RIN 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").





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

Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de Xarelto a AVK. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que Xarelto puede contribuir a un RIN elevado. En los pacientes que cambian de Xarelto a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el RIN sea ≥ 2.0 . Durante los dos primeros días del periodo de cambio, deben emplearse dosis estándar de AVK, seguidas por dosis de AVK orientadas por la determinación del RIN. Mientras que los pacientes están con Xarelto y AVK, el RIN 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 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

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"*).

Sexo

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

Peso corporal

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

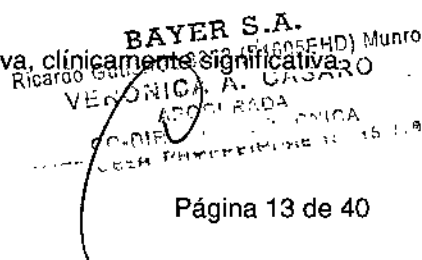
Diferencias étnicas

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

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"*).

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 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 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, prasugrel o 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 (CICr: <50-30 ml/min) que reciben medicación que ocasiona concentraciones plasmáticas aumentadas de rivaroxabán (*ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"*).



3 0 2 3



En pacientes con insuficiencia renal severa (CICr: <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 CICr <30-15 ml/min (ver sección "Propiedades farmacocinéticas").

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa (CICr <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
- anomalías vasculares intracerebrales o intrarraquídeas
- cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica
- bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (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.

Se investigó la eficacia y la seguridad de Xarelto 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.

SCA: 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.

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 2,5mg 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 rivaroxaban y anestesia neuraxial (epidural/espinal) o punción espinal, considere el perfil farmacocinético de rivaroxaban. La colocación o retiro de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando el efecto coagulante de rivaroxaban 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 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 con SCA 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 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.

Mujeres en edad fértil

Xarelto 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 (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 (ver sección "Composición cualitativa y cuantitativa").

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

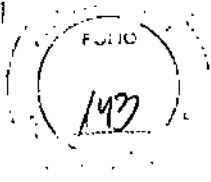
Inhibición del CYP

El rivaroxabán no inhibe el CYP 3A4 ni ninguna otra isoforma mayor del CYP.

Inducción del CYP

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

3023



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 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"*).

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 (RIN 2.0 a 3.0) a Xarelto (20 mg) o de Xarelto (20 mg) a warfarina (RIN 2.0 a 3.0) aumentó el tiempo de protrombina/RIN (Neoplastin) 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 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 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.



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"*).

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) más AAS, o AAS más clopidogrel o ticlopidina.

3023



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 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
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	



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		

^{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

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (BA605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
ASESORA EN DERECHO
C.C.P. 11.119

Los siguientes eventos adversos se han reportado después de la comercialización en asociación temporal con el uso de Xarelto. 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 supraterapéuticas de 50 mg o superiores.

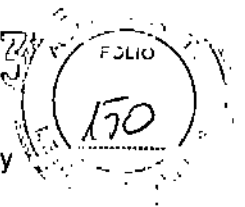
No hay disponible ningún antídoto específico que antagonice el efecto farmacodinámico de rivaroxabán. Puede considerarse el uso de carbón activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por Xarelto. Debido a la elevada fijación a las proteínas plasmáticas, nó se espera que el rivaroxabán sea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

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

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.

®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.

Fecha de última revisión:

Versión: CCDS 10

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD), Munro
VERÓNICA M. CASARO
COORDINADORA
TEL: 4381-119

3023



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.

PRESENTACIÓN;

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

®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.

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APROBADA
COMITÉ DE FARMACIA
AUTORIZADO FARMACÉUTICO Nº 14.978



Información para el 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

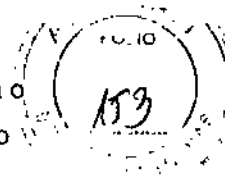
El principio activo es rivaroxabán.

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).

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CÓDIGO PROFESIONAL 13.119



Como tratamiento, es posible que su médico le haya colocado un stent en la arteria obstruida o estrechada para restablecer un flujo sanguíneo efectivo. Xarelto reduce el riesgo de sufrir otro infarto de miocardio, previene la formación de coágulos sanguíneos en el stent de la arteria coronaria, o reduce el riesgo de morir por una enfermedad relacionada con el corazón o los vasos sanguíneos.

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

BAYER S.A.
 (1005EHD) Munro
 Ricardo Gutiérrez
 VERÓNICA A. CASARÓ
 FARMACIA
 C/DE LOS HERMANOS
 1005EHD



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.

Xarelto no debe utilizarse en combinación con ciertos otros medicamentos para reducir la coagulación sanguínea, diferentes a los indicados, como el prasugrel o el ticagrelor

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)
- **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.

Durante el tratamiento con Xarelto u otro agente antitrombótico, la inyección intramuscular puede causar hematomas, por lo que debe ser evitada.



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 usual 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).

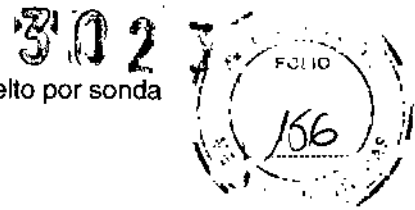
Su médico también le indicará que tome ácido acetilsalicílico o ácido acetilsalicílico combinado con clopidogrel o ticlopidina. Su médico le dirá cuánto tomar (en general entre 75-100 mg de ácido acetilsalicílico al día o una dosis diaria de 75-100 mg de ácido acetilsalicílico sumada a una dosis diaria 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

La toma de demasiados comprimidos de Xarelto aumenta el riesgo de hemorragia.

Contacte inmediatamente con su médico si ha tomado demasiados comprimidos de Xarelto concurra al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

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

Si ha olvidado tomar Xarelto

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 que obstruye el stent de la arteria coronaria).

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

4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS

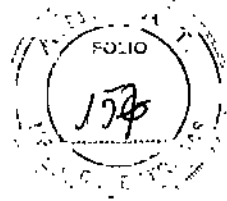
Al igual que todos los medicamentos, Xarelto puede causar eventos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

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.



BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3692 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
A. GENERADA
C. D. I. P. N. 13.1.9
MATERIA PROF. 13.1.9



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 para 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

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

Ricardo Quiroga S.A.
 VENEZUELA AL CASARO
 FELICIDAD



- 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 cardíaco en el que un catéter es insertado para tratar la estrechez de las arterias coronarias)
- hinchazón localizada
- ictericia (tinte amarillo 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).
- Colestasis (flujo biliar reducido), Hepatitis incl. lesión hepatocelular (inflamación del hígado incl. lesión hepática)
- Trombocitopenia (bajo número de plaquetas, que son células que ayudan a la sangre a coagularse)

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.

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.

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

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.

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
PARTICULAR DE REGISTRO
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 12-118

302



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.

PRESENTACIÓN;

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

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.

Certificado No. 54896

Venta bajo receta.

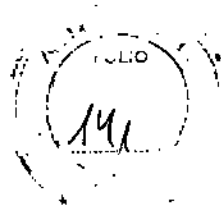
Fecha de última revisión:

Versión: CCDS 10

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

BAYER S.A.
 Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
 FARMACÉUTICA
 S.O. 11.11.11





Si se requiere un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, se debería interrumpir la administración de Xarelto 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 con SCA 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 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.

Mujeres en edad fértil

Xarelto 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 (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 (ver sección "Composición cualitativa y cuantitativa").

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.

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3952 (B1605EHD) Muro
VERÓNICA A. CASARO
A. CASARO
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.418



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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ media del rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.

Por lo tanto, Xarelto 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.

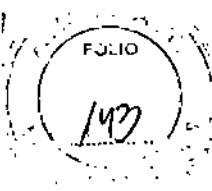
En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg, tres veces al día) produjo un aumento de 1.8 veces en el ABC media de rivaroxabán y un aumento de 1.6 veces en la $C_{m\acute{a}x}$, en comparación con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante. En sujetos con insuficiencia 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 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

B. J. S. A.
 Ricardo Gutiérrez 3052 (81000)
 VERÓNICA A. CASARO
 APODERADA
 CO-DIR. DE REGISTRO FARMACIA
 MANIFIESTA AUTENTICA N° 15-118

5



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 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"*).

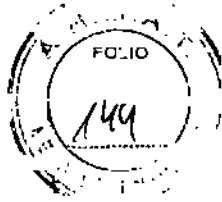
No se ha observado ninguna prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de Xarelto (15 mg) y 500 mg de naproxeno. No obstante, puede haber personas con una respuesta farmacodinámica más pronunciada (*ver sección "Advertencias y precauciones especiales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

El cambio de los pacientes de warfarina (RIN 2.0 a 3.0) a Xarelto (20 mg) o de Xarelto (20 mg) a warfarina (RIN 2.0 a 3.0) aumentó el tiempo de protrombina/RIN (Neoplastin) 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 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 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.



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"*).

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

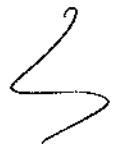
Se han informado eventos de síncope y mareos que pueden afectar la capacidad de un individuo para conducir y usar maquinaria (*ver sección "Efectos indeseados"*). Los pacientes que experimentan estas reacciones adversas no deben conducir vehículos ni usar maquinaria.

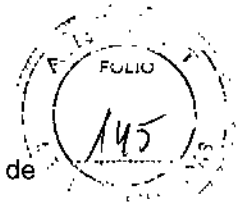
Eventos Adversos

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) más 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 12.6% 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 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"*).

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, 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.

BAYER S.A.
 Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
 ANOTADA
 CÁMARA DE COMERCIO
 MATRÍCULA PROFESIONAL N° 22.718

3023



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

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 Constipación ^A Diarrea Vómitos ^A	Sequedad de boca	
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

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA C. CASANO
CODIGO DE PRODUCTO
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.218