XARELTO®
(rivaroxaban)

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Esta información destacada no incluye toda la información necesaria para utilizar XARELTO® de forma segura y efectiva. Consulte la información completa de prescripción de XARELTO.

XARELTO® (rivaroxaban) comprimidos, para uso oral
XARELTO® (rivaroxaban) para suspensión oral
Aprobación inicial en los Estados Unidos: 2011

ADVERTENCIA: (A) LA INTERRUPCIÓN PREMATURA DE XARELTO AUMENTA EL RIESGO DE EVENTOS TROMBÓTICOS, (B) HEMATOMA ESPINAL/EPIDURAL

Consulte la información completa de prescripción para obtener detalles sobre las advertencias enmarcadas.

(A) La interrupción prematura de XARELTO aumenta el riesgo de eventos trombóticos

La interrupción prematura de cualquier anticoagulante oral, incluido XARELTO, aumenta el riesgo de eventos trombóticos. Para reducir este riesgo, considere el uso de otro anticoagulante si interrumpe XARELTO por una razón distinta a una hemorragia patológica o la finalización de la terapia. (2.2, 2.3, 5.1, 14.1)

(B) Hematoma espinal/epidural

Se han presentado hematomas epidurales o espinales en pacientes tratados con XARELTO que reciben anestesia neuroaxial o se someten a una punción espinal. Estos hematomas pueden causar una parálisis a largo plazo o permanente. (5.2, 5.3, 6.2)

Monitoree con frecuencia a los pacientes en busca de signos y síntomas de deterioro neurológico y, si se observan, trátelos de manera urgente. Considere los beneficios y riesgos antes de la intervención neuroaxial en pacientes que reciben o necesitan recibir anticoagulantes. (5.3)

----------INDICACIONES Y USO----------

XARELTO es un inhibidor del factor Xa indicado:

- Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. (1.1)
- Para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (DVT). (1.2)
- Para el tratamiento de la embolia pulmonar (PE). (1.3)
- Para reducir el riesgo de recurrencia de DVT o PE. (1.4)
- Para la profilaxis de DVT, que puede provocar PE en pacientes que se someten a cirugía de reemplazo de rodilla o cadera. (1.5)
- Para la profilaxis del tromboembolia venosa (TEV) en pacientes con enfermedades agudas. (1.6)
- Para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares importantes en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias (EAC). (1.7)
- Para reducir el riesgo de eventos vasculares trombóticos importantes en pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP), incluso pacientes sometidos recientemente a revascularización de extremidades inferiores debido a EAP sintomática. (1.8)
- Para el tratamiento de TEV y reducción del riesgo de TEV recurrente en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años. (1.9)
- Para la tromboprofilaxis en pacientes pediátricos de 2 años o más con enfermedad cardíaca congénita después del procedimiento de Fontan. (1.10)

----------POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN----------

- Fibrilación auricular no valvular: 15 o 20 mg una vez al día, con alimentos. (2.1)
- Tratamiento de la DVT o PE: 15 mg por vía oral dos veces al día con alimentos durante los primeros 21 días seguidos de 20 mg por vía oral una vez al día con alimentos durante el resto del tratamiento. (2.1)
- Reducción del riesgo de recurrencia de DVT o PE en pacientes con riesgo continuo de DVT o PE: 10 mg una vez al día con o sin alimentos, después de al menos 6 meses de tratamiento anticoagulante estándar. (2.1)
- Profilaxis de DVT después de una cirugía de reemplazo de cadera o rodilla: 10 mg por vía oral, una vez al día, con o sin alimentos. (2.1)
- Profilaxis de la TEV en pacientes con enfermedad aguda con riesgo de complicaciones tromboembólicas sin alto riesgo de hemorragia: 10 mg una vez al día, con o sin alimentos, en el hospital y después del alta hospitalaria durante un período total recomendado de 31 a 39 días. (2.1)
- EAC o EAP: 2.5 mg por vía oral dos veces al día con o sin alimentos, en combinación con aspirina (75–100 mg) una vez al día. (2.1)
- Pacientes pediátricos: consulte la dosificación recomendada en la información completa de prescripción. (2.2)

----------FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES----------

- Comprimidos: 2.5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg. (3)
- Para suspensión oral: 1 mg/ml una vez reconstituido. (3)

----------CONTRAINDICACIONES----------

- Hemorragia patológica activa. (4)
- Reacción de hipersensibilidad grave a XARELTO. (4)

----------ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES----------

- Riesgo de hemorragia: XARELTO puede causar hemorragias graves y mortales. Se encuentra disponible un agente para revertir la actividad de rivaroxaban. (5.2)
- Hemorragia relacionada con el embarazo: use XARELTO con precaución en mujeres embarazadas debido a la posibilidad de hemorragia obstétrica o parto incipiente. (5.7, 8.1)
- Válvulas cardíacas prostéticas: no se recomienda el uso de XARELTO. (5.8)
- Mayor riesgo de trombosis en pacientes con síndrome antifosfolípido triple positivo: no se recomienda el uso de XARELTO. (5.10)

----------REACCIONES ADVERSAS----------

- La reacción adversa más común (>5 %) en pacientes adultos fue hemorragia. (6.1)
- Las reacciones adversas más frecuentes (>10 %) en pacientes pediátricos fueron hemorragia, tos, vómitos y gastroenteritis. (6.1)

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Janssen Pharmaceuticals, Inc. llamando al 1-800-526-7736 o a la FDA, al 1-800-FDA-1088 o visite el sitio web *www.fda.gov/medwatch*.

----------INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS----------

- Evite las combinaciones de P-gp e inhibidores e inductores fuertes de CYP3A. (7.2, 7.3)
- Anticoagulantes: evite el uso concomitante. (7.4)

----------USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS----------

- Insuficiencia renal: evite o ajuste la dosis. (8.6)
- Insuficiencia hepática: evite el uso en insuficiencia hepática de clase Child-Pugh B o C, o enfermedad hepática asociada con coagulopatía. (8.7).

Consulte la sección 17 para ver la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 02/2023

XARELTO® (rivaroxaban)

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE*

ADVERTENCIA: (A) LA INTERRUPCIÓN PREMATURA DE XARELTO AUMENTA EL RIESGO DE EVENTOS TROMBÓTICOS, (B) HEMATOMA ESPINAL/EPIDURAL.

1 INDICACIONES Y USO
- 1.1 Reducción del riesgo de accidente cerebrovascular y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular
- 1.2 Para el tratamiento de la trombosis venosa profunda
- 1.3 Tratamiento de la embolia pulmonar
- 1.4 Reducción del riesgo de recurrencia de la trombosis venosa profunda o la embolia pulmonar
- 1.5 Profilaxis de trombosis venosa profunda después de una cirugía de reemplazo de cadera o rodilla
- 1.6 Profilaxis de la tromboembolia venosa en pacientes con enfermedad aguda con riesgo de complicaciones tromboembólicas sin alto riesgo de hemorragia
- 1.7 Reducción del riesgo de eventos cardiovasculares importantes en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias (EAC)
- 1.8 Reducción del riesgo de eventos vasculares trombóticos importantes en pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP), incluso pacientes sometidos a revascularización de extremidades inferiores debido a EAP sintomática
- 1.9 Tratamiento de la tromboembolia venosa y reducción del riesgo de tromboembolia venosa recurrente en pacientes pediátricos
- 1.10 Tromboprofilaxis en pacientes pediátricos con enfermedad cardíaca congénita después del procedimiento de Fontan

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
- 2.1 Dosis recomendada en pacientes adultos
- 2.2 Dosis recomendada en pacientes pediátricos
- 2.3 Cambio de un medicamento a XARELTO y viceversa
- 2.4 Suspensión para cirugía y otras intervenciones
- 2.5 Dosis omitida
- 2.6 Opciones de administración
- 2.7 Instrucciones de preparación de XARELTO para suspensión oral para la farmacia

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
- 5.1 Mayor riesgo de eventos trombóticos después de la interrupción prematura
- 5.2 Riesgo de hemorragia
- 5.3 Anestesia o punción espinal/epidural
- 5.4 Uso en pacientes con insuficiencia renal
- 5.5 Uso en pacientes con insuficiencia renal
- 5.6 Uso con inhibidores o inductores de P-gp e inhibidores o inductores fuertes de CYP3A
- 5.7 Riesgo de hemorragia relacionada con el embarazo
- 5.8 Pacientes con válvulas cardíacas prostéticas
- 5.9 Embolia pulmonar aguda en pacientes hemodinámicamente inestables o que requieren trombólisis o embolectomía pulmonar
- 5.10 Mayor riesgo de trombosis en pacientes con síndrome antifosfolípido triple positivo

6 REACCIONES ADVERSAS
- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia en poscomercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
- 7.1 Propiedades generales de inhibición e inducción
- 7.2 Medicamentos que inhiben las enzimas del citocromo P450 3A y los sistemas de transporte de medicamentos
- 7.3 Medicamentos que inducen las enzimas del citocromo P450 3A y los sistemas de transporte de medicamentos
- 7.4 Anticoagulantes y AINE o aspirina

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia renal
- 8.7 Insuficiencia hepática

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética
- 12.6 Prolongación de QT/QTc

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA
- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS
- 14.1 Prevención de accidentes cerebrovasculares en fibrilación auricular no valvular
- 14.2 Tratamiento de la trombosis venosa profunda (DVT) o la embolia pulmonar (PE)
- 14.3 Reducción del riesgo de recurrencia de DVT o PE
- 14.4 Profilaxis de trombosis venosa profunda después de una cirugía de reemplazo de cadera o rodilla
- 14.5 Profilaxis de la tromboembolia venosa en pacientes con enfermedad aguda con riesgo de complicaciones tromboembólicas sin alto riesgo de hemorragia
- 14.6 Reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con EAC
- 14.7 Reducción del riesgo de eventos vasculares trombóticos importantes en pacientes con EAP, incluso pacientes sometidos a revascularización de extremidades inferiores debido a EAP sintomática
- 14.8 Tratamiento de la tromboembolia venosa y reducción del riesgo de tromboembolia venosa recurrente en pacientes pediátricos
- 14.9 Tromboprofilaxis en pacientes pediátricos con enfermedad cardíaca congénita después del procedimiento de Fontan

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

*No se enumeran las secciones o subsecciones que se omitieron de la información completa de prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

ADVERTENCIA: (A) LA INTERRUPCIÓN PREMATURA DE XARELTO AUMENTA EL RIESGO DE EVENTOS TROMBÓTICOS, (B) HEMATOMA ESPINAL/EPIDURAL

A. La interrupción prematura de XARELTO aumenta el riesgo de eventos trombóticos

La interrupción prematura de cualquier anticoagulante oral, incluido XARELTO, aumenta el riesgo de eventos trombóticos. Si se interrumpe la anticoagulación con XARELTO por una razón distinta a una hemorragia patológica o la finalización del tratamiento, considere la administración de otro anticoagulante *[consulte Posología y forma de administración (2.3, 2.4), Advertencias y precauciones (5.1) y Estudios clínicos (14.1)]*.

B. Hematoma espinal/epidural

Se han presentado hematomas epidurales o espinales en pacientes tratados con XARELTO que reciben anestesia neuroaxial o se someten a una punción lumbar. Estos hematomas pueden causar una parálisis a largo plazo o permanente. Tenga en cuenta estos riesgos al programar pacientes para procedimientos lumbares. Algunos de los factores que pueden aumentar el riesgo de hematomas epidurales o espinales en estos pacientes son:

- **uso de catéteres epidurales permanentes**
- **uso concomitante de otros medicamentos que afectan la hemostasis, tales como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de plaquetas y otros anticoagulantes**
- **antecedentes de punciones epidurales o espinales traumáticas o repetidas**
- **antecedentes de deformidades de la columna o cirugía de la columna**
- **se desconoce el tiempo óptimo entre la administración de XARELTO y los procedimientos neuroaxiales**

***[Consulte Advertencias y precauciones (5.2, 5.3) y Reacciones adversas (6.2)]*.**

Monitoree con frecuencia a los pacientes en busca de signos y síntomas de deterioro neurológico. Si se observa compromiso neurológico, es necesario *un tratamiento urgente [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]*.

Considere los beneficios y riesgos antes de la intervención neuroaxial en pacientes que reciben anticoagulantes o que los recibirán para tromboprofilaxis *[consulte Advertencias y precauciones (5.3)]*.

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Reducción del riesgo de accidente cerebrovascular y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular

XARELTO está indicado para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular y embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular.

Hay datos limitados sobre la eficacia relativa del XARELTO y la warfarina para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular y embolia sistémica cuando la terapia con warfarina está bien controlada *[consulte Estudios clínicos (14.1)]*.

1.2 Para el tratamiento de la trombosis venosa profunda

XARELTO está indicado para el tratamiento de trombosis venosa profunda (DVT).

1.3 Tratamiento de la embolia pulmonar

XARELTO está indicado para el tratamiento de la embolia pulmonar (PE).

1.4 Reducción del riesgo de recurrencia de la trombosis venosa profunda o la embolia pulmonar

XARELTO está indicado para reducir el riesgo de recurrencia de DVT o PE en pacientes adultos con riesgo continuo de DVT recurrente o PE tras la finalización del tratamiento inicial con una duración mínima de 6 meses.

1.5 Profilaxis de trombosis venosa profunda después de una cirugía de reemplazo de cadera o rodilla

XARELTO está indicado para la profilaxis de DVT, que puede provocar PE en pacientes adultos que se someten a cirugía de reemplazo de rodilla o cadera.

1.6 Profilaxis de la tromboembolia venosa en pacientes con enfermedad aguda con riesgo de complicaciones tromboembólicas sin alto riesgo de hemorragia

XARELTO está indicado para la profilaxis de la tromboembolia venosa (TEV) y muerte relacionada con TEV durante la hospitalización y después del alta hospitalaria en pacientes adultos ingresados por una enfermedad médica aguda que están en riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a movilidad restringida moderada o grave y otros factores de riesgo para TEV y sin alto riesgo de hemorragia *[consulte Advertencias y precauciones (5.2) y Estudios clínicos (14.5)]*.

1.7 Reducción del riesgo de eventos cardiovasculares importantes en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias (EAC)

XARELTO, en combinación con aspirina, está indicado para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en pacientes adultos con enfermedad de las arterias coronarias.

XARELTO® (rivaroxaban)

1.8 Reducción del riesgo de eventos vasculares trombóticos importantes en pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP), incluso pacientes sometidos a revascularización de extremidades inferiores debido a EAP sintomática

XARELTO, en combinación con aspirina, está indicado para reducir el riesgo de episodios vasculares trombóticos importantes (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia aguda de extremidades y amputación mayor de etiología vascular) en pacientes adultos con EAP, incluidos los pacientes sometidos recientemente a un procedimiento de revascularización de extremidades por EAP sintomática.

1.9 Tratamiento de la tromboembolia venosa y reducción del riesgo de tromboembolia venosa recurrente en pacientes pediátricos

XARELTO está indicado para el tratamiento de la tromboembolia venosa (TEV) y la reducción del riesgo de TEV recurrente en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años luego de por lo menos 5 días de tratamiento anticoagulante parenteral inicial.

1.10 Tromboprofilaxis en pacientes pediátricos con enfermedad cardíaca congénita después del procedimiento de Fontan

XARELTO está indicado para la tromboprofilaxis en pacientes pediátricos de 2 años o más con enfermedad cardíaca congénita a quienes se les ha realizado el procedimiento de Fontan.

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada en pacientes adultos

Tabla 1: Dosis recomendada en pacientes adultos

Indicación	Consideraciones renales*	Dosis	Alimentos/ horario†
Reducción del riesgo de accidente cerebrovascular en fibrilación auricular no valvular	CrCl >50 ml/min	20 mg una vez al día	Tomar con la cena
	CrCl ≤50 ml/min‡	15 mg una vez al día	Tomar con la cena
Tratamiento de la DVT o PE	CrCl ≥15 ml/min‡	15 mg dos veces al día **▼después de 21 días, haga la transición a▼** 20 mg una vez al día	Tomar XARELTO con alimentos a la misma hora todos los días
	CrCl <15 ml/min	Evitar su uso	
Reducción del riesgo de recurrencia de DVT o PE en pacientes con riesgo continuo de DVT o PE	CrCl ≥15 ml/min‡	10 mg una vez al día con o sin alimentos, después de al menos 6 meses de tratamiento anticoagulante estándar	Tomarlo con o sin alimentos
	CrCl <15 ml/min	Evitar su uso	
Profilaxis de DVT luego de lo siguiente:			
- Cirugía de reemplazo de cadera§	CrCl ≥15 ml/min‡	10 mg una vez al día durante 35 días, de 6 a 10 horas después de la cirugía una vez que se ha establecido la hemostasia	Tomarlo con o sin alimentos
	CrCl <15 ml/min	Evitar su uso	
- Cirugía de reemplazo de rodilla§	CrCl ≥15 ml/min‡	10 mg una vez al día durante 12 días, 6 a 10 horas después de la cirugía una vez que se ha establecido la hemostasia	Tomarlo con o sin alimentos
	CrCl <15 ml/min	Evitar su uso	
Profilaxis de la TEV en pacientes con enfermedad aguda con riesgo de complicaciones tromboembólicas sin alto riesgo de hemorragia	CrCl ≥15 ml/min‡	10 mg una vez al día, en el hospital y después del alta hospitalaria durante un período total recomendado de 31 a 39 días	Tomarlo con o sin alimentos
	CrCl <15 ml/min	Evitar su uso	

Tabla 1: Dosis recomendada en pacientes adultos (continuación)

Indicación	Consideraciones renales*	Dosis	Alimentos/ horario†
Reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte CV, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en la EAC	No es necesario ajustar la dosis según CrCl	2.5 mg dos veces al día, más aspirina (75–100 mg) una vez al día	Tomarlo con o sin alimentos
Reducción del riesgo de eventos vasculares trombóticos importantes en pacientes con EAP, incluso pacientes sometidos a revascularización de extremidades inferiores debido a EAP sintomática	No es necesario ajustar la dosis según CrCl	2.5 mg dos veces al día, más aspirina (75–100 mg) una vez al día. Si se inicia una terapia después de un procedimiento exitoso de revascularización de extremidades inferiores, se debe comenzar una vez que se haya establecido la hemostasia.	Tomarlo con o sin alimentos

* Calcular la CrCl según el peso real. *[Consulte Advertencias y precauciones (5.4) y Uso en poblaciones específicas (8.6)].*

† *Consulte Farmacología clínica (12.3).*

‡ No se estudió a pacientes con CrCl <30 ml/min, pero se espera que la administración de XARELTO dé lugar a concentraciones séricas de rivaroxaban similares a las de los pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30 a <50 ml/min) *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)].*

§ *Consulte Posología y forma de administración (2.4).*

2.2 Dosis recomendada en pacientes pediátricos

Tratamiento de la tromboembolia venosa y reducción del riesgo de tromboembolia venosa recurrente en pacientes pediátricos

Tabla 2: Dosis recomendada en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años para el tratamiento de TEV y reducción del riesgo de TEV recurrente*,†

Forma farmacéutica	Peso corporal	1 mg de XARELTO = 1 ml de suspensión			
		Dosis			Dosis diaria total‡
		Una por día§	2 veces al día§	3 veces al día§	
Solo suspensión oral	2.6 kg hasta 2.9 kg			0.8 mg	2.4 mg
	3 kg hasta 3.9 kg			0.9 mg	2.7 mg
	4 kg hasta 4.9 kg			1.4 mg	4.2 mg
	5 kg hasta 6.9 kg			1.6 mg	4.8 mg
	7 kg hasta 7.9 kg			1.8 mg	5.4 mg
	8 kg hasta 8.9 kg			2.4 mg	7.2 mg
	9 kg hasta 9.9 kg			2.8 mg	8.4 mg
	10 kg hasta 11.9 kg			3 mg	9 mg
	12 kg hasta 29.9 kg		5 mg		10 mg
Suspensión oral o comprimidos	30 kg hasta 49.9 kg	15 mg			15 mg
	≥50 kg	20 mg			20 mg

* Inicie el tratamiento con XARELTO después de al menos 5 días de terapia inicial de anticoagulación parenteral.

† Los pacientes de <6 meses de edad deben cumplir con los siguientes criterios: al menos 37 semanas de gestación al nacer, haber recibido al menos 10 días de alimentación oral y pesar ≥2.6 kg en el momento de la administración.

‡ Todas las dosis deben tomarse con la lactancia o con alimentos, ya que las exposiciones coinciden con las de la dosis diaria de 20 mg en adultos.

§ Una vez al día: aproximadamente con 24 horas de diferencia; 2 veces al día: aproximadamente con 12 horas de diferencia; 3 veces al día: aproximadamente con 8 horas de diferencia.

XARELTO® (rivaroxaban)

No se estudió la dosis de XARELTO y, por lo tanto, no se puede determinar de manera confiable la dosis en las siguientes poblaciones de pacientes. Por tanto, no se recomienda su uso en niños menores de 6 meses con alguna de las siguientes condiciones:

- Menos de 37 semanas de gestación al nacer.
- Menos de 10 días de lactancia oral.
- Peso corporal inferior a 2.6 kg.

Para aumentar la absorción, todas las dosis deben tomarse con la lactancia o con alimentos.

Controle el peso del niño y revise la dosis con regularidad, especialmente para niños que pesan menos de 12 kg. Esto es para asegurar que se mantenga una dosis terapéutica.

Todos los pacientes pediátricos (excepto <2 años con trombosis relacionada con el catéter): el tratamiento con XARELTO debe continuarse durante al menos 3 meses en niños con trombosis. El tratamiento se puede extender hasta 12 meses cuando sea clínicamente necesario. El beneficio de continuar el tratamiento más allá de los 3 meses debe evaluarse de forma individual teniendo en cuenta el riesgo de trombosis recurrente frente al posible riesgo de hemorragia.

Todos los pacientes pediátricos de <2 años de edad con trombosis relacionada con el catéter: el tratamiento con XARELTO debe continuarse durante al menos 1 mes en niños menores de 2 años con trombosis relacionada con el catéter. El tratamiento se puede extender hasta 3 meses cuando sea clínicamente necesario. El beneficio de continuar el tratamiento más allá de 1 mes debe evaluarse de forma individual teniendo en cuenta el riesgo de trombosis recurrente frente al posible riesgo de hemorragia.

Tromboprofilaxis en pacientes pediátricos con enfermedad cardíaca congénita después del procedimiento de Fontan

Tabla 3: Dosis recomendada para tromboprofilaxis en pacientes pediátricos con enfermedad cardíaca congénita

Forma farmacéutica	Peso corporal	1 mg de XARELTO = 1 ml de suspensión		
		Dosis		Dosis diaria total*
		Una vez al día†	2 veces al día†	
Solo suspensión oral	7 kg hasta 7.9 kg		1.1 mg	2.2 mg
	8 kg hasta 9.9 kg		1.6 mg	3.2 mg
	10 kg hasta 11.9 kg		1.7 mg	3.4 mg
	12 kg hasta 19.9 kg		2 mg	4 mg
	20 kg hasta 29.9 kg		2.5 mg	5 mg
	30 kg hasta 49.9 kg	7.5 mg		7.5 mg
Suspensión oral o comprimidos	≥50 kg	10 mg		10 mg

* Todas las dosis deben tomarse con o sin alimentos, ya que las exposiciones coinciden con las de la dosis diaria de 10 mg en adultos.

† Una vez al día: aproximadamente con 24 horas de diferencia; 2 veces al día: aproximadamente con 12 horas de diferencia.

Administración en pacientes pediátricos

Efecto de los alimentos:

Para el tratamiento de la TEV en niños, la dosis debe tomarse con alimentos para aumentar la absorción.

Para la tromboprofilaxis después del procedimiento de Fontan, la dosis se puede tomar con o sin alimentos.

Vómitos o regurgitación: si el paciente vomita o escupe la dosis dentro de los 30 minutos después de tomarla, se debe administrar una nueva dosis. Sin embargo, si el paciente vomita más de 30 minutos después de la toma de la dosis, no se debe volver a administrar la dosis y se debe tomar la siguiente dosis según lo programado. Si el paciente vomita o escupe la dosis repetidamente, el cuidador debe comunicarse con el médico del niño de inmediato.

Comprimidos: el comprimido de XARELTO no debe dividirse para proporcionar una fracción de la dosis de un comprimido.

Para los niños que no pueden tragar comprimidos enteros de 10, 15 o 20 mg, se debe utilizar la suspensión oral de XARELTO. No se recomienda el uso de comprimidos de XARELTO de 2.5 mg en pacientes pediátricos *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.4)].*

Uso en pacientes pediátricos con insuficiencia renal

Pacientes de 1 año o más

- Insuficiencia renal leve (eGFR: 50 hasta ≤80 ml/min/1.73 m^2): no se requiere ajuste de dosis.
- Insuficiencia renal moderada o grave (TFGe: <50 ml/min/1.73 m^2): evite su uso, ya que se dispone de datos clínicos limitados.

La tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) se puede obtener utilizando la fórmula de Schwartz actualizada, eGFR (Schwartz) = (0.413 x altura en cm)/creatininio sérico en mg/dl, si el creatinino sérico (SCr) se mide mediante un método enzimático de creatininio que ha sido calibrado para ser trazable con espectrometría de masas por dilución de isótopos (IDMS).

Si la SCr se mide con métodos de rutina que no han sido recalibrados para ser rastreables a IDMS (por ejemplo, la reacción de Jaffé tradicional), la eGFR debe obtenerse a partir de la fórmula original de Schwartz: eGFR (ml/min/1.73 m^2) = k * altura (cm)/SCr (mg/dl), donde k es la constante de proporcionalidad:

k = 0.55 en niños de 1 año a 13 años

k = 0.55 en niñas >13 y <18 años

k = 0.70 en niños >13 y <18 años

Pacientes menores de 1 año

Determine la función renal utilizando creatininio sérico. Evite el uso de XARELTO en pacientes pediátricos menores de 1 año con valores de creatininio sérico por encima de 97.5 percentil, ya que no se dispone de datos clínicos.

Tabla 4: Valores de referencia de creatininio sérico en pacientes pediátricos <1 año

Edad	97.5 percentil de creatininio (mg/dl)	97.5 percentil de creatininio (µmol/l)
Semana 2	0.52	46
Semana 3	0.46	41
Semana 4	0.42	37
Mes 2	0.37	33
Mes 3	0.34	30
Mes 4–6	0.34	30
Mes 7–9	0.34	30
Mes 10–12	0.36	32

2.3 Cambio de un medicamento a XARELTO y viceversa

Cambio de warfarina a XARELTO: al cambiar a los pacientes de warfarina a XARELTO, suspenda la warfarina e inicie XARELTO en cuanto el cociente internacional normalizado sea inferior a 3.0 en adultos e inferior a 2.5 en pacientes pediátricos, a fin de evitar períodos con coagulación inadecuada.

Cambio de XARELTO a warfarina:

- Adultos:

No hay datos de estudios clínicos disponibles como guía para cambiar a los pacientes de XARELTO a warfarina. XARELTO afecta el INR, así que las mediciones del INR efectuadas durante la coadministración con warfarina tal vez no sean útiles para determinar la dosis apropiada de warfarina. Un método es interrumpir XARELTO y comenzar un anticoagulante por vía parenteral y warfarina en el momento que se habría tomado la siguiente dosis de XARELTO.

- Pacientes pediátricos:

Para asegurar una anticoagulación adecuada durante la transición de XARELTO a warfarina, continúe con XARELTO durante al menos 2 días después de la primera dosis de warfarina. Después de 2 días de administración conjunta, se debe obtener un INR antes de la siguiente dosis programada de XARELTO. Se recomienda que la administración conjunta de XARELTO y warfarina continúe hasta que el INR sea ≥2.0.

Una vez que se suspende XARELTO, la prueba de INR se puede realizar de manera confiable 24 horas después de la última dosis.

Cambio de XARELTO a anticoagulantes distintos de la warfarina: para pacientes adultos y pediátricos que actualmente toman XARELTO y hacen la transición a un anticoagulante de acción rápida, interrumpa el XARELTO y administre la primera dosis del otro anticoagulante (oral o parenteral) al mismo tiempo que se habría administrado la siguiente dosis de XARELTO *[consulte Interacciones farmacológicas (7.4)]*.

Cambio de anticoagulantes distintos de la warfarina a XARELTO: para pacientes adultos y pediátricos que actualmente reciben un anticoagulante distinto de la warfarina, inicie la administración de XARELTO de 0 a 2 horas antes de la siguiente administración programada del medicamento (por ejemplo, heparina de bajo peso molecular o anticoagulante oral distinto de la warfarina) y omita la administración del otro anticoagulante. Para heparina no fraccionada que se administra mediante infusión continua, detenga la infusión y comience la administración de XARELTO al mismo tiempo.

2.4 Suspensión para cirugía y otras intervenciones

Si es necesario interrumpir el tratamiento anticoagulante para reducir el riesgo de hemorragia en procedimientos quirúrgicos o de otro tipo, XARELTO deberá suspenderse, como mínimo, 24 horas antes del procedimiento para reducir el riesgo de hemorragia *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*. Al decidir si un procedimiento deberá posponerse hasta que hayan transcurrido 24 horas desde la última dosis de XARELTO, deberá compararse el aumento en el riesgo de hemorragia con la urgencia de la intervención. XARELTO deberá reiniciarse después del procedimiento quirúrgico o de otro tipo en cuanto se haya establecido una hemostasis adecuada, teniendo en cuenta que el tiempo para la manifestación del efecto terapéutico es breve *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*. Si no puede tomarse un medicamento oral durante o después de la intervención quirúrgica, considere la administración de un anticoagulante parenteral.

2.5 Dosis omitida

Adultos

- Para pacientes que reciben 2.5 mg dos veces al día: si el paciente olvida una dosis, debe tomar una dosis única de XARELTO de 2.5 mg según lo recomendado a la siguiente hora programada.
- Para pacientes que reciben 15 mg dos veces al día: el paciente deberá tomar XARELTO de inmediato para asegurar la ingesta de 30 mg de XARELTO por día. Se pueden tomar dos comprimidos de 15 mg a la vez.
- Para pacientes que reciben 20 mg, 15 mg o 10 mg una vez al día: se debe administrar de inmediato la dosis de XARELTO que el paciente no recibió. La dosis no debe duplicarse el mismo día para compensar la dosis olvidada.

Pacientes pediátricos

- Si el paciente toma XARELTO una vez al día, debe tomar la dosis omitida tan pronto como sea posible una vez que se dé cuenta, pero siempre que se trate del mismo día. Si esto no es posible, el paciente debe omitir la dosis y continuar con la siguiente dosis según lo prescrito. El paciente no debe tomar dos dosis para compensar la dosis omitida.
- Si el paciente toma XARELTO dos veces al día, debe tomar la dosis omitida a la mañana tan pronto como sea posible una vez que se dé cuenta. La dosis de la mañana salteada se puede tomar junto con la dosis de la noche. La dosis salteada por la noche solo se puede tomar esa misma noche.
- Si el paciente toma XARELTO tres veces al día y omite una dosis, debe omitir la dosis olvidada y volver al horario habitual de dosificación a la hora habitual sin compensar la dosis omitida.

Al día siguiente, el paciente debe continuar con su régimen habitual.

2.6 Opciones de administración

Para los pacientes adultos que no pueden tragar los comprimidos enteros, los comprimidos de XARELTO (todas las concentraciones) pueden triturarse y mezclarse con puré de manzana inmediatamente antes de consumirse y administrarse por vía oral. Luego de la administración de un comprimido triturado de 15 mg o XARELTO 20 mg, deberán administrarse alimentos inmediatamente después de la dosis. No se requiere la administración con alimentos para los comprimidos de 2.5 mg o 10 mg *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

Administración por sonda nasogástrica (NG) o sonda de alimentación gástrica de comprimidos de XARELTO: después de confirmar la colocación del sonda gástrico, los comprimidos de XARELTO (todas las concentraciones) pueden triturarse y disolverse en 50 ml de agua y administrarse a través de una sonda nasogástrica o de una sonda de alimentación gástrica. Dado que la absorción del rivaroxaban depende del sitio de liberación del medicamento, evite la administración de XARELTO en forma distal al estómago, ya que esto podría reducir la absorción y, en consecuencia, reducir la exposición al medicamento. Luego de la administración de un comprimido triturado de 15 mg o XARELTO 20 mg, deberá administrarse alimentación por sonda inmediatamente después de la dosis. No se requiere administración con sonda luego de la administración de los comprimidos de 2.5 mg o 10 mg *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

Los comprimidos triturados de XARELTO (todas las concentraciones) son estables en agua y en puré de manzana hasta por 4 horas. Un estudio de compatibilidad *in vitro* indicó que no hay adsorción de rivaroxaban desde una suspensión en agua de un comprimido de XARELTO triturado a un sonda nasogástrica (NG) de PVC o silicona.

Administración por sonda nasogástrica (NG) o sonda de alimentación gástrica de XARELTO suspensión oral: XARELTO suspensión oral se puede administrar a través de un sonda nasogástrica o de alimentación gástrica. Después de la administración, enjuague la sonda de alimentación con agua.

Para el tratamiento o la reducción del riesgo de TEV recurrente en pacientes pediátricos, la dosis debe ser seguida inmediatamente por alimentación enteral para aumentar la absorción. Para la tromboprofilaxis en pacientes pediátricos con enfermedad cardíaca congénita que se han sometido al procedimiento de

Fontan, no es necesario seguir la dosis con alimentación enteral.

Un estudio de compatibilidad *in vitro* indicó que la suspensión de XARELTO se puede utilizar con sondas NG de PVC, poliuretano o silicona.

2.7 Instrucciones de preparación de XARELTO para suspensión oral para la farmacia

No agregue sabor ya que el producto está saborizado (dulce y cremoso).

Reconstituya antes de dispensar:

- Golpee ligeramente la botella hasta que todos los gránulos se muevan libremente.
- Agregue 150 ml de agua purificada para reconstituir.
- Agite durante 60 segundos. Compruebe que todos los gránulos estén humedecidos y que la suspensión sea uniforme.
- Empuje el adaptador dentro del cuello del frasco y vuelva a tapar el frasco.
- La suspensión debe usarse dentro de los 60 días.
- Escriba la fecha "Desechar después de" en el frasco y la caja.

Instrucciones de dispensación:

- Dispense en el frasco original.
- Dispense el frasco en posición vertical con las jeringas incluidas en la caja original.

Conservar la suspensión reconstituida a una temperatura entre 20 °C y 25 °C (68 °F y 77 °F) variaciones permitidas entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 86 °F). No congelar.

Se recomienda que el farmacéutico aconseje al cuidador sobre el uso adecuado. Recomiende al paciente o al cuidador leer la Guía del medicamento y las Instrucciones de uso.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Comprimidos de 2.5 mg: redondos, de color amarillo claro, recubiertos, tienen un triángulo que apunta hacia abajo sobre un "2.5" marcado en un lado y "Xa" en el otro.
- Comprimidos de 10 mg: redondos, de color rojo claro, biconvexos, recubiertos, tienen un triángulo que apunta hacia abajo sobre un "10" marcado en un lado y "Xa" en el otro.
- Comprimidos de 15 mg: redondos, de color rojo, biconvexos, recubiertos, tienen un triángulo que apunta hacia abajo sobre un "15" marcado en un lado y "Xa" en el otro.
- Comprimidos de 20 mg: triangulares, de color rojo oscuro, recubiertos, tienen un triángulo que apunta hacia abajo sobre un "20" marcado en un lado y "Xa" en el otro.
- Para suspensión oral: gránulos de color blanco a blanquecino; una vez reconstituidos, proporcionan un líquido opaco aromatizado de color blanco a blanquecino con una concentración de 1 mg/ml.

4 CONTRAINDICACIONES

XARELTO está contraindicado en pacientes con:

- hemorragia patológica activa *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*.
- reacción de hipersensibilidad grave a XARELTO (por ejemplo, reacciones anafilácticas) *[consulte Reacciones adversas (6.2)]*.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Mayor riesgo de eventos trombóticos después de la interrupción prematura

La interrupción prematura de cualquier anticoagulante oral, incluido XARELTO, en ausencia de un tratamiento anticoagulante alternativo adecuado, aumenta el riesgo de eventos trombóticos. Se observó un aumento en el índice de accidentes cerebrovasculares durante la transición de XARELTO a warfarina en estudios clínicos con pacientes con fibrilación auricular. Si se interrumpe XARELTO por una razón distinta a una hemorragia patológica o la finalización de la terapia, considere la administración de otro anticoagulante *[consulte Posología y forma de administración (2.3, 2.4) y Estudios clínicos (14.1)]*.

5.2 Riesgo de hemorragia

XARELTO aumenta el riesgo de hemorragia y puede causar hemorragias graves o mortales. Al decidir si debe recetarse XARELTO a pacientes con mayor riesgo de hemorragia, hay que comparar el riesgo de eventos trombóticos con el riesgo de hemorragia.

Evalúe prontamente cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre y considere la necesidad de reemplazo de sangre. Interrumpa la administración de XARELTO en pacientes con hemorragia patológica activa. La semivida de eliminación terminal del rivaroxaban es de 5 a 9 horas en sujetos sanos de 20 a 45 años de edad.

El uso concomitante de otros medicamentos que perjudican la hemostasis aumenta el riesgo de hemorragia. Algunos de estos son aspirina, inhibidores de plaquetas $P2Y_{12}$, tratamiento antiplaquetario dual, otros agentes antitrombóticos, terapia fibrinolítica, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) *[consulte Interacciones farmacológicas (7.4)]*, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina.

El uso concomitante de medicamentos que son combinaciones conocidas de inhibidores de P-gp e inhibidores fuertes de CYP3A aumenta la exposición al rivaroxaban y puede aumentar el riesgo de hemorragia *[consulte Interacciones farmacológicas (7.2)]*.

Riesgo de hemorragia en pacientes médicos gravemente enfermos con alto riesgo de hemorragia

Los pacientes con enfermedades agudas con las siguientes afecciones tienen un mayor riesgo de hemorragia con el uso de XARELTO para la profilaxis primaria de TEV: antecedentes de bronquiectasia, cavitación pulmonar o hemorragia pulmonar, cáncer activo (es decir, que está bajo tratamiento de cáncer agudo en el hospital), úlcera gastroduodenal activa en los tres meses anteriores al tratamiento, antecedentes de hemorragia en los tres meses anteriores al tratamiento o tratamiento antiplaquetario dual. XARELTO no se usa para la profilaxis primaria de TEV en estos pacientes médicos hospitalizados con enfermedades agudas con alto riesgo de hemorragia.

Reversión del efecto anticoagulante

Se encuentra disponible un agente para revertir la actividad del antifactor Xa de rivaroxaban. Debido a la fuerte unión a la proteína plasmática, rivaroxaban no es dializable *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*. No se prevé que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten la actividad anticoagulante del rivaroxaban. Se puede considerar el uso de agentes de reversión de procoagulantes, como concentrado de complejo protombínico (PCC), concentrado de complejo protombínico activado o factor VIIa activado recombinante, pero no se ha evaluado en estudios de eficacia y seguridad clínica. No se recomienda la monitorización del efecto anticoagulante de rivaroxaban mediante una prueba de coagulación (PT, INR o aPTT) o actividad del antifactor Xa (FXa).

5.3 Anestesia o punción espinal/epidural

Al utilizar anestesia neuroaxial (anestesia espinal/epidural) o punción espinal, los pacientes tratados con agentes anticoagulantes para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgos de presentar hematomas epidurales o espinales que pueden causar parálisis a largo plazo o permanente *[consulte el Recuadro de advertencia]*.

Considere el perfil farmacocinético de XARELTO para reducir el riesgo potencial de hemorragia relacionado con el uso simultáneo de XARELTO y anestesia/analgesia epidural o espinal, o punción espinal *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*. El reemplazo o retiro de un catéter epidural o punción espinal se realiza mejor cuando el efecto anticoagulante del XARELTO es bajo; sin embargo, se desconoce el tiempo exacto necesario para alcanzar un efecto anticoagulante suficientemente bajo en cada paciente.

No se debe retirar un catéter epidural o intratecal permanente antes de que hayan transcurrido al menos 2 semividas (es decir, 18 horas en pacientes jóvenes de 20 a 45 años y 26 horas en pacientes de edad avanzada de 60 a 76 años), después de la última administración de XARELTO *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*. La siguiente dosis de XARELTO no debe administrarse antes de que transcurran 6 horas desde que se retiró el catéter. Si ocurre una punción traumática, posponga la administración de XARELTO durante 24 horas.

En caso de que el médico decida administrar anticoagulantes en el contexto de anestesia/analgesia epidural o espinal o punción espinal, se debe realizar un control frecuente para detectar cualquier signo o síntoma de insuficiencia neurológica; por ejemplo, dolor en la parte media de la espalda, déficits sensoriales y motores (adormecimiento, hormigueo o debilidad en las extremidades inferiores), disfunción intestinal y/o vesical. Indique a los pacientes que informen de inmediato si experimentan cualquiera de los signos o síntomas anteriores. Si se sospecha la presencia de signos o síntomas de hematona espinal, inicie un diagnóstico y tratamiento urgentes considerando la descompresión de la médula espinal incluso si dicho tratamiento no pudiera evitar o revertir las secuelas neurológicas.

5.4 Uso en pacientes con insuficiencia renal

Fibrilación auricular no valvular

Evalúe periódicamente la función renal en la forma clínicamente indicada (por ejemplo, con mayor frecuencia en situaciones en las que puede disminuir la función renal) y ajuste la terapia según corresponda *[consulte Posología y forma de administración (2.1)]*. Considere ajustar la dosis o suspender la administración de XARELTO en pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda mientras toman XARELTO *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)]*.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (DVT), embolia pulmonar (PE) y reducción del riesgo de recurrencia de DVT y de PE

En pacientes con CrCl <30 ml/min, la exposición a rivaroxaban y los efectos farmacodinámicos aumentan en comparación con los pacientes con función renal normal. Hay datos clínicos limitados en pacientes con CrCl 15 a <30 ml/min; por lo tanto, observe de cerca y evalúe rápidamente cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre en estos pacientes. No hay datos clínicos en pacientes con CrCl <15 ml/min (incluidos los pacientes en diálisis); por lo tanto, evite el uso de XARELTO en estos pacientes.

Suspenda la administración de XARELTO en pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda mientras estén en tratamiento *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)]*.

Profilaxis de trombosis venosa profunda después de una cirugía de reemplazo de cadera o rodilla

En pacientes con CrCl <30 ml/min, la exposición a rivaroxaban y los efectos farmacodinámicos aumentan en comparación con los pacientes con función renal normal. Hay datos clínicos limitados en pacientes con CrCl 15 a <30 ml/min; por lo tanto, observe de cerca y evalúe rápidamente cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre en estos pacientes. No hay datos clínicos en pacientes con CrCl <15 ml/min (incluidos los pacientes en diálisis); por lo tanto, evite el uso de XARELTO en estos pacientes.

Suspenda la administración de XARELTO en pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda mientras estén en tratamiento *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)]*.

Profilaxis de la tromboembolia venosa en pacientes con enfermedad aguda con riesgo de complicaciones tromboembólicas sin alto riesgo de hemorragia

En pacientes con CrCl <30 ml/min, la exposición a rivaroxaban y los efectos farmacodinámicos aumentan en comparación con los pacientes con función renal normal. Hay datos clínicos limitados en pacientes con CrCl 15 a <30 ml/min; por lo tanto, observe de cerca y evalúe rápidamente cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre en estos pacientes. No hay datos clínicos en pacientes con CrCl <15 ml/min (incluidos los pacientes en diálisis); por lo tanto, evite el uso de XARELTO en estos pacientes.

Suspenda la administración de XARELTO en pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda mientras estén en tratamiento *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)]*.

Pacientes pediátricos

Hay datos clínicos limitados en pacientes pediátricos de 1 año o mayores con insuficiencia renal moderada o grave (eGFR <50 ml/min/1.73 m^2); por lo tanto, evite el uso de XARELTO en estos pacientes.

Evite el uso de XARELTO en pacientes pediátricos menores de 1 año con valores de creatininio sérico por encima de 97.5 percentil, ya que no se dispone de datos clínicos *[consulte Posología y forma de administración (2.2)] y Uso en poblaciones específicas (8.6)]*.

5.5 Uso en pacientes con insuficiencia renal

No hay datos clínicos disponibles para pacientes adultos con insuficiencia hepática grave.

Evite el uso de XARELTO en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C), o que tengan cualquier enfermedad hepática asociada con coagulopatía, ya que la exposición al medicamento y el riesgo de hemorragia pueden aumentar *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.7)]*.

No hay datos clínicos disponibles para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

5.6 Uso con inhibidores o inductores de P-gp e inhibidores o inductores fuertes de CYP3A

Evite el uso concomitante de XARELTO con combinaciones conocidas de inhibidores de P-gp e inhibidores fuertes de CYP3A *[consulte Interacciones farmacológicas (7.2)]*.

Evite el uso concomitante de XARELTO con medicamentos que son combinaciones conocidas de inductores de P-gp e inductores fuertes de CYP3A *[consulte Interacciones farmacológicas (7.3)]*.

5.7 Riesgo de hemorragia relacionada con el embarazo

XARELTO deberá usarse en mujeres embarazadas únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para la madre y el feto. No se ha estudiado la dosis de XARELTO durante el embarazo. El efecto anticoagulante de XARELTO no puede monitorearse con análisis de laboratorio normales. Evalúe con prontitud los signos o síntomas que sugieran pérdida de sangre (por ejemplo, reducción en los niveles de hemoglobina y/o hematocritos, hipotensión o sufrimiento fetal) *[consulte Advertencias y precauciones (5.2) y Uso en poblaciones específicas (8.1)]*.

5.8 Pacientes con válvulas cardíacas prostéticas

Sobre la base del estudio GALILEO, no se recomienda el uso de XARELTO en pacientes sometidos a reemplazo de la válvula aórtica transcatéter (TAVR) porque los pacientes aleatorizados a XARELTO experimentaron tasas más altas de muerte y hemorragia en comparación con los aleatorizados a un régimen antiplaquetario. No se han estudiado la seguridad y eficacia de XARELTO en pacientes con otras válvulas cardíacas prostéticas u otros procedimientos valvulares. No se recomienda el uso de XARELTO en pacientes con válvulas cardíacas protésicas.

XARELTO® (rivaroxaban)

5.9 Embolia pulmonar aguda en pacientes hemodinámicamente inestables o que requieren trombólisis o embolectomía pulmonar

No se recomienda la administración inicial aguda de XARELTO como alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar e inestabilidad hemodinámica o que podrían ser sometidos a trombólisis o embolectomía pulmonar.

5.10 Mayor riesgo de trombosis en pacientes con síndrome antifosfolípido triple positivo

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales directos (DOAC), incluido XARELTO, en pacientes con síndrome antifosfolípido triple positivo (SAF). Para pacientes con SAF (especialmente aquellos que son triple positivo [positivos para anticoagulante lúpico, anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I]), el tratamiento con ACOD se ha asociado con un aumento de las tasas de episodios trombóticos recurrentes en comparación con el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas también se analizan en otras secciones de la ficha técnica del medicamento:

- Mayor riesgo de accidente cerebrovascular después de la interrupción en fibrilación auricular no valvular *[consulte el Recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones (5.1)]*.
- Riesgo de hemorragia *[consulte Advertencias y precauciones (5.2, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7)]*.
- Hematoma espinal/epidural *[consulte el Recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones (5.3)]*.

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse en forma directa con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Durante el desarrollo clínico para las indicaciones aprobadas, se expusieron 34,947 pacientes adultos a XARELTO.

Hemorragia

Las reacciones adversas más comunes con XARELTO fueron complicaciones hemorrágicas *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*.

Fibrilación auricular no valvular

En el estudio ROCKET AF, las reacciones adversas más frecuentes asociadas con la interrupción permanente del medicamento fueron eventos de hemorragia, con índices de incidencia del 4.3 % para XARELTO frente al 3.1 % para warfarina. La incidencia de las interrupciones por eventos adversos no hemorrágicos fue similar en ambos grupos de tratamiento.

En la Tabla 5 se muestra el número de pacientes que presentaron diversos tipos de situaciones de hemorragia en el ensayo ROCKET AF.

Tabla 5: Eventos de hemorragia en ROCKET AF*: en tratamiento más 2 días

Parámetro	XARELTO N=7111 n (%/año)	Warfarina N=7125 n (%/año)	XARELTO frente a la warfarina HR (IC del 95 %)
Hemorragia mayor†	395 (3.6)	386 (3.5)	1.04 (0.90, 1.20)
Hemorragia intracraneal (HIC)‡	55 (0.5)	84 (0.7)	0.67 (0.47, 0.93)
Accidente cerebrovascular hemorrágico§	36 (0.3)	58 (0.5)	0.63 (0.42, 0.96)
Otras HIC	19 (0.2)	26 (0.2)	0.74 (0.41, 1.34)
Gastrointestinal (GI)¶	221 (2.0)	140 (1.2)	1.61 (1.30, 1.99)
Hemorragia mortal#	27 (0.2)	55 (0.5)	0.50 (0.31, 0.79)
HIC	24 (0.2)	42 (0.4)	0.58 (0.35, 0.96)
No intracraneal	3 (0.0)	13 (0.1)	0.23 (0.07, 0.82)

Abreviaturas: CP = cociente de peligro, IC = intervalo de confianza, HNMCR = Hemorragia no mayor clínicamente relevante

* Los eventos hemorrágicos mayores dentro de cada subcategoría se contaron una vez por paciente, pero los pacientes podrían haber presentado eventos en varias subcategorías. Estos eventos tuvieron lugar durante el tratamiento o dentro de los 2 días posteriores a la finalización.

† Definida como una hemorragia clínicamente evidente asociada con una reducción de hemoglobina de ≥2 g/dl, una transfusión de ≥2 unidades de concentrado de hematíes o sangre entera en un sitio crítico o con resultados mortales.

‡ Los eventos de hemorragia intracraneal incluyeron hemorragia intraparenquimal, intraventricular, subdural, subaracnoide o hematoma epidural.

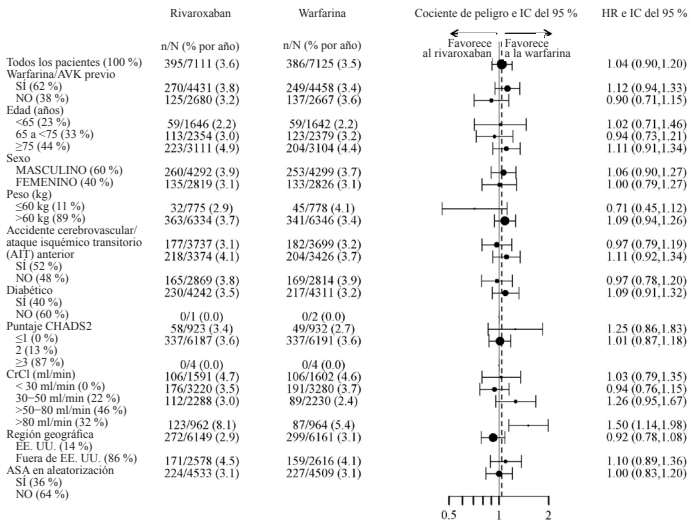
§ Accidente cerebrovascular hemorrágico en esta tabla hace referencia específicamente a hematomas intraparenquimales no traumáticos o hematomas intraventriculares en pacientes en tratamiento más 2 días.

¶ Los eventos de hemorragia gastrointestinal incluyeron hemorragias GI altas, bajas y sangrado rectal.

La causa de muerte se adjudica a hemorragias mortales, con la hemorragia como causa de muerte principal.

En la Figura 1 se observa el riesgo de eventos hemorrágicos mayores en los subgrupos principales.

Figura 1: Riesgo de eventos hemorrágicos mayores según características iniciales en el estudio ROCKET AF: en tratamiento más 2 días



Nota: en la figura anterior se presentan efectos en diversos subgrupos; todos son características iniciales y todos se especificaron previamente (la diabetes no se especificó previamente en el subgrupo, pero fue un criterio para el puntaje de CHADS2). Los límites de confianza del 95 % que se observan no tienen en consideración la cantidad de comparaciones que se realizaron, y tampoco reflejan el efecto de un factor en particular luego del ajuste para todos los demás factores. La homogeneidad o heterogeneidad evidentes entre grupos no debe interpretarse más de lo necesario.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (DVT), la embolia pulmonar (PE) y para reducir el riesgo de recurrencia de DVT y PE

Estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE

En el análisis agrupado de los estudios clínicos EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE, las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción permanente del medicamento fueron eventos de hemorragia, con índices de incidencia del 1.7 % para XARELTO y del 1.5 % para enoxaparina/antagonista de vitamina K (AVK), respectivamente. La duración promedio del tratamiento fue de 208 días para los pacientes tratados con XARELTO y de 204 días para los pacientes tratados con enoxaparina/AVK.

En la Tabla 6 se muestra el número de pacientes que presentaron eventos de hemorragia en el análisis agrupado de los estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE.

Tabla 6: Eventos de hemorragia* en el análisis agrupado de los estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE

Parámetro	XARELTO† N=4130 n (%)	Enoxaparina/ AVK† N=4116 n (%)
Evento de hemorragia mayor	40 (1.0)	72 (1.7)
Hemorragia mortal	3 (<0.1)	8 (0.2)
Hemorragia	2 (<0.1)	4 (<0.1)
Hemorragia no mortal en un órgano crítico	10 (0.2)	29 (0.7)
Intracraneal‡	3 (<0.1)	10 (0.2)
Retroperitoneal‡	1 (<0.1)	8 (0.2)
Intraocular‡	3 (<0.1)	2 (<0.1)
Intraarticular‡	0	4 (<0.1)
Hemorragia no mortal de un órgano no crítico§	27 (0.7)	37 (0.9)
Reducción en Hb ≥2 g/dl	28 (0.7)	42 (1.0)
Transfusión de ≥2 unidades de sangre entera o glóbulos rojos concentrados	18 (0.4)	25 (0.6)
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	357 (8.6)	357 (8.7)
Cualquier hemorragia	1169 (28.3)	1153 (28.0)

* Evento de hemorragia ocurrido después de la aleatorización y hasta 2 días después de la última dosis del medicamento del estudio. Aunque un paciente haya tenido 2 o más eventos, se cuenta una sola vez en una categoría.

† Programa de tratamiento en los estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE: XARELTO 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido por 20 mg una vez al día; enoxaparina/AVK [enoxaparina: 1 mg/kg dos veces al día, AVK: dosis ajustadas individualmente para obtener un INR objetivo de 2.5 (rango: 2.0–3.0)]

‡ Eventos de hemorragia mayor emergentes del tratamiento con al menos >2 sujetos en cualquier grupo de tratamiento.

§ Hemorragia mayor que no fue mortal ni en un órgano crítico, pero que provocó una reducción de Hb ≥2 g/dl y/o requirió una transfusión de ≥2 unidades de sangre entera o concentrado de hematíes.

Reducción del riesgo de recurrencia de DVT o PE

Estudio EINSTEIN CHOICE

En el estudio clínico EINSTEIN CHOICE, las reacciones adversas más frecuentes asociadas con la interrupción permanente del medicamento fueron eventos de hemorragia, con índices de incidencia del 1 % para XARELTO 10 mg, del 2 % para XARELTO 20 mg y del 1 % para 100 mg de ácido acetilsalicílico (aspirina). La duración promedio del tratamiento fue de 293 días para los pacientes tratados con XARELTO 10 mg y de 286 días para los pacientes tratados con 100 mg de aspirina.

En la Tabla 7 se muestra la cantidad de pacientes que presentaron eventos de hemorragia en el estudio EINSTEIN CHOICE.

Tabla 7: Eventos hemorrágicos* en EINSTEIN CHOICE

Parámetro	XARELTO† 10 mg N=1127 n (%)	Ácido acetilsalicílico (aspirina)† 100 mg N=1131 n (%)
Evento de hemorragia mayor	5 (0.4)	3 (0.3)
Hemorragia mortal	0	1 (<0.1)
Hemorragia no mortal en un órgano crítico	2 (0.2)	1 (<0.1)
Hemorragia no mortal en un órgano no crítico‡	3 (0.3)	1 (<0.1)
Hemorragia no mayor clínicamente relevante (CRNM)§	22 (2.0)	20 (1.8)
Cualquier hemorragia	151 (13.4)	138 (12.2)

* Evento de hemorragia ocurrido después de la primera dosis y hasta 2 días después de la última dosis del medicamento del estudio. Aunque un paciente haya tenido 2 o más eventos, se cuenta una sola vez en una categoría.

† Programa de tratamiento: XARELTO 10 mg una vez al día o 100 mg de aspirina una vez al día.

‡ Hemorragia mayor que no fue mortal ni en un órgano crítico, pero que provocó una reducción de Hb ≥2 g/dl o requirió una transfusión de ≥2 unidades de sangre entera o concentrado de glóbulos rojos.

§ Hemorragia que fue clínicamente evidente, no cumplió con los criterios de hemorragia mayor, pero estuvo asociada con intervención médica, contacto no programado con un médico, cese temporal del tratamiento, malestar para el paciente o deterioro de las actividades de la vida diaria.

En el estudio EINSTEIN CHOICE, hubo una mayor incidencia de hemorragia, incluida hemorragia mayor y CRNM en el grupo de XARELTO 20 mg en comparación con los grupos de XARELTO 10 mg o 100 mg de aspirina.

Profilaxis de trombosis venosa profunda después de una cirugía de reemplazo de cadera o rodilla

En los ensayos clínicos RECORD, la tasa de incidencia general de reacciones adversas que provocaron la interrupción permanente del tratamiento fue del 3.7 % con XARELTO.

Las tasas de eventos de hemorragia mayor y de cualquier evento de hemorragia observado en los pacientes de los ensayos clínicos RECORD se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8: Eventos de hemorragia* en pacientes sometidos a cirugías de reemplazo de cadera o rodilla (RECORD 1–3)

	XARELTO 10 mg	Enoxaparina†
Total de pacientes tratados	**N=4487 n (%)**	**N=4524 n (%)**
Evento de hemorragia mayor	14 (0.3)	9 (0.2)
Hemorragia mortal	1 (<0.1)	0
Hemorragia en un órgano crítico	2 (<0.1)	3 (0.1)
Hemorragia que requirió una nueva cirugía	7 (0.2)	5 (0.1)

Tabla 8: Eventos de hemorragia* en pacientes sometidos a cirugías de reemplazo de cadera o rodilla (RECORD 1–3) (continuación)

	XARELTO 10 mg	Enoxaparina†
Hemorragia en un sitio extraquirúrgico que requirió la transfusión de >2 unidades de sangre entera o concentrado de glóbulos rojos	4 (0.1)	1 (<0.1)
Cualquier evento de hemorragia‡	261 (5.8)	251 (5.6)
Estudios de cirugía de cadera	**N=3281 n (%)**	**N=3298 n (%)**
Evento de hemorragia mayor	7 (0.2)	3 (0.1)
Hemorragia mortal	1 (<0.1)	0
Hemorragia en un órgano crítico	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Hemorragia que requirió una nueva cirugía	2 (0.1)	1 (<0.1)
Hemorragia en un sitio extraquirúrgico que requirió la transfusión de >2 unidades de sangre entera o concentrado de glóbulos rojos	3 (0.1)	1 (<0.1)
Cualquier evento de hemorragia‡	201 (6.1)	191 (5.8)
Estudio de cirugía de rodilla	**N=1206 n (%)**	**N=1226 n (%)**
Evento de hemorragia mayor	7 (0.6)	6 (0.5)
Hemorragia mortal	0	0
Hemorragia en un órgano crítico	1 (0.1)	2 (0.2)
Hemorragia que requirió una nueva cirugía	5 (0.4)	4 (0.3)
Hemorragia en un sitio extraquirúrgico que requirió la transfusión de >2 unidades de sangre entera o concentrado de glóbulos rojos	1 (0.1)	0
Cualquier evento de hemorragia‡	60 (5.0)	60 (4.9)

* Eventos de hemorragia que ocurrieron en cualquier momento posterior a la primera dosis del medicamento del estudio doble ciego (lo cual pudo haber sido anterior a la administración del medicamento activo) y hasta dos días después de la última dosis del medicamento del estudio doble ciego. Los pacientes pueden haber tenido más de un evento.

† Incluye el período controlado con placebo de RECORD 2, la dosis de enoxaparina fue de 40 mg una vez al día (RECORD 1–3).

‡ Incluye eventos de hemorragia mayor.

Después del tratamiento con XARELTO, la mayoría de las complicaciones de hemorragia mayor (≥60 %) ocurrieron durante la primera semana después de la cirugía.

Profilaxis de la tromboembolia venosa en pacientes con enfermedad aguda con riesgo de complicaciones tromboembólicas sin alto riesgo de hemorragia

En el estudio MAGELLAN, las reacciones adversas más frecuentes asociadas con la suspensión permanente del fármaco fueron los eventos hemorrágicos. Se observaron casos de hemorragia pulmonar y hemorragia pulmonar con bronquiectasia. Los pacientes con braquiectasia/cavitación pulmonar, cáncer activo (es decir, bajo tratamiento de cáncer agudo en el hospital), terapia antiplaquetaria dual o úlcera gastroduodenal activa o cualquier hemorragia en los tres meses anteriores, tuvieron un exceso de hermorragia con XARELTO en comparación con enoxaparina/placebo y no se incluyen en todos los datos de MAGELLAN presentados en la Tabla 9. La incidencia de hemorragia que provocó la interrupción del medicamento fue del 2.5 % para XARELTO frente al 1.4 % para enoxaparina/placebo.

En la Tabla 9 se muestra la cantidad de pacientes que presentaron diversos tipos de eventos de hemorragia en el estudio MAGELLAN.

XARELTO® (rivaroxaban)

Tabla 9: Eventos hemorrágicos en el estudio MAGELLAN* - Conjunto de análisis de seguridad - En tratamiento más 2 días

Estudio MAGELLAN¶	XARELTO 10 mg N=3218 n (%)	Enoxaparina 40 mg/placebo N=3229 n (%)
Hemorragia mayor‡†	22 (0.7)	15 (0.5)
Hemorragia en lugares críticos	7 (0.2)	4 (0.1)
Hemorragia mortal§	3 (<0.1)	1 (<0.1)
Eventos de hemorragia no mayor clínicamente relevantes (CRNM)	93 (2.9)	34 (1.1)

* No se incluyeron pacientes con alto riesgo de hemorragia (p. ej. bronquiectasis/cavitación pulmonar, cáncer activo, tratamiento antiplaquetario dual o úlcera gastroduodenal activa o cualquier hemorragia en los tres meses previos).

† Los eventos hemorrágicos mayores dentro de cada subcategoría se contaron una vez por paciente, pero los pacientes podrían haber presentado eventos en varias subcategorías. Estos eventos tuvieron lugar durante el tratamiento o dentro de los 2 días posteriores a la finalización.

‡ Definida como una hemorragia clínicamente evidente asociada con una reducción de hemoglobina de ≥2 g/dl, una transfusión de ≥2 unidades de concentrado de hematíes o sangre entera en un sitio crítico o con resultados mortales.

§ La causa de muerte se adjudica a hemorragias mortales, con la hemorragia como causa de muerte principal.

¶ Los pacientes recibieron XARELTO o placebo una vez al día durante 35 ± 4 días comenzando en el hospital y continuando después del alta hospitalaria o recibieron enoxaparina o placebo una vez al día durante 10 ± 4 días en el hospital.

Reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con EAC

En el ensayo COMPASS, las reacciones adversas más frecuentes asociadas con la suspensión permanente del medicamento fueron los eventos hemorrágicos, con tasas de incidencia del 2.7 % para XARELTO 2.5 mg dos veces al día frente al 1.2 % para el placebo en terapia de antecedentes para todos los pacientes con 100 mg de aspirina una vez al día. Las incidencias de eventos hemorrágicos importantes en las poblaciones de EAC y EAP en COMPASS fueron similares.

En la Tabla 10 se muestra la cantidad de pacientes que presentaron diversos tipos de eventos de hemorragia en el ensayo COMPASS.

Tabla 10: Eventos hemorrágicos mayores en COMPASS - En tratamiento más 2 días*

Parámetro	XARELTO† N=9134 n (%/año)	Placebo† N=9107 n (%/año)	XARELTO frente al placebo HR (IC del 95 %)
Hemorragia mayor ISTH modificada‡	263 (1.6)	144 (0.9)	1.8 (1.5, 2.3)
- Hemorragia mortal	12 (<0.1)	8 (<0.1)	1.5 (0.6, 3.7)
Hemorragia intracraneal (HIC)	6 (<0.1)	3 (<0.1)	2.0 (0.5, 8.0)
No intracraneal	6 (<0.1)	5 (<0.1)	1.2 (0.4, 4.0)
- Hemorragia sintomática en órganos críticos (no mortal)			
- HIC (mortal y no mortal)			
Accidente cerebrovascular	58 (0.3)	43 (0.3)	1.4 (0.9, 2.0)
hemorrágico	23 (0.1)	21 (0.1)	1.1 (0.6, 2.0)
Otras HIC	18 (0.1)	13 (<0.1)	1.4 (0.7, 2.8)
	6 (<0.1)	9 (<0.1)	0.7 (0.2, 1.9)
- Hemorragia en el sitio quirúrgico que requiere nueva intervención (no mortal, no en órgano crítico)	7 (<0.1)	6 (<0.1)	1.2 (0.4, 3.5)
- Hemorragia que causa hospitalización (no mortal, no en órgano crítico, no requiere nueva intervención)	188 (1.1)	91 (0.5)	2.1 (1.6, 2.7)
Hemorragia GI mayor	117 (0.7)	49 (0.3)	2.4 (1.7, 3.4)

* Los eventos hemorrágicos mayores dentro de cada subcategoría se contaron una vez por paciente, pero los pacientes podrían haber presentado eventos en varias subcategorías. Estos eventos tuvieron lugar durante el tratamiento o dentro de los 2 días posteriores a la finalización del tratamiento en el conjunto de análisis de seguridad en los pacientes de COMPASS.

† Programa de tratamiento: XARELTO 2.5 mg 2 veces al día o placebo. Todos los pacientes recibieron terapia de antecedentes con 100 mg de aspirina 1 vez al día.

‡ Definida como i) hemorragia mortal; o ii) hemorragia sintomática en un área u órgano crítico, como intraarticular, intramuscular con síndrome compartimental, intraespinal, intracraneal, intraocular, respiratoria, pericárdica, del hígado, del páncreas, retroperitoneal, de la glándula suprarrenal o del riñón; o iii) hemorragia en el sitio quirúrgico que requiera nueva intervención, o iv) hemorragia que conduzca a la hospitalización.

IC: intervalo de confianza; HR: cociente de peligro; ISTH: International Society on Thrombosis and Hemostasis.

Reducción del riesgo de eventos vasculares trombóticos importantes en pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP), incluso pacientes sometidos a revascularización de extremidades inferiores debido a EAP sintomática

La incidencia de la interrupción permanente prematura debido a episodios hemorrágicos para XARELTO 2.5 mg 2 veces al día frente al placebo en la terapia de antecedentes con 100 mg de aspirina 1 vez al día en VOYAGER fue del 4.1 % frente al 1.6 % y en COMPASS EAP fue del 2.7 % frente al 1.3 %, respectivamente.

En la Tabla 11 se muestra la cantidad de pacientes que presentaron diversos tipos de eventos de hemorragia mayor TIMI (trombólisis en infarto del miocardio) en el ensayo VOYAGER. El sitio más común de hemorragia fue la zona gastrointestinal.

Tabla 11: Eventos hemorrágicos mayores* en VOYAGER - En tratamiento más 2 días

	XARELTO† N=3256		Placebo† N=3248		XARELTO frente al placebo HR (IC del 95 %)
Parámetro	**n (%)**	**Tasa de eventos %/año**	**n (%)**	**Tasa de eventos %/año**	
Hemorragia mayor TIMI (CABG/no CABG)	62 (1.9)	0.96	44 (1.4)	0.67	1.4 (1.0, 2.1)
Hemorragia mortal	6 (0.2)	0.09	6 (0.2)	0.09	1.0 (0.3, 3.2)
Hemorragia intracraneal	13 (0.4)	0.20	17 (0.5)	0.26	0.8 (0.4, 1.6)
Signos clínicamente evidentes de hemorragia asociados con una caída de la hemoglobina de ≥5 g/dl o una caída del hematocrito de ≥15 %	46 (1.4)	0.71	24 (0.7)	0.36	1.9 (1.2, 3.2)

* Los eventos hemorrágicos mayores dentro de cada subcategoría se contaron una vez por paciente, pero los pacientes podrían haber presentado eventos en varias subcategorías.

† Programa de tratamiento: XARELTO 2.5 mg 2 veces al día o placebo. Todos los pacientes recibieron terapia de antecedentes con 100 mg de aspirina 1 vez al día.

CABG: injerto para la derivación de arteria coronaria; IC: intervalo de confianza; HR: cociente de peligro; TIMI: criterios de hemorragia para trombólisis en infarto del miocardio

Otras reacciones adversas

En la Tabla 12 se presentan las reacciones adversas no hemorrágicas informadas en ≥1 % de los pacientes tratados con XARELTO en los estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE.

Tabla 12: Otras reacciones adversas* informadas en el ≥1 % de los pacientes tratados con XARELTO en los estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE

Sistema corporal Reacción adversa		
Estudio EINSTEIN DVT	**XARELTO 20 mg N=1718 n (%)**	**Enoxaparina/AVK N=1711 n (%)**
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	46 (2.7)	25 (1.5)

Tabla 12: Otras reacciones adversas* informadas en el ≥1 % de los pacientes tratados con XARELTO en los estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE (continuación)

Sistema corporal Reacción adversa		
Estudio EINSTEIN DVT	**XARELTO 20 mg N=1718 n (%)**	**Enoxaparina/AVK N=1711 n (%)**
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
Fatiga	24 (1.4)	15 (0.9)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	50 (2.9)	31 (1.8)
Espasmo muscular	23 (1.3)	13 (0.8)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	38 (2.2)	22 (1.3)
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad	24 (1.4)	11 (0.6)
Depresión	20 (1.2)	10 (0.6)
Insomnio	28 (1.6)	18 (1.1)
Estudio EINSTEIN PE	**XARELTO 20 mg N=2412 n (%)**	**Enoxaparina/AVK N=2405 n (%)**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Prurito	53 (2.2)	27 (1.1)

*Reacción adversa con riesgo relativo >1.5 para XARELTO frente al comparador

En la Tabla 13 se presentan las reacciones adversas no hemorrágicas informadas en ≥1 % de los pacientes tratados con XARELTO en los estudios RECORD 1–3.

Tabla 13: Otras reacciones adversas a medicamentos* informadas en el ≥1 % de los pacientes tratados con XARELTO en los estudios RECORD 1–3

Sistema corporal Reacción adversa	**XARELTO 10 mg N=4487 n (%)**	**Enoxaparina† N=4524 n (%)**
Lesión, envenenamiento y complicaciones en el procedimiento		
Supuración de la herida	125 (2.8)	89 (2.0)
Trastornos musculoesqueléticos y de los tejidos conectivos		
Dolor en una extremidad	74 (1.7)	55 (1.2)
Espasmo muscular	52 (1.2)	32 (0.7)
Trastornos del sistema nervioso		
Síncope	55 (1.2)	32 (0.7)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Prurito	96 (2.1)	79 (1.8)
Ampollas	63 (1.4)	40 (0.9)

* Reacciones adversas que ocurrieron en cualquier momento posterior a la primera dosis del medicamento del estudio doble ciego, lo cual pudo haber sido anterior a la administración del medicamento activo, y hasta dos días después de la última dosis del medicamento del estudio doble ciego.

† Incluye el período controlado con placebo de RECORD 2, la dosis de enoxaparina fue de 40 mg una vez al día (RECORD 1–3).

Pacientes pediátricos

Tratamiento de la tromboembolia venosa y reducción del riesgo de tromboembolia venosa recurrente en pacientes pediátricos

La evaluación de la seguridad se basa en datos del estudio EINSTEIN Junior Phase 3 en 491 pacientes desde el nacimiento hasta menos de 18 años. Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 para recibir dosis ajustadas al peso corporal de XARELTO o comparador (heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, fondaparinux o AVK).

La interrupción debido a eventos hemorrágicos ocurrió en 6 (1.8 %) pacientes del grupo XARELTO y 3 (1.9 %) pacientes en el grupo del comparador.

En la Tabla 14 se muestra la cantidad de pacientes que presentaron eventos de hemorragia en el estudio EINSTEIN Junior. En pacientes femeninas que habían experimentado la menarca, de 12 a <18 años de edad, la menorragia ocurrió en

23 (27 %) pacientes del sexo femenino en el grupo XARELTO y 5 (10 %) pacientes del sexo femenino en el grupo del comparador.

Tabla 14: Eventos hemorrágicos en el estudio EINSTEIN Junior - Conjunto de análisis de seguridad - Período de tratamiento principal*

Parámetro	XARELTO† N=329 n (%)	Grupo del comparador‡ N=162 n (%)
Hemorragia mayor§	0	2 (1.2)
Hemorragia no mayor clínicamente relevante¶	10 (3.0)	1 (0.6)
Sangrado mínimo	113 (34.3)	44 (27.2)
Cualquier hemorragia	119 (36.2)	45 (27.8)

* Estos eventos ocurrieron después de la aleatorización hasta los 3 meses de tratamiento (1 mes para los pacientes <2 años con TEV relacionado con catéter venoso central (CVC-TEV). Los pacientes pueden haber tenido más de un evento.
† Programa de tratamiento: dosis de XARELTO ajustadas al peso corporal; aleatorizado 2:1 (XARELTO: comparador).
‡ Heparina no fraccionada (UFH), heparina de bajo peso molecular (LMWH), fondaparinux o AVK.
§ Definida como una hemorragia clínicamente evidente asociada con una reducción de hemoglobina ≥2 g/dl, transfusión de ≥2 unidades de concentrado de hematíes o sangre entera en un sitio crítico o con resultados mortales.
¶ Definida como una hemorragia clínicamente evidente, que no cumplió con los criterios de hemorragia mayor, pero estuvo asociada con intervención médica, contacto no programado con un médico, cese temporal del tratamiento, malestar para el paciente o deterioro de las actividades de la vida diaria.

En la Tabla 15 se presentan las reacciones adversas no hemorrágicas informadas en ≥5 % de los pacientes tratados con XARELTO.

Tabla 15: Otras reacciones adversas* informadas en el ≥5 % de los pacientes tratados con XARELTO en los estudios EINSTEIN Junior

Reacción adversa	XARELTO N=329 n (%)	Grupo del comparador N=162 n (%)
Dolor en una extremidad	23 (7)	7 (4.3)
Fatiga†	23 (7)	7 (4.3)

* Reacción adversa con riesgo relativo >1.5 para XARELTO frente al comparador.
† Se combinaron los siguientes términos: fatiga, astenia.

Los vómitos fueron una reacción adversa clínicamente relevante en los pacientes tratados con XARELTO (10.6 % en el grupo XARELTO frente al 8 % en el grupo de comparación).

Tromboprofilaxis en pacientes pediátricos con enfermedad cardíaca congénita (CHD) después del procedimiento de Fontan

Los datos a continuación se basan en la Parte B del estudio UNIVERSE, que fue diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de XARELTO para la tromboprofilaxis en 98 niños con CHD después del procedimiento de Fontan que tomaron al menos una dosis del fármaco del estudio. Los pacientes de la Parte B fueron aleatorizados 2:1 para recibir dosis adaptadas al peso corporal de XARELTO o aspirina (aproximadamente 5 mg/kg).

La interrupción debido a eventos hemorrágicos ocurrió en 1 (1.6 %) paciente del grupo XARELTO y en ningún paciente en el grupo del comparador.

En la Tabla 16 se muestra la cantidad de pacientes que presentaron eventos de hemorragia en el estudio UNIVERSE.

Tabla 16: Eventos hemorrágicos en el estudio UNIVERSE - Conjunto de análisis de seguridad - En tratamiento más 2 días

Parámetro	XARELTO® N=64 n (%)	Aspirina* N=34 n (%)
Hemorragia mayor†	1 (1.6)	0
Epistaxis que necesita una transfusión	1 (1.6)	0
Hemorragia no mayor clínicamente relevante (CRNM)§	4 (6.3)	3 (8.8)

Tabla 16: Eventos hemorrágicos en el estudio UNIVERSE - Conjunto de análisis de seguridad - En tratamiento más 2 días (continuación)

Parámetro	XARELTO® N=64 n (%)	Aspirina* N=34 n (%)
Sangrado mínimo	21 (32.8)	12 (35.3)
Cualquier hemorragia	23 (35.9)	14 (41.2)

* Programa de tratamiento: dosis de XARELTO o aspirina ajustadas al peso corporal (aproximadamente 5 mg/kg); aleatorizado 2:1 (XARELTO: aspirina).
† Definida como una hemorragia clínicamente evidente asociada con una reducción de hemoglobina ≥2 g/dl, transfusión del equivalente de ≥2 unidades de concentrado de hematíes o sangre entera en un sitio crítico o con resultados mortales.
§ Definida como una hemorragia clínicamente evidente, que no cumplió con los criterios de hemorragia mayor, pero estuvo asociada con intervención médica, contacto no programado con un médico, cese temporal del tratamiento, malestar para el paciente o deterioro de las actividades de la vida diaria.

En la Tabla 17 se presentan las reacciones adversas no hemorrágicas informadas en ≥5 % de los pacientes tratados con XARELTO.

Tabla 17: Otras reacciones adversas* informadas en el ≥5 % de los pacientes tratados con XARELTO en el estudio UNIVERSE (Parte B)

Reacción adversa	XARELTO N=64 n (%)	Aspirina N=34 n (%)
Tos	10 (15.6)	3 (8.8)
Vómitos	9 (14.1)	3 (8.8)
Gastroenteritis†	8 (12.5)	1 (2.9)
Sarpullido†	6 (9.4)	2 (5.9)

* Reacción adversa con riesgo relativo >1.5 para XARELTO frente a la aspirina.
† Se combinaron los siguientes términos:
Gastroenteritis: gastroenteritis, gastroenteritis viral.
Sarpullido: sarpullido, sarpullido maculopapular, erupción viral.

6.2 Experiencia en poscomercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de XARELTO. Debido a que estas reacciones fueron informadas de manera voluntaria en una población de tamaño desconocido, no siempre es posible realizar un cálculo confiable de su frecuencia o establecer una relación causal de la exposición al medicamento.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: agranulocitosis, trombocitopenia
Trastornos hepatobiliares: ictericia, colestasis, hepatitis (incluido daño hepatocelular)
Trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad, reacción anafiláctica, choque anafiláctico, angioedema
Trastornos del sistema nervioso: hemiparesia
Trastornos renales: Nefropatía asociada a anticoagulantes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Neumonía eosinofílica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Propiedades generales de inhibición e inducción

El rivaroxaban es un substrato de CYP3A4/5, CYP2J2 y de los transportadores de P-gp y del casete de unión a ATP G2 (ABCG2). La combinación de inhibidores de P-gp e inhibidores fuertes de CYP3A aumenta la exposición al rivaroxaban y puede aumentar el riesgo de hemorragia. La combinación de inductores de P-gp e inductores fuertes de CYP3A reduce la exposición al rivaroxaban y puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos.

7.2 Medicamentos que inhiben las enzimas del citocromo P450 3A4 y los sistemas de transporte de medicamentos

Interacción con combinación de inhibidores de P-gp e inhibidores fuertes de CYP3A

Evite la administración concomitante de XARELTO con combinaciones conocidas de inhibidores de P-gp e inhibidores fuertes de CYP3A (por ejemplo, ketoconazol y ritonavir) *[consulte Advertencias y precauciones (5.6) y Farmacología clínica (12.3)]*.

Si bien la claritromicina es una combinación de inhibidor de P-gp e inhibidor fuerte de CYP3A, los datos farmacocinéticos sugieren que no se requiere ninguna precaución durante la coadministración con XARELTO, ya que es poco probable que un cambio en la exposición afecte el riesgo de hemorragia *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

Interacción con combinación de inhibidores de P-gp e inhibidores moderados de CYP3A en pacientes con insuficiencia renal

XARELTO no debe usarse en pacientes con CrCl de 15 a <80 ml/min que reciben combinaciones de inhibidores de P-gp e inhibidores moderados de CYP3A (por ejemplo, eritromicina) en forma concomitante, a menos que el beneficio potencial justifique el posible riesgo *[consulte Advertencias y precauciones (5.4) y Farmacología clínica (12.3)]*.

7.3 Medicamentos que inducen las enzimas del citocromo P450 3A y los sistemas de transporte de medicamentos

Evite el uso concomitante de XARELTO con medicamentos que sean combinaciones de inductores de P-gp e inductores fuertes de CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampina, hierba de San Juan) *[consulte Advertencias y precauciones (5.6) y Farmacología clínica (12.3)]*.

7.4 Anticoagulantes y AINE o aspirina

La administración concomitante de enoxaparina, warfarina, aspirina, clopidogrel y AINE crónicos puede aumentar el riesgo de hemorragia *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

Evite el uso concurrente de XARELTO con otros anticoagulantes debido al mayor riesgo de hemorragia, a menos que el beneficio exceda el riesgo. Evalúe prontamente cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre si los pacientes son tratados en forma concomitante con aspirina, otros inhibidores de agregación de plaquetas o AINE *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

La información limitada disponible sobre XARELTO en mujeres embarazadas no es suficiente para informar los riesgos de desarrollo adverso asociados al medicamento. Use XARELTO con precaución en pacientes embarazadas, debido al potencial de hemorragia relacionada con el embarazo o parto incipiente. El efecto anticoagulante de XARELTO no puede monitorearse con análisis de laboratorio normales. Considere los beneficios y riesgos de XARELTO para la madre y los posibles riesgos para el feto al recetar XARELTO a una mujer embarazada *[consulte Advertencias y precauciones (5.2, 5.7)]*.

Los resultados adversos en el embarazo ocurren independientemente del estado de salud de la madre o del uso de medicamentos. Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. En la población general de los EE. UU., el riesgo de base estimado de defectos importantes de nacimiento y de aborto espontáneo en embarazos con reconocimiento clínico es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno o embrionario/fetal asociado con enfermedades

El embarazo es un factor de riesgo de tromboembolia venosa y ese riesgo aumenta en mujeres con trombofilia heredada o adquirida. Las mujeres embarazadas con enfermedad tromboembólica tienen un mayor riesgo de sufrir complicaciones maternas, incluida la preeclampsia. La enfermedad tromboembólica materna aumenta el riesgo de restricción del crecimiento intrauterino, desprendimiento de placenta y pérdida temprana y tardía del embarazo.

Reacciones adversas neonatales/del feto

Según la actividad farmacológica de los inhibidores del factor Xa y la posibilidad de atravesar la placenta, puede producirse hemorragia en cualquier lugar del feto.

Trabajo de parto o parto

Todas las pacientes que reciben anticoagulantes, incluidas las mujeres embarazadas, tienen riesgo de hemorragia y este riesgo puede aumentar durante el trabajo de parto o el parto *[consulte Advertencias y precauciones (5.7)]*. El riesgo de hemorragia debe sopesarse con el riesgo de eventos trombóticos al considerar el uso de XARELTO en este contexto.

Datos

Datos en seres humanos

No hay estudios adecuados o bien controlados del uso de XARELTO en mujeres embarazadas, y no se ha establecido la dosis para mujeres embarazadas. La experiencia posterior a la comercialización es actualmente insuficiente para determinar un riesgo asociado con rivaroxaban de defectos de nacimiento importantes o aborto espontáneo. En un modelo de perfusión de placenta *in vitro*, el rivaroxaban libre se transfirió rápidamente a través de la placenta humana.

Datos en animales

El rivaroxaban cruza la placenta en animales. El rivaroxaban incrementó la toxicidad fetal (más reabsorciones, menor número de fetos vivos y reducción en el peso corporal del feto) cuando las conejas embarazadas recibieron dosis de ≥10 mg/kg de rivaroxaban por vía oral durante el período de organogénesis. Esta dosis corresponde a unas 4 veces la exposición humana al fármaco libre, según las comparaciones del AUC con la dosis humana más alta recomendada, de 20 mg/día. El peso corporal fetal disminuyó cuando las ratas preñadas recibieron dosis por vía oral de 120 mg/kg durante el período de organogénesis. Esta dosis corresponde a aproximadamente 14 veces la exposición humana al fármaco libre. En ratas, la hemorragia materna y la muerte materna y fetal ocurrieron con la dosis de rivaroxaban de 40 mg/kg (aproximadamente 6 veces la exposición humana máxima al fármaco libre con la dosis humana de 20 mg/día).

XARELTO® (rivaroxaban)

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

Se ha detectado rivaroxaban en la leche materna. No hay datos suficientes para determinar los efectos de rivaroxaban en el niño amamantado o en la producción de leche. El rivaroxaban o sus metabolitos se excretaron en la leche de las ratas. Los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud se deben considerar junto con la necesidad clínica de XARELTO de la madre y con cualquier efecto adverso posible en el niño lactante causado por XARELTO o por las condiciones subyacentes de la maternidad *(consulte Datos)*.

Datos

Datos en animales

Tras una única administración oral de 3 mg/kg de [^{14}C] rivaroxaban radiactivo en ratas lactantes entre el día 8 y el 10 después del parto, se determinó la concentración de radiactividad total en muestras de leche recolectadas hasta 32 horas después de la dosis. La cantidad estimada de radiactividad excretada con la leche dentro de las 32 horas posteriores a la administración fue del 2.1 % de la dosis materna.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

Las mujeres en edad reproductiva que requieren anticoagulación deberán hablar sobre la planificación del embarazo con su médico.

El riesgo de hemorragia uterina clínicamente significativa, que potencialmente requiera intervenciones quirúrgicas ginecológicas, identificado con anticoagulantes orales, incluido XARELTO, debe evaluarse en mujeres con potencial reproductivo y aquellas con hemorragia uterina anormal.

8.4 Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y la efectividad de XARELTO en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años para el tratamiento de TEV y reducción del riesgo de TEV recurrente. El uso de XARELTO en estos grupos de edad está respaldado por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados de XARELTO en adultos con datos adicionales de farmacocinética, seguridad y eficacia de un estudio multicéntrico, prospectivo, abierto y aleatorizado con control activo en 500 pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta los 18 años de edad. XARELTO no se estudió y, por lo tanto, no se puede determinar o recomendar la administración de manera confiable en niños menores de 6 meses que tenían menos de 37 semanas de gestación al nacer; menos de 10 días de alimentación oral o un peso corporal menor de *2,6 kg [consulte Posología y administración (2.2), Reacciones adversas (6.1), Farmacología clínica (12.3) y Estudios clínicos (14.8)]*.

La seguridad y la efectividad de XARELTO se ha establecido para el uso en pacientes pediátricos de 2 años o más con enfermedad coronaria congénita a quienes se les ha realizado el procedimiento de Fontan. El uso de XARELTO está respaldado en estos grupos de edad por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados de XARELTO en adultos con datos adicionales de un estudio multicéntrico, prospectivo, abierto y controlado activo en 112 pacientes pediátricos para evaluar el diagnóstico único y múltiple. dosis propiedades farmacocinéticas de XARELTO y la seguridad y eficacia de XARELTO cuando se usa para tromboprofilaxis durante 12 meses en niños con fisiología de ventrículo único que se sometieron al procedimiento de Fontan *[consulte Posología y administración (2.2), Reacciones adversas (6.1), Farmacología clínica (12.3) y Estudios clínicos (14.9)]*.

Los estudios clínicos que evaluaron la seguridad, eficacia, datos farmacocinéticos y farmacodinámicos respaldan el uso de comprimidos de XARELTO 10 mg, 15 mg y 20 mg en pacientes pediátricos. No hay datos de seguridad, eficacia, farmacocinética y farmacodinámica que respalden el uso de comprimidos de XARELTO 2.5 mg en pacientes pediátricos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de comprimidos de XARELTO de 2.5 mg en pacientes pediátricos.

Aunque no se han observado todas las reacciones adversas identificadas en la población adulta en los ensayos clínicos de niños y adolescentes, se deben considerar las mismas advertencias y precauciones para los adultos en los niños y adolescentes.

8.5 Uso geriátrico

Del número total de pacientes adultos en ensayos clínicos para las indicaciones aprobadas de XARELTO (N=64,943 pacientes), el 64 por ciento tenía 65 años de edad o más y el 27 % tenía 75 años o más. En estudios clínicos, la eficacia de XARELTO en adultos mayores (65 años o más) fue similar a la observada en pacientes menores de 65 años. Los índices de eventos trombóticos y hemorrágicos fueron más altos en estos pacientes mayores *[consulte Farmacología clínica (12.3) y Estudios clínicos (14)]*.

8.6 Insuficiencia renal

En estudios farmacocinéticos, en comparación con sujetos adultos sanos con depuración normal de creatinina, la exposición al rivaroxaban aumentó aproximadamente del 44 % al 64 % en sujetos adultos con insuficiencia renal. También se observaron incrementos en los efectos farmacodinámicos *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

Fibrilación auricular no valvular

Pacientes con enfermedad renal crónica que no reciben diálisis

En el ensayo ROCKET AF, los pacientes con CrCl de 30 a 50 ml/min recibieron XARELTO 15 mg una vez al día, lo que causó concentraciones séricas de

rivaroxaban y resultados clínicos similares a los de aquellos pacientes con mejor función renal que recibieron XARELTO 20 mg una vez al día. No se estudió a pacientes con CrCl <30 ml/min, pero se espera que la administración de XARELTO 15 mg dé lugar a concentraciones séricas de rivaroxaban similares a las de los pacientes con insuficiencia renal moderada *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

Pacientes con enfermedad renal en etapa terminal en tratamiento de diálisis

Los estudios de eficacia y seguridad clínica con XARELTO no incluyeron pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) en tratamiento de diálisis. En los pacientes con ESRD en tratamiento intermitente de hemodiálisis, la administración de XARELTO 15 mg una vez al día tendrá como resultado concentraciones de rivaroxaban y una actividad farmacodinámica similares a las que se observaron en el estudio ROCKET AF *[consulte Farmacología clínica (12.2, 12.3)]*. Se desconoce si estas concentraciones causarán una reducción de los accidentes cerebrovasculares y un riesgo de hemorragia en pacientes con ESRD en tratamiento de diálisis similares a los observados en el estudio ROCKET AF.

Tratamiento de DVT o PE y reducción del riesgo de recurrencia de DVT o PE

En los ensayos EISTEIN, se excluyó de los estudios a los pacientes con valores de <30 ml/min en el momento de la evaluación, pero se espera que la administración de XARELTO dé lugar a concentraciones séricas de rivaroxaban similares a las de los pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30 a <50 ml/min) *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*. Observe con atención y evalúe prontamente cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre en los pacientes con CrCl de 15 a 30 ml/min. Evite el uso de XARELTO en pacientes con CrCl <15 ml/min.

Profilaxis de DVT después de una cirugía de reemplazo de cadera o rodilla

El análisis combinado de los estudios de eficacia clínica RECORD 1–3 no mostró un incremento en el riesgo de hemorragia de los pacientes con CrCl de 30 a 50 ml/min e informaron un posible aumento de tromboembolia venosa total en esta población. En los ensayos RECORD 1–3, se excluyó de los estudios a los pacientes con valores de <30 ml/min en el momento de la evaluación, pero se espera que la administración de XARELTO 10 mg una vez al día dé lugar a concentraciones séricas de rivaroxaban similares a las de los pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30 a <50 ml/min) *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*. Observe con atención y evalúe prontamente cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre en los pacientes con CrCl de 15 a 30 ml/min. Evite el uso de XARELTO en pacientes con CrCl <15 ml/min.

Profilaxis de la tromboembolia venosa en pacientes con enfermedad aguda con riesgo de complicaciones tromboembólicas sin alto riesgo de hemorragia

Los pacientes con valores de CrCl <30 ml/min durante la selección fueron excluidos del estudio MAGELLAN. Se espera que la administración de XARELTO 10 mg en pacientes con CrCl <30 ml/min dé lugar a concentraciones séricas de rivaroxaban similares a las de los pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30 a <50 ml/min) *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*. Observe con atención y evalúe prontamente cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre en los pacientes con CrCl de 15 a 30 ml/min. Evite el uso de XARELTO en pacientes con CrCl <15 ml/min.

Reducción del riesgo de eventos cardiovasculares importantes en pacientes con EAC y reducción del riesgo de eventos vasculares trombóticos importantes en pacientes con EAP, incluso pacientes sometidos a revascularización de extremidades inferiores debido a EAP sintomática

Pacientes con enfermedad renal crónica que no reciben diálisis

Los pacientes con CrCl <15 mL/min en la evaluación fueron excluidos de COMPASS y VOYAGER y hay datos limitados disponibles para pacientes con un CrCl de 15 a 30 mL/min. En pacientes con CrCl <30 ml/min, se espera que una dosis de 2.5 mg de XARELTO 2 veces al día produzca una exposición similar a la de los pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30 a <50 ml/min) *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*, cuyos resultados de eficacia y seguridad fueron similares a aquellos con función renal preservada.

Pacientes con enfermedad renal en etapa terminal en tratamiento de diálisis

No hay datos de resultados clínicos disponibles para el uso de XARELTO con aspirina en pacientes con ESRD en diálisis, ya que estos pacientes no estaban inscritos en COMPASS o VOYAGER. En los pacientes con ESRD en tratamiento intermitente de hemodiálisis, la administración de XARELTO 2.5 mg dos veces al día tendrá como resultado concentraciones de rivaroxaban y una actividad farmacodinámica similares a las que se observaron en pacientes con insuficiencia renal moderada en el estudio COMPASS *[consulte Farmacología clínica (12.2, 12.3)]*. Se desconoce si estas concentraciones causarán una reducción de riesgo CV y de riesgo de hemorragia en pacientes con ESRD en tratamiento de diálisis similares a los observados en el estudio COMPASS.

Uso pediátrico

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de 1 año de edad o mayores con insuficiencia renal leve (eGFR 50 a ≤80 ml/min/1.73 m^2). Hay datos clínicos limitados en pacientes pediátricos de 1 año o mayores con insuficiencia renal moderada o grave (eGFR <50 ml/min/1.73 m^2); por lo tanto, evite el uso de XARELTO en estos pacientes.

Evite el uso de Xarelto en pacientes pediátricos menores de 1 año con valores de creatininio sérico por encima de 97.5 percentil, ya que no se dispone de datos clínicos *[consulte Posología y forma de administración (2.2)]*.

XARELTO® (rivaroxaban)

8.7 Insuficiencia hepática

En un estudio farmacocinético, en comparación con sujetos adultos sanos con función hepática normal, se observaron aumentos del 127 % en el AUC en sujetos adultos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B).

No se han evaluado la seguridad ni la farmacocinética de XARELTO en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

Evite el uso de XARELTO en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C) o que tengan cualquier grado de enfermedad hepática asociada con coagulopatía.

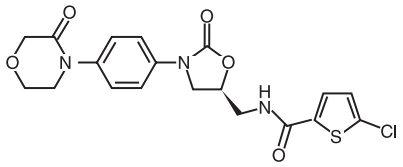
No hay datos clínicos disponibles para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

10 SOBREDOSIS

Una sobredosis de XARELTO puede causar hemorragia. Interrumpa XARELTO e inicie una terapia apropiada si ocurren complicaciones de hemorragia asociadas con una sobredosis. La exposición sistémica al rivaroxaban no aumenta con dosis únicas >50 mg, debido a la absorción limitada. Puede considerarse el uso de carbón activado para reducir la absorción en caso de una sobredosis de XARELTO. Debido a la fuerte unión a la proteína plasmática, rivaroxaban no es dializable *[consulte Advertencias y precauciones (5.2) y Farmacología clínica (12.3)]*. Puede lograrse una reversión parcial de los parámetros de anticoagulación en el laboratorio con productos derivados del plasma. Se encuentra disponible un agente para revertir la actividad del antifactor Xa de rivaroxaban.

11 DESCRIPCIÓN

El rivaroxaban , un inhibidor del FXa, es el componente activo de los comprimidos de XARELTO® y de XARELTO® para suspensión oral, con el nombre químico de 5-cloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1, 3-oxazolidina-5-il}metil)-2-tiofenecarboxamida. La fórmula molecular del rivaroxaban es $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$ y el peso molecular es de 435.89. La fórmula estructural es:



El rivaroxaban es un (*S*)-enantiómero puro. Es un polvo inodoro, no higroscópico, blanco a amarillento. El rivaroxaban solo es ligeramente soluble en solventes orgánicos (por ejemplo, acetona, glicol de polietileno 400) y es prácticamente insoluble en agua y medios acuosos.

Cada comprimido de XARELTO contiene 2.5 mg, 10 mg, 15 mg o 20 mg de rivaroxaban. Los componentes inactivos de XARELTO son: croscarmelosa sódica, hipromelosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y lauril sulfato sódico. Además, la mezcla exclusiva del recubrimiento usado para los comprimidos de XARELTO de 2.5 mg es Opadry® color amarillo claro, que contiene óxido férrico amarillo, hipromelosa, glicol de polietileno 3350 y dióxido de titanio, y para los comprimidos de XARELTO de 10 mg es Opadry® color rosa y para los comprimidos de XARELTO 15 mg es Opadry® color rojo, ambos con óxido férrico rojo, hipromelosa, glicol de polietileno 3350 y dióxido de titanio y para los comprimidos de XARELTO de 20 mg es Opadry® II color rojo oscuro y contiene óxido férrico rojo, glicol de polietileno 3350, alcohol de polivinilo (parcialmente hidrolizado), talco y dióxido de titanio.

XARELTO para suspensión oral se presenta en forma de gránulos en frascos que contienen 155 mg de rivaroxaban (1 mg de rivaroxaban por ml después de la reconstitución). Los componentes inactivos son: ácido cítrico anhidro, hipromelosa, manitol, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, benzoato sódico, sucralosa, sabor dulce y cremoso y goma xantana.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

XARELTO es un inhibidor selectivo del FXa. Para actuar, no requiere un cofactor (por ejemplo, antitrombina III). El rivaroxaban inhibe los FXa libres y la actividad de la protrombinasa. El rivaroxaban no tiene un efecto directo en la agregación de plaquetas, pero indirectamente inhibe la agregación de plaquetas inducida por la trombina. Al inhibir el FXa, rivaroxaban reduce la generación de trombina.

12.2 Farmacodinámica

El rivaroxaban produce una inhibición de la actividad del FXa dependiente de la dosis. Las pruebas de coagulación como el tiempo de protrombina (TP), el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y HepTest® también se prolongan en forma dependiente de la dosis. En niños tratados con rivaroxaban, la correlación entre el anti-factor Xa y las concentraciones plasmáticas es lineal con una pendiente cercana a 1.

No se recomienda la monitorización del efecto anticoagulante de rivaroxaban mediante una prueba de coagulación o actividad del antifactor FXa.

Poblaciones específicas

Insuficiencia renal

La relación entre la exposición sistémica y la actividad farmacodinámica de rivaroxaban se alteró en sujetos con insuficiencia renal con respecto a los sujetos sanos de control *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)]*.

Tabla 18: Aumento porcentual de las mediciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de rivaroxaban en sujetos adultos con insuficiencia renal con respecto a sujetos sanos de estudios de farmacología clínica

		Depuración de creatininio (ml/min)				
Medición	Parámetro	50–79	30–49	15–29	ESRD (en tratamiento de diálisis)*	ESRD (posterior al trat. de diálisis)*
Exposición	AUC	44	52	64	47	56
Inhibición de FXa	ABCE	50	86	100	49	33
Prolongación de TP	ABCE	33	116	144	112	158

* *Otro estudio independiente.*
TP = tiempo de protrombina; FXa = factor de coagulación Xa; AUC = área bajo la curva de concentración plasmática; ABCE = área bajo la curva de efecto-tiempo.

Insuficiencia hepática
La actividad del antifactor Xa fue similar en los sujetos adultos con función hepática normal y con insuficiencia hepática leve (clase Child-Pugh A). Se desconoce con exactitud el impacto de la insuficiencia hepática más allá de este grado sobre la cascada de coagulación y su relación con la eficacia y la seguridad.

12.3 Farmacocinética

Absorción

La biodisponibilidad absoluta del rivaroxaban depende de la dosis. Para las dosis de 2.5 mg y 10 mg, se calcula que es del 80 % al 100 % y no la afectan los alimentos. Los comprimidos de XARELTO de 2.5 mg y 10 mg pueden tomarse con o sin alimentos. XARELTO 20 mg administrado en ayunas tiene una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 66 %. La coadministración de XARELTO con alimentos aumenta la biodisponibilidad de la dosis de 20 mg (aumento del ABC y $C_{máx}$ medios en un 39 % y 76 %, respectivamente, con alimentos). Los comprimidos de XARELTO de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos *[consulte Posología y forma de administración (2.1)]*.

Las concentraciones máximas ($C_{máx}$) de rivaroxaban aparecen de 2 a 4 horas después de ingerir el comprimido. La farmacocinética del rivaroxaban no se vio afectada por medicamentos que alteran el pH gástrico. La coadministración de XARELTO (dosis única de 30 mg) con el antagonista del receptor H_2 ranitidina (150 mg dos veces al día), el antiácido hidróxido de aluminio o hidróxido de magnesio (10 ml) o XARELTO (dosis única de 20 mg) con el inhibidor de la bomba de protones omeprazol (40 mg 1 vez al día) no mostró ningún efecto en la biodisponibilidad y exposición del rivaroxaban (consulte la Figura 3).

La absorción del rivaroxaban depende del sitio de liberación del medicamento en el tracto gastrointestinal. Se informó una reducción del 29 % y del 56 % en el AUC y la $C_{máx}$, en comparación con el comprimido, al liberar el granulado de rivaroxaban en el intestino delgado proximal. La exposición se reduce aún más cuando el medicamento se libera en el intestino delgado distal o colon ascendente. Evite la administración de rivaroxaban en forma distal al estómago, ya que esto podría reducir la absorción y, en consecuencia, reducir la exposición al medicamento.

En un estudio con 44 sujetos sanos, los valores medios de AUC y $C_{máx}$ para 20 mg de rivaroxaban administrados en forma oral como comprimido triturado mezclado con puré de manzana fueron similares a los de los comprimidos enteros. Sin embargo, para el comprimido triturado disuelto en agua y administrado a través de una sonda nasogástrica, seguido por alimentos líquidos, solo el promedio del AUC fue similar al comprimido entero, y la $C_{máx}$ fue un 18 % más baja.

Distribución

La unión a proteína del rivaroxaban en el plasma humano es de aproximadamente un 92 % a un 95 %, siendo la albúmina el principal componente de la unión. El volumen del estado estable de la distribución en sujetos sanos es de aproximadamente 50 litros.

Metabolismo

Cerca del 51 % de una dosis de [^{14}C]-rivaroxaban administrada en forma oral se recuperó como metabolitos en orina (30 %) y heces (21 %). La degradación oxidante catalizada por CYP3A4/5 y CYP2J2 y la hidrólisis son los principales sitios de biotransformación. El rivaroxaban sin cambio fue la fracción predominante en plasma, sin metabolitos circulantes mayores o activos.

Excreción

En un estudio de fase 1, después de la administración de una dosis de [^{14}C]-rivaroxaban, cerca de un tercio (36 %) se recuperó en la orina como medicamento sin cambios y el 7 % se recuperó en las heces como medicamento sin cambios. El medicamento sin cambios se excreta en la orina, principalmente a través de secreción tubular activa y, en menor medida, por medio de filtración glomerular (relación aproximada de 5:1). El rivaroxaban es un substrato de las proteínas transportadoras de eflujo P-gp y ABCG2 (también abreviadas BCRP). Se desconoce la afinidad entre el rivaroxaban y las proteínas transportadoras de influjo.

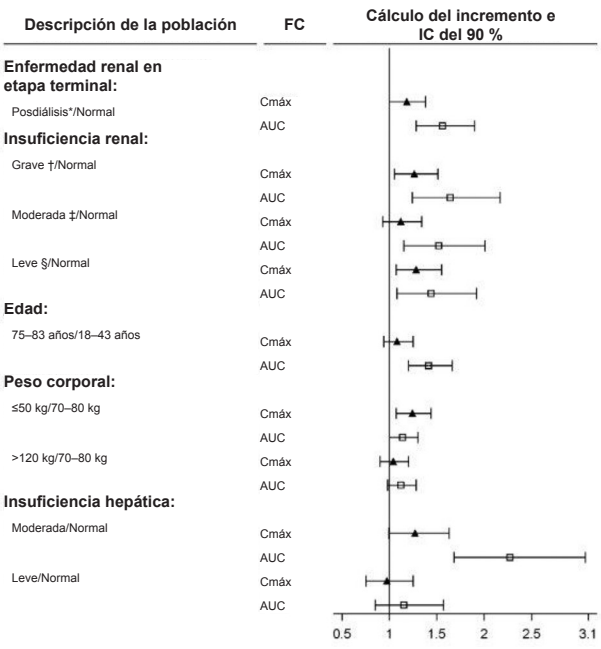
El rivaroxaban es un medicamento de baja eliminación, con una eliminación sistémica de aproximadamente 10 L/h en voluntarios sanos después de la administración intravenosa. La semivida de eliminación terminal del rivaroxaban es de 5 a 9 horas en sujetos sanos de 20 a 45 años de edad.

XARELTO® (rivaroxaban)

Poblaciones específicas

Los efectos del nivel de insuficiencia renal, la edad, el peso corporal y la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de rivaroxaban se resumen en la Figura 2.

Figura 2: Efecto de las poblaciones adultas específicas sobre la farmacocinética de rivaroxaban



*Sujetos con ESRD que se mantuvo en tratamiento con hemodiálisis crónica y estable. Los resultados de farmacocinética que se informaron son luego de una dosis única de rivaroxaban después de la hemodiálisis.
† Depuración de creatininio 15 a 29 ml/min.
‡ Depuración de creatininio 30 a 49 ml/min.
§ Depuración de creatininio 50 a 79 ml/min.

[Consulte Posología y forma de administración (2.1)].

Sexo

El sexo no influyó en la farmacocinética o farmacodinámica de XARELTO.

Raza

Se observó que los sujetos japoneses sanos tuvieron, en promedio, una exposición entre un 20 % y un 40 % más alta, en comparación con otros grupos étnicos, incluidos los chinos. Sin embargo, estas diferencias en exposición se redujeron al corregir los valores considerando el peso corporal.

Adultos mayores

La semivida de eliminación terminal es de 11 a 13 horas en los adultos mayores de 60 a 76 años *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.5)]*.

Pacientes pediátricos

La velocidad y el grado de absorción fueron similares entre el comprimido y la suspensión. Después de la administración repetida de rivaroxaban para el tratamiento de TEV, se observó la $C_{máx}$ de rivaroxaban en plasma a una mediana de tiempo de 1.5 a 2.2 horas en sujetos con edades comprendidas entre el nacimiento y los menores de 18 años.

En niños de 6 meses a 9 años, la unión de rivaroxaban a proteínas plasmáticas *in vitro* es de aproximadamente el 90 %.

La vida media de rivaroxaban en plasma de pacientes pediátricos tratados por TEV disminuyó con la edad. La mediana de valores de semivida fue de 4.2 horas en adolescentes, 3 horas en niños de 2 a 12 años, 1.9 horas en niños de 0.5 a <2 años de edad y de 1.6 horas en niños <0.5 años.

Un análisis exploratorio en pacientes pediátricos tratados por TEV no reveló diferencias relevantes en la exposición a rivaroxaban según el sexo o la raza.

Insuficiencia renal

La seguridad y farmacocinética de XARELTO de dosis única (10 mg) se evaluaron en un estudio con sujetos sanos (CrCl ≥80 ml/min [n=8]) y sujetos con los diversos grados de insuficiencia renal (consulte la Figura 2). En comparación con los sujetos sanos con eliminación normal de creatininio, la exposición al rivaroxaban aumentó en los sujetos con insuficiencia renal. También se observaron incrementos en los efectos farmacodinámicos *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)]*.

Hemodiálisis en sujetos con ESRD: la exposición sistémica a rivaroxaban administrado como dosis única de 15 mg en sujetos con ESRD 3 horas luego de finalizar una sesión de hemodiálisis de 4 horas de duración (posterior a la diálisis) es un 56 % mayor en comparación con los sujetos con función renal normal (consulte la Tabla 18). La exposición sistémica a rivaroxaban administrado 2 horas antes de una sesión de hemodiálisis de 4 horas de duración con una tasa de flujo del dializado de 600 ml/min y una tasa de flujo sanguíneo de entre 320 ml/min y 400 ml/min es un 47 % mayor en comparación con los sujetos con función renal normal. El grado de aumento es similar al aumento de pacientes con CrCl de 15 ml/min a 50 ml/min tratados con XARELTO 15 mg. La hemodiálisis no causó un impacto significativo en la exposición a rivaroxaban. La unión a la proteína fue similar (del 86 % al 89 %) en los sujetos de control sanos y con ESRD en este estudio.

Pacientes pediátricos: Se dispone de datos clínicos limitados en niños de 1 año o mayores con insuficiencia renal moderada o grave (eGFR <50 ml/min/1.73 m^2) o en niños menores de 1 año con resultados de creatininio sérico por encima del 97.5 percentil *[consulte Posología y administración (2.2) y Uso en poblaciones específicas (8.6)]*.

Insuficiencia hepática

La seguridad y farmacocinética de XARELTO de dosis única (10 mg) se evaluaron en un estudio con sujetos adultos sanos (n=16) y sujetos adultos con diversos grados de insuficiencia hepática (consulte la Figura 2). No se estudiaron pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). En comparación con sujetos sanos con función hepática normal, se observaron aumentos en la exposición a rivaroxaban en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) (consulte la Figura 2). También se observaron incrementos en los efectos farmacodinámicos *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.7)]*.

No hay datos clínicos disponibles para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

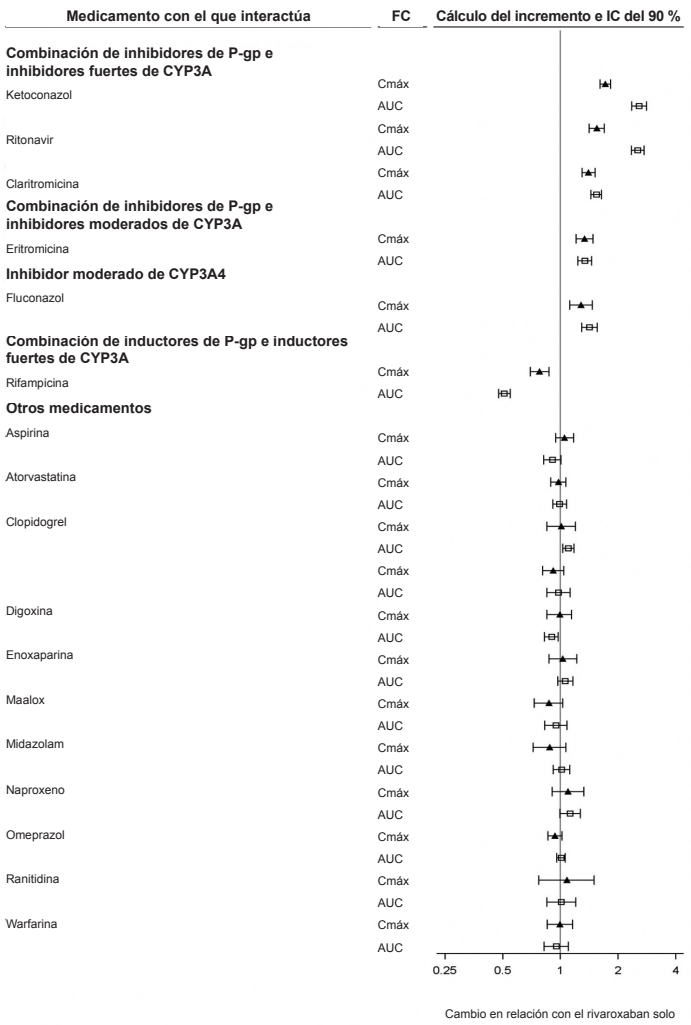
Interacciones farmacológicas

Estudios in vitro indican que el rivaroxaban no inhibe las principales enzimas citocromo P450 CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2J2 y 3A, ni induce CYP1A2, 2B6, 2C19 o 3A. Datos *in vitro* también indican un bajo potencial inhibidor del rivaroxaban para los transportadores P-gp y ABCG2.

Los efectos de los medicamentos de coadministración sobre la farmacocinética de la exposición a rivaroxaban se resumen en la Figura 3 *[consulte Interacciones farmacológicas (7)]*.

XARELTO® (rivaroxaban)

Figura 3: Efecto de los medicamentos de coadministración sobre la farmacocinética de rivaroxaban en adultos



Anticoagulantes

En un estudio de interacción farmacológica, las dosis únicas de enoxaparina (40 mg, subcutánea) y XARELTO (10 mg) administradas en forma concomitante causaron un efecto aditivo en la actividad contra el factor Xa. En otro estudio, las dosis únicas de warfarina (15 mg) y XARELTO (5 mg) causaron un efecto aditivo en la inhibición del factor Xa y TP. Ni la enoxaparina ni la warfarina afectaron la farmacocinética del rivaroxaban (consulte la figura 3).

Antiinflamatorios no esteroides (AINE)/Aspirina

En el estudio ROCKET AF, el uso concomitante de aspirina (casi exclusivamente con una dosis de 100 mg o menos) durante la fase doble ciego se identificó como un factor de riesgo independiente de hemorragia mayor. Se sabe que los AINE aumentan las hemorragias, y el riesgo de hemorragia puede incrementarse al usar un AINE de manera concomitante con XARELTO. Ni el naproxeno ni la aspirina afectaron la farmacocinética del rivaroxaban (consulte la Figura 3).

Clopidogrel

En dos estudios de interacción farmacológica donde se administraron conjuntamente clopidogrel (dosis inicial de 300 mg seguida por una dosis diaria de mantenimiento de 75 mg) y XARELTO (dosis única de 15 mg) en sujetos sanos, se observó un incremento en la duración de la hemorragia a 45 minutos en aproximadamente el 45 % y el 30 % de los sujetos en estos estudios, respectivamente. El cambio en la duración de la hemorragia fue de unas dos veces el incremento máximo observado en cualquiera de los medicamentos administrado en forma independiente. No hubo cambios en la farmacocinética de ninguno de los medicamentos.

Interacciones medicamento-enfermedad con medicamentos que inhiben las enzimas del citocromo P450 3A y los sistemas de transporte de medicamentos

En un ensayo farmacocinético, se administró XARELTO como dosis única en sujetos con insuficiencia renal leve (CrCl = 50 a 79 ml/min) o moderada (CrCl = 30 a 49 ml/min) que recibían dosis múltiples de eritromicina (un inhibidor combinado de P-gp e inhibidor moderado de CYP3A). En comparación con la administración única de XARELTO en los sujetos con una función renal normal (CrCl >80 ml/min),

los sujetos con insuficiencia renal leve y moderada que recibían eritromicina en forma concomitante informaron un aumento del 76 % y el 99 % en el AUC_{inf} y un aumento del 56 % y el 64 % en la $C_{máx}$, respectivamente. También se observaron tendencias similares en los efectos farmacodinámicos.

12.6 Prolongación de QT/QTc

En un estudio minucioso de QT en hombres y mujeres sanos mayores de 50 años, no se observaron efectos de prolongación de QTc para XARELTO (15 mg y 45 mg, dosis única).

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad

El rivaroxaban no fue carcinogénico al administrarse por sonda gástrica oral a ratones o ratas por hasta 2 años. Las exposiciones sistémicas (ABC) del rivaroxaban libre en ratones macho y hembra con las dosis más alta probada (60 mg/kg/día) fueron de 1 y 2 veces, respectivamente, la exposición humana al fármaco libre con la dosis humana de 20 mg/día. Las exposiciones sistémicas al fármaco libre en ratas macho y hembra con la dosis más alta probada (60 mg/kg/día) fueron de 2 y 4 veces, respectivamente, la exposición humana.

El rivaroxaban no fue mutagénico en bacterias (prueba de Ames) ni clastogénico en células pulmonares de hámster chino V79 *in vitro*, ni en la prueba de micronúcleo de ratón *in vivo*.

No se observó ninguna disminución de la fertilidad en ratas macho o hembra al administrar hasta 200 mg/kg/día de rivaroxaban en forma oral. Esta dosis produjo niveles de exposición, basados en el ABC libre, de al menos 13 veces la exposición en humanos que reciben 20 mg de rivaroxaban al día.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Prevención de accidentes cerebrovasculares en fibrilación auricular no valvular

La evidencia de la eficacia y la seguridad de XARELTO se obtuvo del ensayo sobre la inhibición del factor Xa directa con rivaroxaban una vez al día comparada con el antagonista de la vitamina K para la prevención de accidentes cerebrovasculares y embolia en fibrilación auricular (ROCKET AF) [NCT00403767], un estudio multinacional, doble ciego, de comparación de XARELTO (con una dosis de 20 mg una vez al día con la comida de la noche en pacientes con CrCl >50 ml/min, y 15 mg una vez al día con la comida de la noche en pacientes con CrCl de 30 a <50 ml/min), con warfarina (dosis ajustada a INR 2.0 a 3.0), para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular y embolia sistémica fuera del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular. Los pacientes debían tener uno o más de los siguientes factores de riesgo adicionales de accidente cerebrovascular:

- accidente cerebrovascular anterior (isquémico o de tipo desconocido), ataque isquémico transitorio (AIT) o embolia sistémica fuera del SNC; o
- 2 o más de los siguientes factores de riesgo:
  - edad ≥75 años;
  - hipertensión;
  - insuficiencia cardíaca o fracción de eyección ventricular izquierda ≤35 %; o
  - diabetes mellitus.

El estudio ROCKET AF fue un estudio de no inferioridad diseñado para demostrar que XARELTO preservaba más del 50 % del efecto de la warfarina en accidentes cerebrovasculares y embolias sistémicas fuera del SNC, tal como se estableció en estudios anteriores controlados con placebo de warfarina en fibrilación auricular.

Se asignó de forma aleatoria un total de 14,264 pacientes y se los siguió durante el tratamiento del estudio por un promedio de 590 días. El promedio de edad fue de 71 años y el puntaje $CHADS_2$ promedio fue del 3.5. La población estuvo formada por un 60 % de hombres, 83 % caucásicos, 13 % asiáticos y 1.3 % negros. Había antecedentes de accidente cerebrovascular, AIT o embolia sistémica fuera del SNC en el 55 % de los pacientes, y el 38 % de los pacientes no había tomado un antagonista de vitamina K (AVK) en las 6 semanas anteriores a la evaluación de selección. Las enfermedades concomitantes de los pacientes en este estudio incluyeron hipertensión (91 %), diabetes (40 %), insuficiencia cardíaca congestiva (63 %) e infarto miocárdico anterior (17 %). Al inicio, el 37 % de los pacientes tomaba aspirina (casi exclusivamente con una dosis de 100 mg o menos), y pocos pacientes tomaban clopidogrel. Los pacientes se inscribieron en Europa Oriental (39 %); Norteamérica (19 %); Asia, Australia y Nueva Zelanda (15 %); Europa Occidental (15 %), y Latinoamérica (13 %). Los pacientes asignados a la warfarina tuvieron un porcentaje de tiempo medio dentro del rango objetivo INR de 2.0 a 3.0 del 55 %, más bajo durante los primeros meses del estudio.

En el estudio ROCKET AF, se demostró que XARELTO era no inferior a la warfarina para el criterio de valoración compuesto primario de tiempo hasta la primera ocurrencia de accidente cerebrovascular (de cualquier tipo) o embolia sistémica fuera del SNC [cociente de peligro (IC del 95 %): 0.88 (0.74, 1.03)], pero no se demostró la superioridad a la warfarina. No hay experiencia suficiente para determinar cómo se comparan XARELTO y warfarina cuando el tratamiento con warfarina está bien controlado.

XARELTO® (rivaroxaban)

En la Tabla 19 se presentan los resultados generales para el criterio de valoración compuesto primario y sus componentes.

Tabla 19: Resultados de criterio de valoración compuesto primario del estudio ROCKET AF (población con intención de tratamiento)

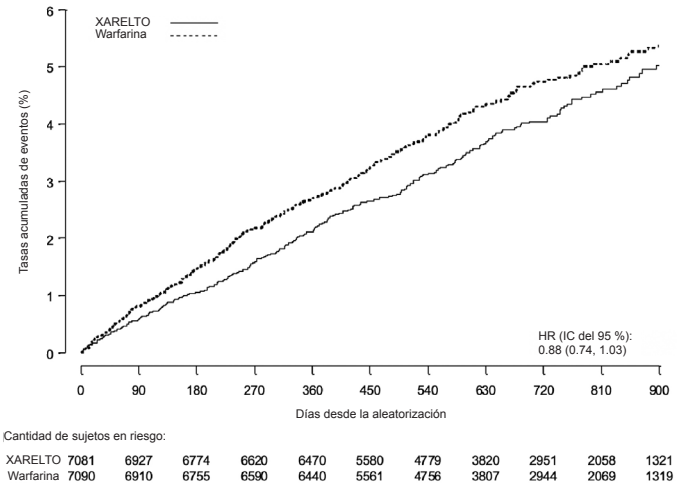
	XARELTO		Warfarina		XARELTO frente a la warfarina
Evento	**N=7081 n (%)**	**Índice de eventos (por cada 100 años-paciente)**	**N=7090 n (%)**	**Índice de eventos (por cada 100 años-paciente)**	**Cociente de peligro (IC del 95 %)**
Criterio de valoración compuesto primario*	269 (3.8)	2.1	306 (4.3)	2.4	0.88 (0.74, 1.03)
Accidente cerebrovascular	253 (3.6)	2.0	281 (4.0)	2.2	
Accidente cerebrovascular hemorrágico†	33 (0.5)	0.3	57 (0.8)	0.4	
Accidente cerebrovascular isquémico	206 (2.9)	1.6	208 (2.9)	1.6	
Accidente cerebrovascular de tipo desconocido	19 (0.3)	0.2	18 (0.3)	0.1	
Embolia sistémica fuera del SNC	20 (0.3)	0.2	27 (0.4)	0.2	

* El criterio de valoración compuesto primario era el tiempo hasta la primera ocurrencia de accidente cerebrovascular (de cualquier tipo) o embolia sistémica fuera del SNC. Se muestran los datos de todos los pacientes aleatorizados a los que se siguió hasta que el centro avisó la finalización del estudio.

† Definido como accidentes cerebrovasculares hemorrágicos primarios, confirmados por adjudicación en todos los pacientes aleatorizados a los que se siguió hasta el aviso del centro.

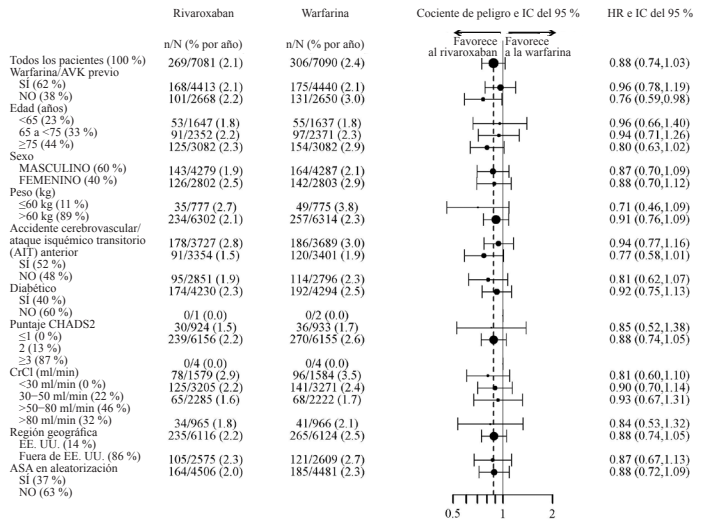
La Figura 4 es un gráfico del tiempo desde la aleatorización hasta la ocurrencia del primer evento de criterio de valoración primario en los dos brazos de tratamiento.

Figura 4: Tiempo hasta la primera ocurrencia de accidente cerebrovascular (de cualquier tipo) o embolia sistémica fuera del SNC, por grupo de tratamiento (población con intención de tratar)



En la figura 5, se observa el riesgo de accidente cerebrovascular o embolia sistémica fuera del SNC en los subgrupos principales.

Figura 5: Riesgo de accidente cerebrovascular o embolia sistémica fuera del SNC según características iniciales en el estudio ROCKET AF* (población con intención de tratar)



* Se muestran los datos de todos los pacientes asignados de forma aleatoria a los que se siguió hasta que el centro avisó la finalización del estudio.

Nota: en la figura anterior se presentan efectos en diversos subgrupos; todos son características iniciales y todos se especificaron previamente (la diabetes no se especificó previamente en el subgrupo, pero fue un criterio para el puntaje de CHADS2). Los límites de confianza del 95 % que se observan no tienen en consideración la cantidad de comparaciones que se realizaron, y tampoco reflejan el efecto de un factor en particular luego del ajuste para todos los demás factores. La homogeneidad o heterogeneidad evidentes entre grupos no debe interpretarse más de lo necesario.

La eficacia de XARELTO fue, por lo general, uniforme en los subgrupos principales.

El protocolo del estudio ROCKET AF no estipuló la anticoagulación después de interrumpir el medicamento del estudio, pero los pacientes con warfarina que completaron el estudio por lo general se mantuvieron con warfarina. Los pacientes con XARELTO por lo general fueron cambiados a warfarina sin un período de administración conjunta de warfarina y XARELTO, de manera que no tuvieron anticoagulación adecuada después de interrumpir XARELTO hasta lograr un INR terapéutico. Durante los 28 días siguientes a la finalización del estudio, hubo 22 accidentes cerebrovasculares en los 4637 pacientes que tomaban XARELTO, frente a 6 en los 4691 pacientes que tomaban warfarina.

Unos cuantos pacientes del estudio ROCKET AF se sometieron a una cardioversión eléctrica para fibrilación auricular. Se desconoce la utilidad de XARELTO para evitar accidentes cerebrovasculares y embolias sistémicas posteriores a la cardioversión.

14.2 Tratamiento de la trombosis venosa profunda (DVT) o la embolia pulmonar (PE)

Estudios EINSTEIN de trombosis venosa profunda y EINSTEIN de embolia pulmonar

Se estudió XARELTO para el tratamiento de DVT o PE en los estudios EINSTEIN DVT [NCT00440193] y EINSTEIN PE [NCT00439777], los cuales fueron estudios multinacionales, abiertos, de no inferioridad, que compararon XARELTO (con una dosis inicial de 15 mg dos veces al día, con alimentos, durante las tres primeras semanas, seguido por 20 mg de XARELTO una vez al día, con alimentos) con 1 mg/kg de enoxaparina dos veces al día durante un período mínimo de cinco días con AVK, y luego solamente AVK después de alcanzar el INR objetivo (2.0 a 3.0). Se excluyeron de los estudios a los pacientes que requirieron un procedimiento de trombectomía, una inserción de filtro en la vena cava o el uso de un agente fibrinolítico, así como a los pacientes con aclaramiento de creatininio <30 ml/min, enfermedad hepática significativa o hemorragia activa. La duración prevista del tratamiento fue de 3, 6 o 12 meses, según la evaluación del investigador antes de la aleatorización.

Se asignó de forma aleatoria un total de 8281 pacientes (3449 en EINSTEIN TVP y 4832 en EINSTEIN EP) y se los siguió durante el tratamiento del estudio por un promedio de 208 días en el grupo de XARELTO y de 204 días en el grupo de enoxaparina/AVK. El promedio de la edad fue de aproximadamente 57 años. La población estuvo formada por un 55 % de hombres, 70 % caucásicos, 9 % asiáticos y aproximadamente 3 % negros. Cerca del 73 % y el 92 % de los pacientes tratados con XARELTO en los estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE, respectivamente, recibieron un tratamiento inicial con un anticoagulante parenteral durante un promedio de 2 días. Los pacientes tratados con enoxaparina/AVK en los estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE recibieron tratamiento con un anticoagulante parenteral durante un promedio de 8 días. Aproximadamente el 12 % de los pacientes de ambos grupos de tratamiento tomó aspirina como medicamento antitrombótico concomitante al tratamiento. Los pacientes asignados a AVK tuvieron un porcentaje de tiempo promedio no ajustado dentro del rango objetivo INR de 2.0 a 3.0 del 58 % en el estudio EINSTEIN DVT y del 60 % en el estudio EINSTEIN PE, con los valores más bajo en el primer mes del estudio.

En los estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE, el 49 % de los pacientes tuvo una DVT o PE idiopática al inicio. Otros factores de riesgo fueron un episodio previo de DVT o PE (19 %), cirugía o traumatismo reciente (18 %), inmovilización (16 %), uso de medicamentos que contenían estrógeno (8 %), afecciones trombofílicas conocidas (6 %) o cáncer activo (5 %).

En los estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE se demostró que XARELTO era no inferior a la enoxaparina/AVK para el criterio de valoración compuesto primario de tiempo hasta la primera ocurrencia de DVT recurrente o PE no mortal o mortal [cociente de peligro de EINSTEIN DVT (IC del 95 %): 0.68 (0.44, 1.04); cociente de peligro de EINSTEIN EP (IC del 95 %): 1.12 (0.75, 1.68)]. En cada estudio, la conclusión de no inferioridad se basó en el límite superior del intervalo de confianza del 95 % para un cociente de peligro inferior a 2.0.

En la Tabla 20 se presentan los resultados generales para el criterio de valoración compuesto primario y sus componentes en los estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE.

Tabla 20: Resultados para el criterio de valoración compuesto primario* en los estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE, población con intención de tratamiento

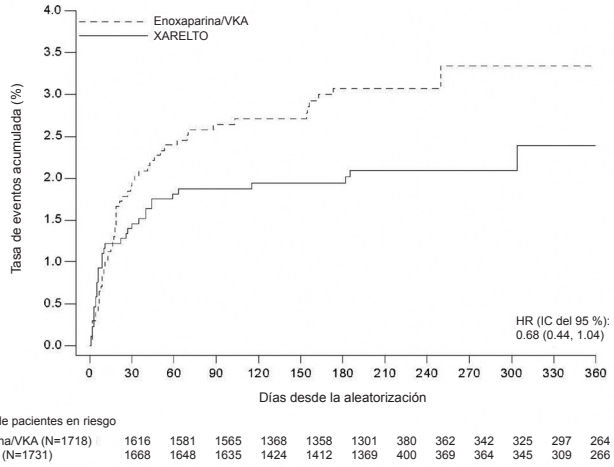
Evento	XARELTO 20 mg†	Enoxaparina/ AVK†	Cociente de peligro XARELTO frente a la enoxaparina/AVK (IC del 95 %)
Estudio EINSTEIN DVT	**N=1731 n (%)**	**N=1718 n (%)**	
Criterio de valoración compuesto primario	36 (2.1)	51 (3.0)	0.68 (0.44, 1.04)
Muerte (PE)	1 (<0.1)	0	
Muerte (no puede excluirse PE)	3 (0.2)	6 (0.3)	
PE y DVT sintomáticas	1 (<0.1)	0	
Solo EP sintomática recurrente	20 (1.2)	18 (1.0)	
Solo DVT sintomática recurrente	14 (0.8)	28 (1.6)	
Estudio EINSTEIN PE	**N=2419 n (%)**	**N=2413 n (%)**	
Criterio de valoración compuesto primario	50 (2.1)	44 (1.8)	1.12 (0.75, 1.68)
Muerte (PE)	3 (0.1)	1 (<0.1)	
Muerte (no puede excluirse PE)	8 (0.3)	6 (0.2)	
PE y DVT sintomáticas	0	2 (<0.1)	
Solo EP sintomática recurrente	23 (1.0)	20 (0.8)	
Solo DVT sintomática recurrente	18 (0.7)	17 (0.7)	

* Para el análisis de eficacia del criterio de valoración primario, se consideraron todos los eventos confirmados desde la aleatorización hasta el final de la duración prevista del tratamiento (3, 6 o 12 meses) sin importar la duración real del tratamiento. Si el mismo paciente tuvo varios eventos, es posible que se haya contado para varios componentes.

† Programa de tratamiento en los estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE: XARELTO 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido por 20 mg una vez al día; enoxaparina/AVK [enoxaparina: 1 mg/kg dos veces al día, AVK: dosis ajustadas individualmente para obtener un INR objetivo de 2.5 (rango: 2.0–3.0)].

Las Figuras 6 y 7 son gráficos del tiempo desde la aleatorización hasta la ocurrencia del primer evento del criterio de valoración principal de eficacia en los dos grupos de tratamiento de los estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE, respectivamente.

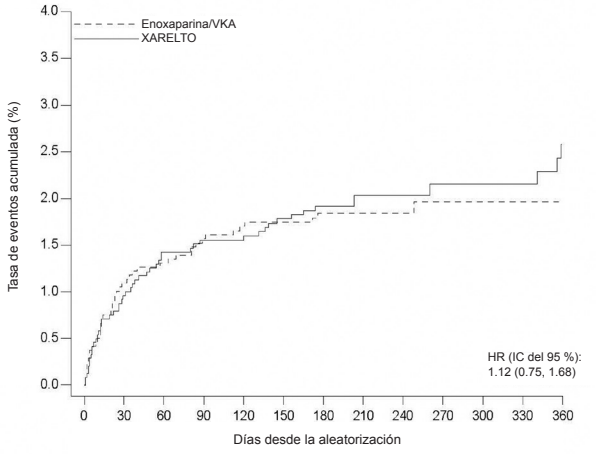
Figura 6: Tiempo hasta la primera ocurrencia del criterio de valoración compuesto de DVT recurrente o PE no mortal o mortal por grupo de tratamiento (población con intención de tratamiento), estudio EINSTEIN DVT



Cantidad de pacientes en riesgo

Enoxaparina/VKA (N=1718)	1616	1581	1565	1368	1358	1301	380	362	342	325	297	264
XARELTO (N=1731)	1668	1648	1635	1424	1412	1369	400	369	364	345	309	266

Figura 7: Tiempo hasta la primera ocurrencia del criterio de valoración compuesto de DVT recurrente o PE no mortal o mortal por grupo de tratamiento (población con intención de tratamiento), estudio EINSTEIN PE



Cantidad de pacientes en riesgo

Enoxaparina/VKA (N=2413)	2316	2295	2280	2155	2146	2113	835	787	773	746	722	675
XARELTO (N=2419)	2350	2321	2311	2180	2167	2133	837	794	785	757	725	672

14.3 Reducción del riesgo de recurrencia de DVT o PE

Estudio EINSTEIN CHOICE

Se evaluó XARELTO para la reducción del riesgo de recurrencia de DVT y PE en el estudio EINSTEIN CHOICE [NCT02064439], un estudio multinacional, doble ciego, de superioridad, que comparó XARELTO (10 o 20 mg una vez al día, con alimentos) con 100 mg de ácido acetilsalicílico (aspirina) en pacientes que habían completado 6 a 12 meses de tratamiento anticoagulante para DVT o PE después del evento agudo. La duración prevista del tratamiento en el estudio fue de hasta 12 meses. Se excluyeron los pacientes con indicación de anticoagulación continua con dosis terapéuticas.

Debido a que la evaluación de riesgo-beneficio favoreció la dosis de 10 mg frente a la aspirina en comparación con la dosis de 20 mg frente a la aspirina, a continuación solo se analizan los datos relacionados con la dosis de 10 mg.

Se asignó de forma aleatoria un total de 2275 pacientes y se los siguió durante el tratamiento del estudio por un promedio de 290 días para los grupos de tratamiento con XARELTO y aspirina. El promedio de la edad fue de aproximadamente 59 años. La población estuvo formada por un 56 % de hombres, 70 % caucásicos, 14 % asiáticos y 3 % negros. En el estudio EINSTEIN CHOICE, el 51 % de los pacientes solo tenía DVT, el 33 % solo tenía PE y el 16 % tenía PE y DVT combinados. Otros factores de riesgo fueron TEV idiopática (43 %), un episodio previo de DVT o PE (17 %), cirugía o traumatismo reciente (12 %), inmovilización prolongada (10 %), uso de medicamentos que contenían estrógeno (5 %), afecciones trombofílicas conocidas (6 %), mutación genética del factor V Leiden (4 %) o cáncer activo (3 %).

En el estudio EINSTEIN CHOICE se demostró que XARELTO 10 mg era superior a 100 mg de aspirina para el criterio de valoración compuesto primario de tiempo hasta la primera ocurrencia de DVT recurrente o PE no mortal o mortal.

En la Tabla 21 se presentan los resultados generales para el criterio de valoración compuesto primario y sus componentes.

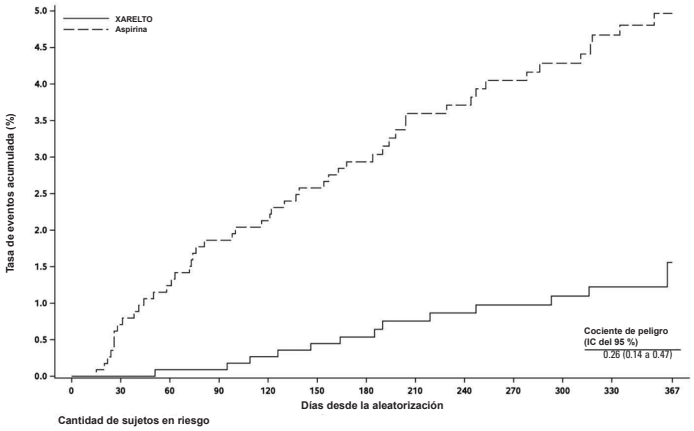
Tabla 21: Criterio de valoración compuesto principal y resultados de sus componentes* en el estudio EINSTEIN CHOICE, conjunto de análisis completo

Evento	XARELTO 10 mg N=1,127 n (%)	Ácido acetilsalicílico (aspirina) 100 mg N=1,131 n (%)	XARELTO 10 mg frente a aspirina 100 mg Cociente de peligro (IC del 95 %)
Criterio de valoración compuesto primario	13 (1.2)	50 (4.4)	0.26 (0.14, 0.47) p <0.0001
DVT sintomática recurrente	8 (0.7)	29 (2.6)	
PE sintomática recurrente	5 (0.4)	19 (1.7)	
Muerte (PE)	0	1 (<0.1)	
Muerte (no puede excluirse PE)	0	1 (<0.1)	

* Para el análisis de eficacia del criterio de valoración primario, se consideraron todos los eventos confirmados desde la aleatorización hasta el final de la duración prevista del tratamiento (12 meses) sin importar la duración real del tratamiento. El componente individual del criterio de valoración principal representa la primera aparición del evento.

La Figura 8 es un gráfico del tiempo desde la aleatorización hasta la ocurrencia del primer evento de criterio de valoración primario en los dos grupos de tratamiento.

Figura 8: Tiempo hasta la primera ocurrencia del criterio de valoración compuesto de DVT recurrente o PE no mortal o mortal por grupo de tratamiento (conjunto de análisis completo), estudio EINSTEIN CHOICE



Cantidad de sujetos en riesgo

XARELTO	1127	1124	1119	1118	1111	1109	1029	890	886	867	812	723	0
Aspirina	1131	1121	1111	1103	1094	1088	1010	859	857	839	776	707	0

14.4 Profilaxis de trombosis venosa profunda después de una cirugía de reemplazo de cadera o rodilla

XARELTO se estudió en 9011 pacientes (4487 pacientes tratados con XARELTO, 4524 pacientes tratados con enoxaparina) en el estudio controlado, doble ciego, aleatorizado sobre la regulación de la coagulación en cirugía ortopédica para prevenir la DVT y la PE de BAY 59-7939 en los estudios sobre la prevención extendida de TEV en pacientes sometidos a reemplazo total electivo de cadera o rodilla (RECORD 1, 2 y 3) [NCT00329628, NCT00332020, NCT00361894].

Los dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciegos (RECORD 1 y 2) con pacientes que se someterían a cirugía electiva de reemplazo total de cadera, compararon XARELTO 10 mg una vez al día, comenzando al menos 6 a 8 horas (aproximadamente el 90 % recibió una dosis de 6 a 10 horas) después del cierre de la herida, frente a enoxaparina 40 mg una vez al día iniciada 12 horas después de la cirugía. En los estudios RECORD 1 y 2, se asignó de forma aleatoria un total de 6727 pacientes y 6579 recibieron el medicamento del estudio. El promedio de la edad (± desviación estándar [DE]) fue de 63 ± 12.2 (rango de 18 a 93) años, con un 49 % de los pacientes >65 años y un 55 % de los pacientes de sexo femenino. Más del 82 % de los pacientes era de extracción caucásica, el 7 % de extracción asiática y menos del 2 % de raza negra. Los estudios excluyeron a los pacientes

que se someterían a un reemplazo total de cadera bilateral en etapas, a los pacientes con insuficiencia renal grave definida como un aclaramiento de creatininio estimado <30 ml/min, y a los pacientes con enfermedad hepática significativa (hepatitis o cirrosis). En el estudio RECORD 1, la duración promedio de la exposición (± DE) a XARELTO y enoxaparina activos fue de 33.3 ± 7.0 y 33.6 ± 8.3 días, respectivamente. En el estudio RECORD 2, la duración promedio de la exposición a XARELTO y enoxaparina activos fue de 33.5 ± 6.9 y 12.4 ± 2.9 días, respectivamente. Después del día 13, se continuó con el placebo oral en el grupo de enoxaparina durante el resto del estudio doble ciego. Los datos de eficacia de RECORD 1 y 2 se presentan en la Tabla 22.

Tabla 22: Resumen de los resultados clave del análisis de eficacia de los pacientes sometidos a una cirugía de reemplazo total de cadera, población con intención de tratar modificada

	RECORD 1			RECORD 2		
Dosis y duración del tratamiento	**XARELTO 10 mg una vez al día**	**Enoxaparina 40 mg una vez al día**	**RRR*, Valor p**	**XARELTO 10 mg una vez al día**	**Enoxaparina† 40 mg una vez al día**	**RRR*, Valor p**
Cantidad de pacientes	**N=1513**	**N=1473**		**N=834**	**N=835**	
TEV total	17 (1.1 %)	57 (3.9 %)	71 % (IC del 95 %: 50, 83), p <0.001	17 (2.0 %)	70 (8.4 %)	76 % (IC del 95 %: 59, 86), p <0.001
Componentes de TEV total						
DVT proximal	1 (0.1 %)	31 (2.1 %)		5 (0.6 %)	40 (4.8 %)	
DVT distal	12 (0.8 %)	26 (1.8 %)		11 (1.3 %)	43 (5.2 %)	
PE no mortal	3 (0.2 %)	1 (0.1 %)		1 (0.1 %)	4 (0.5 %)	
Muerte (cualquier causa)	4 (0.3 %)	4 (0.3 %)		2 (0.2 %)	4 (0.5 %)	
Cantidad de pacientes	**N=1600**	**N=1587**		**N=928**	**N=929**	
TEV mayor‡	3 (0.2 %)	33 (2.1 %)	91% (IC del 95 %: 71, 97), p <0.001	6 (0.7 %)	45 (4.8 %)	87 % (IC del 95 %: 69, 94), p <0.001
Cantidad de pacientes	**N=2103**	**N=2119**		**N=1178**	**N=1179**	
TEV sintomática	5 (0.2 %)	11 (0.5 %)		3 (0.3 %)	15 (1.3 %)	

* Reducción relativa en el riesgo; IC = intervalo de confianza.
† Incluye el período controlado con placebo de RECORD 2.
‡ DVT proximal, PE no mortal o muerte relacionada con TEV.

Un estudio clínico aleatorizado, doble ciego (RECORD 3) con pacientes que se someterían a cirugía electiva de reemplazo total de rodilla, comparó XARELTO 10 mg una vez al día, comenzando al menos 6 a 8 horas (aproximadamente el 90 % recibió una dosis de 6 a 10 horas) después del cierre de la herida, frente a la enoxaparina. En el estudio RECORD 3, el régimen de enoxaparina fue de 40 mg una vez al día, comenzando 12 horas antes de la cirugía. El promedio de la edad (± DE) de los pacientes en el estudio fue de 68 ± 9.0 (rango de 28 a 91) años, con un 66 % de los pacientes ≥65 años. El 68 % de los pacientes era de sexo femenino. El 81 % de los pacientes era caucásico, menos del 7 % de extracción asiática y menos del 2 % de raza negra. El estudio excluyó a los pacientes con insuficiencia renal grave definida como un aclaramiento de creatininio estimado <30 ml/min, y a los pacientes con enfermedad hepática significativa (hepatitis o cirrosis). La duración promedio de la exposición (± DE) a XARELTO y enoxaparina activos fue de 11.9 ± 2.3 y 12.5 ± 3.0 días, respectivamente. Los datos de eficacia se presentan en la Tabla 23.

Tabla 23: Resumen de los resultados clave del análisis de eficacia de los pacientes sometidos a una cirugía de reemplazo total de rodilla, población con intención de tratamiento modificada

	RECORD 3		
Dosis y duración del tratamiento	**XARELTO 10 mg una vez al día**	**Enoxaparina 40 mg una vez al día**	**RRR*, Valor p**
Cantidad de pacientes	**N=813**	**N=871**	
TEV total	79 (9.7 %)	164 (18.8 %)	48 % (IC del 95 %: 34, 60), p <0.001
Componentes de eventos que contribuyeron al TEV total			
DVT proximal	9 (1.1 %)	19 (2.2 %)	
DVT distal	74 (9.1 %)	154 (17.7 %)	
PE no mortal	0	4 (0.5 %)	
Muerte (cualquier causa)	0	2 (0.2 %)	

XARELTO® (rivaroxaban)

Tabla 23: Resumen de los resultados clave del análisis de eficacia de los pacientes sometidos a una cirugía de reemplazo total de rodilla, población con intención de tratamiento modificada (continuación)

	RECORD 3		
Dosis y duración del tratamiento	**XARELTO 10 mg una vez al día**	**Enoxaparina 40 mg una vez al día**	**RRR*, Valor p**
Cantidad de pacientes	**N=895**	**N=917**	
TEV mayor†	9 (1.0 %)	23 (2.5 %)	60 % (IC del 95 %: 14, 81), p = 0.024
Cantidad de pacientes	**N=1206**	**N=1226**	
TEV sintomática	8 (0.7 %)	24 (2.0 %)	

* Reducción relativa en el riesgo; IC = intervalo de confianza.
† DVT proximal, PE no mortal o muerte relacionada con TEV.

14.5 Profilaxis de la tromboembolia venosa en pacientes con enfermedad aguda con riesgo de complicaciones tromboembólicas sin alto riesgo de hemorragia

La eficacia y seguridad de XARELTO para la profilaxis de la tromboembolia venosa en pacientes médicos con enfermedades agudas con riesgo de complicaciones tromboembólicas sin alto riesgo de hemorragia se evaluó en el estudio MAGELLAN (estudio multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos de eficacia y seguridad para la prevención de la tromboembolia venosa) en pacientes hospitalizados con enfermedades comparando rivaroxaban con enoxaparina [NCT00571649]). MAGELLAN fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos de eficacia y seguridad para comparar XARELTO con enoxaparina en la prevención de TEV en pacientes hospitalizados con enfermedades médicas agudas durante el período de alta hospitalaria y posterior al alta hospitalaria. Entre los pacientes elegibles se incluyó a adultos de al menos 40 años, hospitalizados por una enfermedad médica aguda, en riesgo de TEV debido a inmovilidad moderada o grave y que tenían factores de riesgo adicionales por TEV. Se requería que la población en riesgo de TEV tuviera uno o más de los siguientes factores de riesgo de TEV, es decir, inmovilización prolongada, edad ≥75 años, antecedentes de cáncer, antecedentes de TEV, antecedentes de insuficiencia cardíaca, trombofilia, enfermedad infecciosa aguda que contribuye a la hospitalización e IMC ≥35 kg/m^2. Las causas de hospitalización incluyeron insuficiencia cardíaca, cáncer activo, accidente cerebrovascular isquémico agudo, enfermedad infecciosa e inflamatoria aguda e insuficiencia respiratoria aguda. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir XARELTO 10 mg una vez al día durante 35 ± 4 días comenzando en el hospital y continuando después del alta hospitalaria (n=4050), o enoxaparina 40 mg una vez al día durante 10 ± 4 días comenzando en el hospital seguido de placebo después del alta (n=4051).

El principal resultado de eficacia en el ensayo MAGELLAN fue un criterio de valoración compuesto que incluyó trombosis venosa profunda (DVT) proximal asintomática en extremidad inferior, DVT sintomática proximal o distal en extremidad inferior, embolia pulmonar (PE) sintomática no mortal y muerte relacionada con tromboembolia venosa (TEV).

Un total de 6024 pacientes fueron evaluables para el análisis de resultados de eficacia principal (2967 con XARELTO 10 mg una vez al día y 3057 con enoxaparina/placebo). La edad promedio era de 68.9 años, y un 37.1 % de la población de sujetos tenía ≥75 años. Los factores de riesgo de TEV incluyeron inmovilización grave al ingresar al estudio (99.9 %), Dímero D >2X ULN (43.7 %), antecedentes de insuficiencia cardíaca (35.6 %), IMC ≥35 kg/m^2 (15.2 %), insuficiencia venosa crónica (14.9 %), enfermedad infecciosa aguda (13.9 %), varicosis grave (12.5 %), antecedentes de cáncer (16.2 %), antedecentes de TEV (4.5 %), tratamiento de reemplazo de hormonas (1.1 %), y trombofilia (0.3 %), cirugía mayor reciente (0.8 %) y trauma grave reciente (0.2 %). La población era 54.7 % masculina, 68.2 % blanca, 20.4 % asiática, 1.9 % negra y 5.3 % otra. Los diagnósticos para admitir la hospitalización fueron enfermedades infecciosas agudas (43.8 %) seguido de insuficiencia cardíaca congestiva clase III o IV de la NYHA (33.2 %), insuficiencia respiratoria aguda (26.4 %), accidente cerebrovascular isquémico agudo (18.5 %) y enfermedades inflamatorias agudas (3.4 %).

En la Tabla 24 se muestran los resultados generales del análisis por intención de tratamiento modificado (mITT) y preespecificado para los resultados de eficacia y sus componentes. Este análisis excluye aproximadamente al 25 % de los pacientes principalmente debido a que no se realiza una evaluación ecográfica (13.5 %), una evaluación inadecuada en el día 35 (8.1 %) o no se toma la medicación del estudio (1.3 %).

Tabla 24: Resultados de eficacia el día 35 (intención de tratamiento modificada) y el día 10 (por protocolo) en el estudio MAGELLAN

Eventos del día 1 al día 35, conjunto de análisis mITT	**XARELTO 10 mg N=2967 n (%)**	**Enoxaparina 40 mg/placebo N=3057 n (%)**	**RR (IC del 95 %)**
Criterio de valoración compuesto primario en el día 35	131 (4.4 %)	175 (5.7 %)	0.77 (0.62, 0.96)
PE sintomática no mortal	10 (0.3)	14 (0.5)	
DVT sintomática en extremidad inferior	13 (0.4)	15 (0.5)	
DVT proximal asintomática en extremidad inferior	103 (3.5)	133 (4.4)	
Muerte relacionada con TEV	19 (0.6)	30 (1.0)	
Eventos del día 1 al día 10, conjunto de análisis PP	**XARELTO 10 mg N=2938 n (%)**	**Enoxaparina 40 mg N=2993 n (%)**	**RR (IC del 95 %)**
Criterio de valoración compuesto primario en el día 10	78 (2.7)	82 (2.7)	0.97 (0.71, 1.31)
PE sintomática no mortal	6 (0.2)	2 (<0.1)	
DVT sintomática en extremidad inferior	7 (0.2)	6 (0.2)	
DVT proximal asintomática en extremidad inferior	71 (2.4)	71 (2.4)	
Muerte relacionada con TEV	3 (0.1)	6 (0.2)	
Conjunto de análisis mITT más mortalidad por todas las causas	**N=3096 n (%)**	**N=3169 n (%)**	**RR (IC del 95 %)**
Otro criterio de valoración compuesto primario el día 35	266 (8.6)	293 (9.2)	0.93 (0.80, 1.09)
PE sintomática no mortal	10 (0.3)	14 (0.4)	
DVT sintomática en extremidad inferior	13 (0.4)	15 (0.5)	
DVT proximal asintomática en extremidad inferior	103 (3.3)	133 (4.2)	
Muertes por cualquier causa	159 (5.1)	153 (4.8)	

mITT: intención de tratamiento modificada; PP: por protocolo; DVT: trombosis venosa profunda; PE: embolia pulmonar; TEV: tromboembolia venosa; IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

Los pacientes con braquiectasia/cavitación pulmonar, cáncer activo, terapia antiplaquetaria dual o úlcera gastroduodenal activa o cualquier hemorragia en los tres meses anteriores (19.4 %), tuvieron un exceso de hermorragia con XARELTO en comparación con enoxaparina/placebo. Por lo tanto, los pacientes que cumplieron con estos criterios fueron excluidos de los siguientes análisis que se presentan a continuación.

En la Tabla 25 se proporcionan los resultados de eficacia para el subgrupo de pacientes sin alto riesgo de hemorragia.

Tabla 25: Resultados de eficacia el día 35 (intención de tratamiento modificada) y el día 10 (por protocolo) en pacientes sin alto riesgo de hemorragia en el estudio MAGELLAN*

Eventos del día 1 al día 35, conjunto de análisis mITT	**XARELTO 10 mg N=2419 n (%)**	**Enoxaparina 40 mg/placebo N=2506 n (%)**	**RR (IC del 95 %)**
Criterio de valoración compuesto primario en el día 35	94 (3.9)	143 (5.7)	0.68 (0.53, 0.88)
PE sintomática no mortal	7 (0.3)	10 (0.4)	
DVT sintomática en extremidad inferior	9 (0.4)	10 (0.4)	
DVT proximal asintomática en extremidad inferior	73 (3.0)	110 (4.4)	
Muerte relacionada con TEV	15 (0.6)	26 (1.0)	

XARELTO® (rivaroxaban)

Tabla 25: Resultados de eficacia el día 35 (intención de tratamiento modificada) y el día 10 (por protocolo) en pacientes sin alto riesgo de hemorragia en el estudio MAGELLAN* (continuación)

Eventos del día 1 al día 10, conjunto de análisis PP	**XARELTO 10 mg N=2385 n (%)**	**Enoxaparina 40 mg N=2433 n (%)**	**RR (IC del 95 %)**
Criterio de valoración compuesto primario en el día 10	58 (2.4)	72 (3.0)	0.82 (0.58, 1.15)
PE sintomática no mortal	5 (0.2)	2 (<0.1)	
DVT sintomática en extremidad inferior	6 (0.3)	4 (0.2)	
DVT proximal asintomática en extremidad inferior	52 (2.2)	62 (2.5)	
Muerte relacionada con TEV	2 (<0.1)	6 (0.2)	
Conjunto de análisis mITT más mortalidad por todas las causas	**N=2504 n (%)**	**N=2583 n (%)**	**RR (IC del 95 %)**
Otro criterio de valoración compuesto primario el día 35	184 (7.3)	225 (8.7)	0.84 (0.70, 1.02)
PE sintomática no mortal	7 (0.3)	10 (0.4)	
DVT sintomática en extremidad inferior	9 (0.4)	10 (0.4)	
DVT proximal asintomática en extremidad inferior	73 (2.9)	110 (4.3)	
Muertes por cualquier causa	107 (4.3)	112 (4.3)	

* No se incluyeron pacientes con alto riesgo de hemorragia (p. ej. bronquiectasis/ cavitación pulmonar, cáncer activo, tratamiento antiplaquetario dual o úlcera gastroduodenal activa o cualquier hemorragia en los tres meses previos).

mITT: intención de tratamiento modificada; PP: por protocolo; DVT: trombosis venosa profunda; PE: embolia pulmonar; TEV: tromboembolia venosa; IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

14.6 Reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con EAC

La evidencia de la eficacia y seguridad de XARELTO para la reducción del riesgo de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o muerte cardiovascular en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP) se derivó de los resultados cardiovasculares doble ciego controlados por placebo para las personas que utilizan el ensayo sobre estrategias de anticoagulación (COMPASS) [NCT10776424]. Un total de 27,395 pacientes fueron aleatorizados uniformemente para recibir rivaroxaban 2.5 mg por vía oral dos veces al día más aspirina 100 mg una vez al día, rivaroxaban 5 mg por vía oral dos veces al día solo o aspirina 100 mg una vez al día sola. Debido a que la dosis de 5 mg sola no fue superior a la aspirina sola, a continuación solo se analizan los datos relacionados con la dosis de 2.5 mg más aspirina.

Fueron elegibles los pacientes con EAC o EAP establecidas. Los pacientes con EAC menores de 65 años también debían tener documentación de aterosclerosis que afectara al menos a dos lechos vasculares o que tuvieran al menos dos factores de riesgo cardiovascular adicionales (tabaquismo actual, diabetes mellitus, una tasa de filtración glomerular estimada [eGFR] de <60 ml por minuto, insuficiencia cardíaca o accidente cerebrovascular isquémico no lacunar ≥1 mes antes). Los pacientes con EAP eran sintomáticos con índice tobillo-brazo <0.90 o tenían estenosis asintomática de la arteria carótida ≥50 %, un procedimiento de revascularización de la carótida previo o enfermedad isquémica establecida de una o ambas extremidades inferiores. Se excluyó a los pacientes que usaban antiagregantes plaquetarios dobles, otros antiagregantes plaquetarios distintos de la aspirina o tratamientos anticoagulantes orales, ictus isquémico, no lacunar dentro de 1 mes, accidente cerebrovascular hemorrágico o lacunar en cualquier momento, o TFGe <15 ml/min.

La edad promedio era de 68 años, con un 21 % de la población de sujetos de ≥75 años. De los pacientes incluidos, el 91 % tenía EAC (y se denominará población COMPASS EAC), el 27 % tenía EAP (y se denominará población COMPASS EAP) y el 18 % tenía ambas (tanto EAC como EAC). Entre los pacientes con EAC, el 69 % tenía infarto de miocardio previo, el 60 % tenía angioplastia coronaria transluminal percutánea previa (PTCA)/aterectomía/intervención coronaria percutánea (ICP), y el 26 % tenía antecedentes de injerto para la derivación de arteria coronaria (CABG) antes del estudio. De los pacientes con EAP, el 49 % tenía claudicación intermitente, el 27 % tenía cirugía de bypass de arteria periférica o angioplastia transluminal percutánea periférica, el 26 % tenía estenosis asintomática de la arteria carótida >50 %, y 4 % había sufrido la amputación de un miembro o un pie por enfermedad vascular arterial.

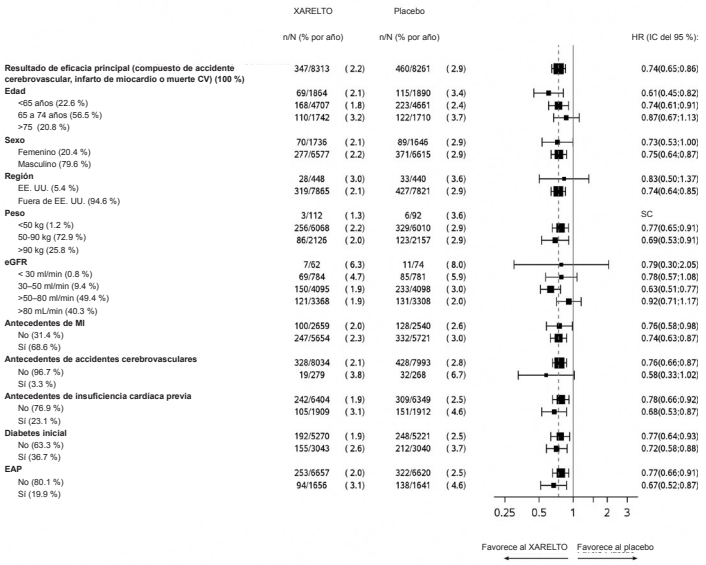
La duración promedio del seguimiento fue de 23 meses. En relación con el

placebo, XARELTO redujo la tasa del resultado compuesto primario de accidente cerebrovascular, infarto del miocardio o muerte cardiovascular: HR 0.76 (IC del 95 %: 0.66, 0.86; p=0.00004). En la población COMPASS EAC, el beneficio se observó temprano con un efecto de tratamiento constante durante todo el período de tratamiento (consulte la Tabla 26 y la Figura 10).

Se realizó un análisis de beneficio-riesgo de los datos de COMPASS comparando la cantidad de eventos cardiovasculares prevenidos (muertes CV, infartos del miocardio y accidentes cerebrovasculares no hemorrágicos) con la cantidad de eventos hemorrágicos mortales o potencialmente mortales (hemorragias mortales + hemorragias sintomáticas no mortales en un órgano crítico) en el grupo de XARELTO en comparación con el grupo de placebo. En comparación con el placebo, durante 10,000 pacientes-años de tratamiento, se esperaría que XARELTO produzca 70 eventos cardiovasculares menos y 12 hemorragias potencialmente mortales adicionales, lo que indica un balance favorable de beneficios y riesgos.

Los resultados en la población COMPASS EAC fueron uniformes en los principales subgrupos (consulte la Figura 9).

Figura 9: Riesgo de resultado de eficacia principal por características iniciales en la población COMPASS EAC (población con intención de tratamiento)*



* Todos los pacientes recibieron 100 mg de aspirina 1 vez al día como terapia de antecedentes.

Tabla 26: Resultados de eficacia de la población COMPASS EAC*

Evento	XARELTO† N=8313 n (%)	XARELTO† N=8313 Tasa de eventos (%/año)	Placebo† N=8261 n (%)	Placebo† N=8261 Tasa de eventos (%/año)	Cociente de peligro (IC del 95 %)‡
Accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o muerte CV	347 (4.2)	2.2	460 (5.6)	2.9	0.74 (0.65, 0.86)
- Accidente cerebrovascular	74 (0.9)	0.5	130 (1.6)	0.8	0.56 (0.42, 0.75)
- Infarto de miocardio	169 (2.0)	1.1	195 (2.4)	1.2	0.86 (0.70, 1.05)
- Muerte CV	139 (1.7)	0.9	184 (2.2)	1.1	0.75 (0.60, 0.93)

Tabla 26: Resultados de eficacia de la población COMPASS EAC (continuación)

Evento	XARELTO† N=8313 n (%)	XARELTO† N=8313 Tasa de eventos (%/año)	Placebo† N=8261 n (%)	Placebo† N=8261 Tasa de eventos (%/año)	Cociente de peligro (IC del 95 %)‡
Muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia aguda de las extremidades	299 (3.6)	1.9	411 (5.0)	2.6	0.72 (0.62, 0.83)
- Muerte por enfermedad coronaria§	80 (1.0)	0.5	107 (1.3)	0.7	0.74 (0.55, 0.99)
- Accidente cerebrovascular isquémico	56 (0.7)	0.3	114 (1.4)	0.7	0.49 (0.35, 0.67)
- Isquemia aguda de la extremidad#	13 (0.2)	0.1	27 (0.3)	0.2	0.48 (0.25, 0.93)
Muerte CV¶, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia aguda de las extremidades	349 (4.2)	2.2	470 (5.7)	3.0	0.73 (0.64, 0.84)
Muertes por cualquier causa	262 (3.2)	1.6	339 (4.1)	2.1	0.77 (0.65, 0.90)

* Conjunto de análisis con intención de tratar, análisis primarios.

† Programa de tratamiento: XARELTO 2.5 mg 2 veces al día frente a placebo. Todos los pacientes recibieron 100 mg de aspirina 1 vez al día como terapia de antecedentes.

‡ XARELTO frente al placebo.

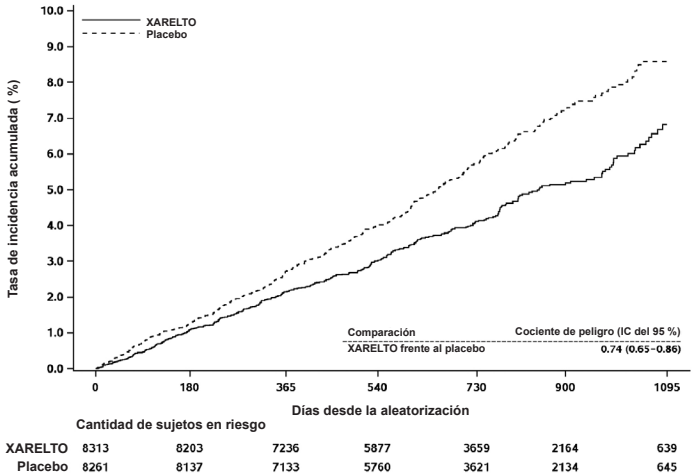
§ Muerte por enfermedad coronaria: muerte por MI agudo, muerte cardíaca súbita o procedimiento CV.

¶ La muerte CV incluye la muerte por CHD o la muerte por otras causas CV o muerte desconocida.

La isquemia aguda de la extremidad se define como una isquemia que amenaza la extremidad y que conduce a una intervención vascular aguda (es decir, farmacológica, cirugía/reconstrucción arterial periférica, angioplastia periférica/stent o amputación).

CHD: enfermedad coronaria; IC: intervalo de confianza; CV: cardiovascular; MI: infarto del miocardio.

Figura 10: Tiempo hasta la primera aparición del resultado de eficacia principal (accidente cerebrovascular, infarto del miocardio, muerte cardiovascular) en la población COMPASS EAC*



* Todos los pacientes recibieron 100 mg de aspirina 1 vez al día como terapia de antecedentes.

IC: intervalo de confianza.

14.7 Reducción del riesgo de eventos vasculares trombóticos importantes en pacientes con EAP, incluso pacientes sometidos a revascularización de extremidades inferiores debido a EAP sintomática

La eficacia y seguridad de XARELTO 2.5 mg por vía oral 2 veces al día frente al placebo con antecedentes de 100 mg de aspirina 1 vez al día en pacientes con EAP se evaluaron en el estudio COMPASS (n=4996) que se denominarán población COMPASS EAP *[consulte Estudios clínicos (14.6)]*.

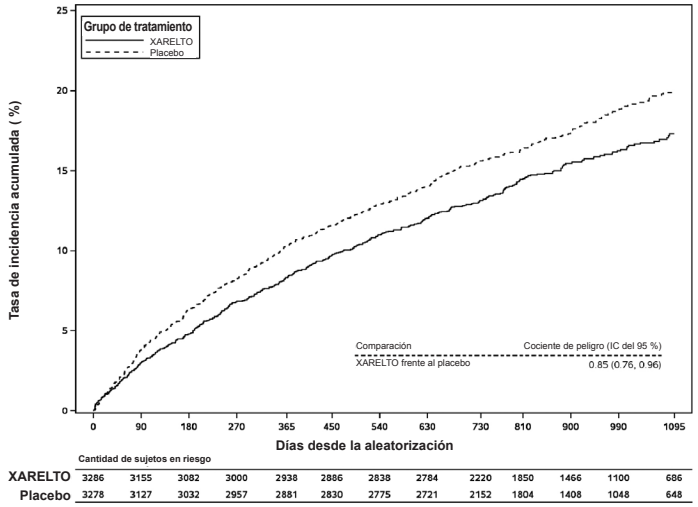
También se evaluaron la eficacia y seguridad de XARELTO para la reducción del riesgo del criterio de valoración combinado de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, muerte cardiovascular, isquemia aguda de las extremidades (ALI) y amputación mayor de etiología vascular en pacientes sometidos a un procedimiento de revascularización infrainguinal de extremidad inferior debido a enfermedad arterial periférica (EAP) sintomática en el estudio doble ciego, controlado con placebo de resultados vasculares de ASA junto con rivaroxaban en el ensayo de revascularización endovascular o quirúrgica de extremidades para enfermedad arterial periférica (EAP) (VOYAGER) [NCT02504216]. Un total de 6,564 pacientes fueron igualmente aleatorizados para recibir XARELTO 2.5 mg por vía oral 2 veces al día frente al placebo en una terapia de base de 100 mg de aspirina 1 vez al día.

Los pacientes elegibles incluyeron adultos que tenían como mínimo 50 años de edad con EAP aterosclerótica de las extremidades inferiores sintomática de moderada a grave documentada que se sometieron a un procedimiento quirúrgico periférico y/o procedimiento endovascular exitoso con o sin clopidogrel (se permitió hasta un máximo de 6 meses; la duración mediana de la terapia fue de 31 días). Los pacientes tenían antecedentes de revascularización de extremidades con índice tobillo-brazo ≤0.85 o ningún antecedente de revascularización de extremidades con índice tobillo-brazo ≤0.80. Se excluyeron pacientes que necesitan un antiagregante plaquetario doble durante >6 meses, o cualquier antiplaquetario adicional que no sea aspirina y clopidogrel, o anticoagulante oral, así como pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio (AIT), o pacientes con eGFR <15 ml/min.

La edad promedio era de 67 años, con un 20 % de la población de sujetos ≥75 years. De los pacientes incluidos, el 35 % tuvo revascularización quirúrgica, el 47 % revascularización endovascular con clopidogrel y el 18 % revascularización endovascular sin clopidogrel. La duración mediana del seguimiento fue de 30.8 meses.

XARELTO 2.5 mg 2 veces al día fue superior al placebo en la reducción de la tasa del resultado compuesto primario de infarto del miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, muerte cardiovascular, isquemia aguda de las extremidades (ALI) y amputación mayor de etiología vascular. El resultado de eficacia principal y sus componentes se proporcionan en la Tabla 27. El diagrama Kaplan-Meier para el resultado de eficacia principal se puede ver en la Figura 11. Se evaluó la superioridad de los resultados de eficacia secundarios en un orden jerárquico preespecificado y los primeros cinco de siete criterios de valoración se redujeron significativamente en el grupo de tratamiento con rivaroxaban (consulte la Tabla 27). En comparación con el placebo, durante 10,000 años-paciente de tratamiento, se esperaría que XARELTO produzca 181 eventos menos de resultado de eficacia principal y 29 eventos más de hemorragia mayor TIMI, lo que indica un equilibrio favorable de beneficios y riesgos.

Figura 11: Tiempo hasta la primera aparición del resultado de eficacia principal (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, muerte cardiovascular, isquemia aguda de las extremidades, amputación mayor debido a orígenes vasculares) en VOYAGER*

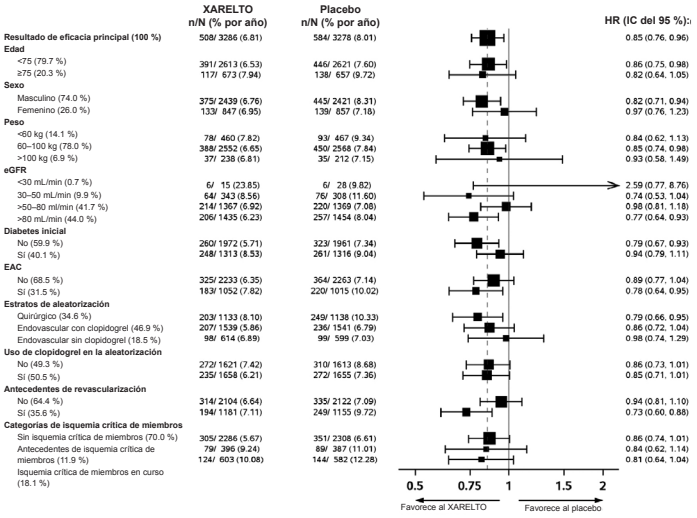


* Todos los pacientes recibieron 100 mg de aspirina 1 vez al día como terapia de antecedentes.

XARELTO® (rivaroxaban)

En la Figura 12 se muestra el riesgo de resultado de eficacia principal en los principales subgrupos. Los análisis de subgrupos deben interpretarse con cautela, ya que las diferencias pueden reflejar el juego del azar entre un gran número de análisis. El criterio de valoración de eficacia principal generalmente muestra resultados homogéneos entre los subgrupos.

Figura 12: Riesgo de resultado de eficacia principal por características iniciales en VOYAGER (población con intención de tratamiento)*



* Todos los pacientes recibieron 100 mg de aspirina 1 vez al día como terapia de antecedentes.

La Tabla 27 muestra las tasas de eventos de eficacia para los criterios de valoración preespecificados en VOYAGER y criterios de valoración similares en la población COMPASS EAP.

Tabla 27: Resultados de eficacia en VOYAGER (población con intención de tratamiento) y COMPASS EAP

	VOYAGER			COMPASS EAP		
	XARELTO N=3286	Placebo N=3278	Cociente de peligro (IC del 95 %)* Valor p†	XARELTO N=2492	Placebo N=2504	Cociente de peligro (IC del 95 %)*
Componentes de los resultados	Índice de eventos (%/año)			Índice de eventos (%/año)		
Resultado de cinco componentes (eventos vasculares trombóticos importantes)‡	6.8	8.0	0.85 (0.76, 0.96) p=0.0085	3.4	4.8	0.71 (0.57, 0.87)
Infarto de miocardio	1.7	1.9	0.88 (0.70, 1.12)	1.1	1.5	0.76 (0.53, 1.09)
Accidente cerebro-vascular isquémico§	0.9	1.0	0.87 (0.63, 1.19)	0.5	0.9	0.55 (0.33, 0.93)
Muerte CV¶	2.5	2.2	1.14 (0.93, 1.40)	1.4	1.7	0.82 (0.59, 1.14)
ALI	2.0	3.0	0.67 (0.55, 0.82)	0.4	0.8	0.56 (0.32, 0.99)
Amputación mayor de etiología vascular#	1.3	1.5	0.89 (0.68, 1.16)	0.2	0.6	0.40 (0.20, 0.79)

Tabla 27: Resultados de eficacia en VOYAGER (población con intención de tratamiento) y COMPASS EAP (continuación)

	VOYAGER			COMPASS EAP		
	XARELTO N=3286	Placebo N=3278	Cociente de peligro (IC del 95 %)* Valor p†	XARELTO N=2492	Placebo N=2504	Cociente de peligro (IC del 95 %)*
Componentes de los resultados	Índice de eventos (%/año)			Índice de eventos (%/año)		
Resultados de eficacia secundaria de VOYAGER[Þ]						
IM, accidente cerebrovascular isquémico, muerte por enfermedad coronaria,[ß] ALI y amputación mayor por etiología vascular	5.8	7.3	0.80 (0.71, 0.91) p=0.0008	2.8	4.2	0.66 (0.53, 0.83)
Revascularización de extremidad índice no planificada por isquemia recurrente de la extremidad[à]	8.4	9.5	0.88 (0.79, 0.99) p=0.028	N/D	N/D	N/D
Hospitalización por una causa coronaria o periférica de naturaleza trombótica[#]	3.5	4.8	0.72 (0.62, 0.85) p <0.0001	1.7	2.9	0.58 (0.44, 0.77)
IM, accidente cerebrovascular isquémico, muerte por cualquier causa, ALI y amputación mayor por etiología vascular	8.2	9.3	0.89 (0.79, 0.99) p=0.029	4.8	6.0	0.80 (0.67, 0.96)
IM, accidente cerebrovascular por cualquier causa, muerte CV, ALI y amputación mayor por etiología vascular	6.9	8.1	0.86 (0.76, 0.96) p=0.010	3.4	4.9	0.70 (0.57, 0.86)
Muertes por cualquier causa	4.0	3.7	1.08 (0.92, 1.27)	2.8	3.1	0.91 (0.72, 1.16)
Eventos de TEV[è]	0.3	0.5	0.61 (0.37, 1.00)	0.2	0.3	0.67 (0.30, 1.49)

Los criterios de valoración de eficiencia en COMPASS EAP se analizaron de acuerdo con los criterios de valoración preespecificados en VOYAGER cuando correspondía.

* XARELTO frente al placebo.

† Valores p bilaterales.

‡ El evento vascular trombótico mayor es la combinación de IM, accidente cerebrovascular isquémico, muerte CV, ALI y amputación mayor por etiología vascular.

XARELTO® (rivaroxaban)

§ En el caso de VOYAGER, el accidente cerebrovascular isquémico incluyó accidente cerebrovascular de etiología incierta o desconocida, mientras que COMPASS solo incluyó el accidente cerebrovascular isquémico.

¶ La muerte CV incluye la muerte por enfermedad coronaria, la muerte por otras causas cardiovasculares, paro cardíaco súbito y la muerte por causas desconocidas.

Eventos adjudicados en VOYAGER y eventos informados por el investigador en COMPASS.

Þ Los resultados secundarios de VOYAGER se probaron secuencialmente.

ß La muerte por enfermedad coronaria incluye la muerte cardíaca súbita, infarto de miocardio y procedimiento de revascularización coronaria.

à La revascularización de extremidad índice no planificada por isquemia recurrente de la extremidad no se capturó en el estudio COMPASS.

è Eventos informados por el investigador en VOYAGER y eventos adjudicados en COMPASS.

ALI = isquemia aguda de extremidades; CHD = enfermedad cardíaca congénita; IC = intervalo de confianza; CV = cardiovascular; IM = infarto de miocardio; TEV = tromboembolia venosa.

14.8 Tratamiento de la tromboembolia venosa y reducción del riesgo de tromboembolia venosa recurrente en pacientes pediátricos

Se evaluó el uso de XARELTO para el tratamiento de la tromboembolia venosa (TEV) y la reducción del riesgo de TEV recurrente en el estudio EINSTEIN Junior Phase 3 [NCT02234843], un estudio multicéntrico, abierto, controlado con activo, aleatorizado en 500 pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años con TEV confirmada. Incluyó a 276 niños de 12 a <18 años, 101 niños de 6 a <12 años, 69 niños de 2 a <6 años y 54 niños de <2 años. Pacientes de <6 meses de edad fueron excluidos de la inscripción si tenían <37 semanas de gestación al nacer, o <10 días de alimentación oral o un peso corporal de <2.6 kg.

La TEV índice se clasificó como TEV relacionada con un catéter venoso central (CVC-TEV), trombosis de venas cerebrales y sinusales (CVST) y todas las demás TEV, incluidas la DVT y la PE (no CVC-TEV).

Los pacientes recibieron tratamiento inicial con dosis terapéuticas de heparina no fraccionada (HNF), heparina de bajo peso molecular (HBPM) o fondaparinux durante al menos 5 días y fueron aleatorizados. 2:1 para recibir dosis ajustadas al peso corporal de XARELTO (exposiciones que coincidan con la dosis diaria de 20 mg en adultos) o un grupo del comparador (HNF, HBPM, fondaparinux o AVK) durante un período de tratamiento del estudio principal de 3 meses (o 1 mes para niños <2 años con CVC-TEV). Se obtuvo una prueba de diagnóstico por imagen al inicio del estudio y al final del tratamiento principal del estudio. Cuando fue clínicamente necesario, el tratamiento se extendió hasta 12 meses en total (o hasta 3 meses en total para los niños <2 años con CVC-TEV).

La Tabla 28 muestra los resultados de eficacia primarios y secundarios.

Tabla 28: Resultados de eficacia en el estudio EINSTEIN Junior - Conjunto de análisis completo

Evento	XARELTO* N=335 n (%) (IC del 95 %)†	Grupo del comparador‡ N=165 n (%) (IC del 95 %)†	XARELTO frente al grupo del comparador - Diferencia de riesgo (IC del 95 %)§	XARELTO frente al grupo del comparador - Cociente de peligro (IC del 95 %)
Resultado de eficacia principal: TEV sintomática recurrente	4 (1.2) (0.4 %, 3.0 %)	5 (3.0) (1.2 %, 6.6 %)	-1.8 % (-6.0 %, 0.6 %)	0.40 (0.11, 1.41)
Resultado de eficacia secundaria: TEV recurrente sintomática o deterioro asintomático en la repetición de imágenes	5 (1.5) (0.6 %, 3.4 %)	6 (3.6) (1.6 %, 7.6 %)	-2.1 % (-6.5 %, 0.6 %)	

* Programa de tratamiento: dosis de XARELTO ajustadas según el peso corporal (exposiciones que coinciden con las de la dosis diaria de 20 mg en adultos); aleatorizado 2:1 (XARELTO: comparador).

† Los intervalos de confianza para la proporción de incidencia se calcularon aplicando el método de Blyth-Still-Casella.

‡ Heparina no fraccionada (UFH), heparina de bajo peso molecular (LMWH), fondaparinux o AVK.

§ Los intervalos de confianza para la diferencia en las proporciones de incidencia se calcularon mediante el método exacto no estratificado de acuerdo con Agresti-Min utilizando la estadística de prueba estandarizada e invirtiendo una prueba de dos caras.

La resolución completa del trombo en imágenes repetidas sin TEV recurrente ocurrió en 128 de 335 niños (38.2 %, IC del 95 % 33.0 %, 43.5 %) en el grupo XARELTO y 43 de 165 niños (26.1 %, IC del 95 % 19.8 %, 33.0 %) en el grupo del comparador. Se produjeron episodios de TEV recurrente sintomático o hemorragias graves en 4 de 335 niños (1.2 %, IC del 95 % 0.4 %, 3.0 %) en el grupo XARELTO y 7 de 165 niños (4.2 %, IC del 95 % 2.0 %, 8.4 %) en el grupo del comparador.

14.9 Tromboprofilaxis en pacientes pediátricos con enfermedad coronaria congénita después del procedimiento de Fontan

En la Fase 3 del estudio UNIVERSE [NCT02846532] se evaluó la eficacia y seguridad de XARELTO para la tromboprofilaxis en pacientes pediátricos con enfermedad cardíaca congénita que se han sometido al procedimiento de Fontan . UNIVERSE fue un estudio de 2 partes, multicéntrico, prospectivo, de etiqueta abierta, diseñado para evaluar las propiedades farmacocinéticas de dosis únicas y múltiples de XARELTO (Parte A), y para evaluar la seguridad y eficacia de XARELTO cuando se lo utilizó para la tromboprofilaxis durante 12 meses en comparación con la aspirina (Parte B) en niños de 2 a 8 años de edad con fisiología de ventrículo único que se sometieron al procedimiento de Fontan. Los pacientes de la Parte B fueron aleatorizados 2:1 para recibir dosis adaptadas al peso corporal de XARELTO (exposiciones para igualar una dosis de 10 mg diarios en adultos) o aspirina (aproximadamente 5 mg/kg). Se excluyó a los pacientes con TFGe <30 ml/min/1.73 m^2.

La mediana de tiempo entre el procedimiento de Fontan y la primera dosis de XARELTO fue de 4 (rango: 2–61) días en la Parte A y 34 (rango: 2–124) días en la Parte B. En comparación, la mediana del tiempo para iniciar el tratamiento con aspirina fue de 24 (rango 2–117) días.

La Tabla 29 muestra los resultados de eficacia primarios.

Tabla 29: Resultados de eficacia en el estudio UNIVERSE - Conjunto de análisis completo

	Parte A*	Parte B†		
Evento	**XARELTO N=12 n (%) (IC del 95 %)‡**	**XARELTO§ N=64 n (%) (IC del 95 %)‡**	**Aspirina§ N=34 n (%) (IC del 95 %) ‡**	**XARELTO frente a la aspirina Diferencia de riesgo: (IC del 95 %)¶**
Resultado de eficacia principal: cualquier evento trombótico	1 (8.3) (0.4 %, 34.9 %)	1 (1.6) (0.1 %, 7.8 %)	3 (8.8) (2.4 %, 22.2 %)	-7.3 % (-21.7 %, 1.1 %)
Accidente cerebro-vascular isquémico	0 (0.0 %, 23.6 %)	0 (0.0 %, 5.6 %)	1 (2.9) 0.2 %, 15.1 %)	-2.9 % (-16.2 %, 2.9 %)
Embolia pulmonar	0 (0.0 %, 23.6 %)	1 (1.6) (0.1 %, 7.8 %)	0 (0.0 %, 9.0 %)	1.6 % (-9.9 %, 8.4 %)
Trombosis venosa	1 (8.3) (0.4 %, 34.9 %)	0 (0.0 %, 5.6 %)	2 (5.9) (1.1 %, 18.8 %)	-5.9 % (-20.6 %, -0.1 %)

* Parte A: brazo único; no aleatorizado.
† Parte B: aleatorizado 2:1 (XARELTO: aspirina).
‡ Los intervalos de confianza para la proporción de incidencia se calcularon aplicando el método de Blyth-Still-Casella.
§ Programa de tratamiento: dosis adaptadas al peso corporal de XARELTO (exposiciones para igualar una dosis de 10 mg diarios en adultos) o aspirina (aproximadamente 5 mg/kg).
¶ Los intervalos de confianza para la diferencia en las proporciones de incidencia se calcularon mediante el método exacto no estratificado de acuerdo con Agresti-Min utilizando la estadística de prueba estandarizada e invirtiendo una prueba de dos caras.

XARELTO® (rivaroxaban)

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Los comprimidos de XARELTO® (rivaroxaban) están disponibles en las concentraciones y presentaciones que se indican a continuación:

- Los comprimidos de 2.5 mg son redondos, de color amarillo claro, recubiertos, tienen un triángulo que apunta hacia abajo sobre un "2.5" marcado en un lado y "Xa" en el otro Los comprimidos se suministran en los envases indicados:
  - NDC 50458-577-60 Frasco con 60 comprimidos
  - NDC 50458-577-18 Frasco con 180 comprimidos
  - NDC 50458-577-10 Envase de blíster con 100 comprimidos (10 tarjetas de blíster con 10 comprimidos cada uno)
- Los comprimidos de 10 mg son redondos, de color rojo claro, biconvexos, recubiertos, tienen un triángulo que apunta hacia abajo sobre un "10" marcado en un lado y "Xa" en el otro. Los comprimidos se suministran en los envases indicados:
  - NDC 50458-580-30 Frasco con 30 comprimidos
  - NDC 50458-580-90 Frasco con 90 comprimidos
  - NDC 50458-580-10 Envase de blíster con 100 comprimidos (10 tarjetas de blíster con 10 comprimidos cada una)
- Los comprimidos de 15 mg son redondos, de color rojo, biconvexos, recubiertos, tienen un triángulo que apunta hacia abajo sobre un "15" marcado en un lado y "Xa" en el otro. Los comprimidos se suministran en los envases indicados:
  - NDC 50458-578-30 Frasco con 30 comprimidos
  - NDC 50458-578-90 Frasco con 90 comprimidos
  - NDC 50458-578-10 Envase de blíster con 100 comprimidos (10 tarjetas de blíster con 10 comprimidos cada una)
- Los comprimidos de 20 mg son triangulares, de color rojo oscuro, recubiertos, tienen un triángulo que apunta hacia abajo sobre un "20" marcado en un lado y "Xa" en el otro. Los comprimidos se suministran en los envases indicados:
  - NDC 50458-579-30 Frasco con 30 comprimidos
  - NDC 50458-579-90 Frasco con 90 comprimidos
  - NDC 50458-579-89 Frasco a granel con 1000 comprimidos
  - NDC 50458-579-10 Envase de blíster con 100 comprimidos (10 tarjetas de blíster con 10 comprimidos cada una)
- Envase inicial para el tratamiento de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar:
  - NDC 50458-584-51 Envase de blíster inicial para 30 días que contiene 51 comprimidos: 42 comprimidos de 15 mg y 9 comprimidos de 20 mg

XARELTO® (rivaroxaban) para suspensión oral está disponible en las concentraciones y presentaciones que se indican a continuación:

NDC 50458-575-01 Se suministra en forma de gránulos de color blanco a blanquecino en un frasco de vidrio ámbar que contiene 155 mg de rivaroxaban envasado con dos jeringas dosificadoras orales. Después de la reconstitución con 150 ml de agua purificada, 1 ml de la suspensión contiene 1 mg de rivaroxaban.

Deseche la suspensión reconstituida después de la fecha "Desechar después de" escrita en el frasco.

Almacenamiento de comprimidos, gránulos y suspensión reconstituida:

Conservar a temperatura ambiente entre 20 °C y 25 °C (68 °F y 77 °F); variaciones permitidas entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada de la USP].

No congele los gránulos ni la suspensión reconstituida.

Mantenga el producto fuera del alcance de los niños.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

En el caso de los comprimidos, aconseje al paciente o su cuidador que lea la etiqueta para pacientes aprobada por la FDA (Guía del medicamento).

En el caso de la suspensión, aconseje al paciente o su cuidador que lea la etiqueta para pacientes aprobada por la FDA (Guía del medicamento e Instrucciones de uso).

Instrucciones de uso para el paciente

- Recomiende a los pacientes que tomen XARELTO únicamente en la forma indicada.
- Recuerde a los pacientes que no interrumpan XARELTO sin antes hablar con su profesional de la salud.

Adultos

- Recomiende a los pacientes con fibrilación auricular que tomen XARELTO una vez al día con la cena.
- Recomiende a los pacientes con DVT o PE que tomen los comprimidos de XARELTO de 15 mg o 20 mg con alimentos, aproximadamente a la misma hora todos los días *[consulte Posología y forma de administración (2.1)]*.
- Aconseje a los pacientes que tienen un riesgo continuo de DVT o PE recurrentes después de al menos 6 meses del tratamiento inicial, que tomen XARELTO 10 mg una vez al día con o sin alimentos *[consulte Posología y forma de administración (2.1)]*.
- Recomiende a los pacientes que no puedan ingerir los comprimidos enteros, que trituren XARELTO y lo combinen con un poco de puré de manzana, seguido por alimentos *[consulte Posología y forma de administración (2.6)]*.
- Para pacientes que requieren un sonda nasogástrica o un sonda de alimentación gástrica, indique al paciente o cuidador que triture el comprimido de XARELTO y lo mezcle con un poco de agua antes de administrarlo a través del sonda *[consulte Posología y forma de administración (2.6)]*.
- Si se olvida una dosis, aconseje al paciente de acuerdo con las instrucciones de la Información completa de prescripción según el horario de su dosis *[consulte Posología y forma de administración (2.5)]*.

Pacientes pediátricos

- El cuidador adulto debe administrar la dosis. Aconseje a los cuidadores que utilicen las jeringas provistas en la caja original.
- Informe al cuidador si la dosis debe tomarse con alimentos o no *[consulte Posología y forma de administración (2.2)]*.
- Informe al cuidador que el comprimido no se debe dividir con el fin de proporcionar una fracción de la dosis de un comprimido *[consulte Posología y forma de administración (2.2)]*.
- Si el niño vomita o escupe la dosis dentro de los 30 minutos después de la toma de la dosis, se debe administrar una nueva dosis. Sin embargo, si el niño vomita más de 30 minutos después de la toma de la dosis, no se debe volver a administrar la dosis y se debe tomar la siguiente dosis según lo programado. Si el niño vomita o escupe la dosis repetidamente, el cuidador debe comunicarse con el médico del niño de *inmediato [consulte Posología y forma de administración (2.2)]*.
- Para los niños que no pueden tragar comprimidos enteros, se debe utilizar la suspensión oral de XARELTO.
- Si se olvida una dosis, aconseje al paciente de acuerdo con las instrucciones de la Información completa de prescripción según el horario de su dosis *[consulte Posología y administración (2.5)]*.

Riesgos de hemorragia

- Recomiende a los pacientes que informen a su médico de cualquier hemorragia o hematoma inusual. Informe a los pacientes que las hemorragias podrían tardar más tiempo que lo habitual en detenerse, y que podrían tener hemorragias o hematomas con mayor facilidad al tomar XARELTO *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*.
- Si los pacientes han tenido una anestesia neuroaxial o una punción espinal y, sobre todo, si están tomando un AINE o inhibidores de plaquetas en forma concomitante, recomiende a los pacientes que estén atentos a signos y síntomas de hematoma espinal o epidural, tales como dolor de espalda, hormigueo, adormecimiento (en especial en las extremidades inferiores), debilidad muscular e incontinencia intestinal o urinaria. En el caso de que se presenten algunos de estos síntomas, recomiende a los pacientes que se comuniquen inmediatamente con su médico *(consulte el Recuadro de advertencia)*.

Procedimientos invasivos o quirúrgicos

Indique a los pacientes que informen a su médico que están tomando XARELTO antes de programar cualquier procedimiento invasivo.

Medicamentos y suplementos naturales concomitantes

Recomiende a los pacientes que informen a sus médicos y odontólogos si están tomando, o piensan tomar, cualquier medicamento recetado o de venta libre, o suplementos herbales, para que sus médicos puedan evaluar las posibles interacciones *[consulte Interacciones farmacológicas (7)]*.

Embarazo y hemorragia relacionada con el embarazo

- Recomiende a las pacientes que informen de inmediato a su médico si se embarazan o piensan embarazarse durante el tratamiento con XARELTO *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)]*.
- Recomiende a las mujeres embarazadas que reciben XARELTO que informen de inmediato a su médico cualquier hemorragia o síntoma de pérdida de sangre *[consulte Advertencias y precauciones (5.7)]*.

XARELTO® (rivaroxaban)

Lactancia

Recomiende a las pacientes que hablen con su médico si están amamantando o piensan amamantar durante el tratamiento anticoagulante *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)]*.

Hombres y mujeres con capacidad reproductiva

Recomiende a las pacientes que puedan embarazarse que hablen con su médico sobre la planificación del embarazo *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)]*.

Fabricado para:
Janssen Pharmaceuticals, Inc.
Titusville, NJ 08560

Con licencia de:
Bayer HealthCare AG
51368 Leverkusen, Alemania

Para obtener información sobre patentes, ingrese a www.janssenpatents.com

© 2011-2021 Janssen Pharmaceutical Companies

GUÍA DEL MEDICAMENTO

XARELTO® (zah-REL-toe) **(rivaroxaban)** **comprimidos**	**XARELTO® (zah-REL-toe)** **(rivaroxaban)** **suspensión oral**

¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de XARELTO?
XARELTO puede provocar efectos secundarios graves, entre los que se incluyen:

- **Mayor riesgo de coágulos de sangre si deja de tomar XARELTO.** Las personas con fibrilación auricular (un latido cardíaco irregular) no causada por un problema de las válvulas cardíacas (no valvular) tienen un mayor riesgo de formación de coágulos sanguíneos en el corazón, los cuales pueden desplazarse hasta el cerebro y causar un accidente cerebrovascular, o a otras partes del cuerpo. XARELTO reduce la probabilidad de que sufra un accidente cerebrovascular, ya que ayuda a evitar que se formen coágulos. Si deja de tomar XARELTO, podría aumentar el riesgo de que se forme un coágulo sanguíneo.
  No deje de tomar XARELTO sin antes hablar con el médico que se lo recetó. Si deja de tomar XARELTO, aumenta su riesgo de un accidente cerebrovascular. Si es necesario que deje de tomar XARELTO, su médico podría recetarle otro medicamento anticoagulante para evitar la formación de coágulos sanguíneos.
- **Mayor riesgo de hemorragia.** XARELTO puede causar hemorragias, las cuales pueden ser graves y causar la muerte. Esto se debe a que XARELTO es un medicamento diluyente de la sangre (anticoagulante) que reduce la formación de coágulos sanguíneos. Durante el tratamiento con XARELTO, es probable que se produzcan hematomas con mayor facilidad y que las hemorragias tarden más en detenerse. Puede tener un mayor riesgo de hemorragia si toma XARELTO y tiene otros problemas médicos determinados.
  Usted podría tener un mayor riesgo de hemorragia si toma XARELTO y otros medicamentos que aumentan el riesgo de hemorragia, como los siguientes:
  - aspirina o productos que contienen aspirina
  - uso a largo plazo (crónico) de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
  - warfarina sódica (Coumadin®, Jantoven®)
  - cualquier medicamento que contenga heparina
  - clopidogrel (Plavix®)
  - inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de la norepinefrina (IRSN)
  - otros medicamentos para prevenir o tratar coágulos sanguíneos

  Informe a su médico si está tomando cualquiera de estos medicamentos. Pregunte al médico o al farmacéutico si no está seguro de si su medicamento es uno de los detallados arriba.

  Llame a su médico u obtenga ayuda médica de inmediato si usted o su hijo presenta cualquiera de los siguientes signos o síntomas de hemorragia:
  - hemorragia inesperada o hemorragia que dure mucho tiempo, por ejemplo:
    - hemorragias nasales frecuentes
    - hemorragia inusual en las encías
    - hemorragia menstrual más abundante que lo normal, o hemorragia vaginal
  - hemorragia grave o que no pueda controlar
  - orina de color rojo, rosado o marrón
  - heces de color rojo brillante o negras (semejantes al alquitrán)
  - tos con sangre o coágulos sanguíneos
  - vómito con sangre o vómito con aspecto de café molido
  - dolores de cabeza, mareos o debilidad
  - dolor, hinchazón o nueva secreción en sitios de heridas
- **Coágulos de sangres espinales o epidurales (hematoma).** Las personas que toman anticoagulantes, como XARELTO, y a las cuales se les inyecta medicamento en la región espinal y epidural, o que son sometidas a una punción espinal, corren el riesgo de formar un coágulo de sangre que podría causarles la pérdida permanente o por mucho tiempo de la capacidad de movimiento (parálisis). Su riesgo de que se forme un coágulo de sangre espinal o epidural es mayor en los siguientes casos:
  - se le coloca un sonda delgado, llamado catéter epidural, en la espalda para administrarle ciertos medicamentos
  - toma medicamentos antiinflamatorios no esteroideos AINE o medicamentos para evitar la coagulación de la sangre
  - tiene antecedentes de punciones epidurales o espinales difíciles o repetidas
  - tiene antecedentes de problemas de columna o se sometió a una cirugía de columna

  Si toma XARELTO y recibe anestesia espinal o si se le realiza una punción espinal, su médico deberá estar atento a la aparición de síntomas de coágulos de sangre espinales o epidurales.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de XARELTO? (continuación)
Informe de inmediato a su médico si experimenta lo siguiente:

- dolor de espalda
- hormigueo
- adormecimiento
- debilidad en los músculos (en especial en las piernas y los pies)
- pérdida de control de los intestinos o la vejiga (incontinencia)

XARELTO no es para pacientes con válvulas cardíacas artificiales.

XARELTO no se debe usar en personas con síndrome antifosfolípido (SAF), especialmente con pruebas de anticuerpos triples positivas.

¿Qué es XARELTO?

XARELTO es un medicamento de venta con receta que se utiliza para:

- reducir el riesgo de accidente cerebrovascular y coágulos sanguíneos en adultos que tienen una enfermedad conocida como fibrilación auricular no causada por un problema de válvulas cardíacas. En la fibrilación auricular, una parte del corazón no late como debe. Esto puede provocar la formación de coágulos sanguíneos, los cuales pueden desplazarse hasta el cerebro y causar un accidente cerebrovascular, o a otras partes del cuerpo.
- tratar los coágulos de sangre en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda o DVT) o en los pulmones (embolia pulmonar o PE).
- reducir el riesgo de que se vuelvan a formar coágulos de sangre en adultos que continúan teniendo riesgo de TVP o EP después de recibir tratamiento para los coágulos de sangre durante al menos 6 meses.
- ayudar a prevenir un coágulo sanguíneo en las piernas y los pulmones en los adultos que han tenido una cirugía de reemplazo de cadera o rodilla.
- ayudar a prevenir los coágulos de sangre en ciertos adultos hospitalizados por una enfermedad aguda y después del alta que corren el riesgo de tener coágulos de sangre debido a la pérdida o disminución de la capacidad para moverse (movilidad) y otros riesgos de tener coágulos de sangre y que no tienen un alto riesgo de hemorragia.

XARELTO se usa con aspirina en dosis bajas para:

- reducir el riesgo de problemas cardíacos graves, ataque cardíaco y accidente cerebrovascular en adultos con enfermedad de las arterias coronarias (una afección en la que se reduce o bloquea el suministro de sangre al corazón).
- reducir el riesgo de una disminución repentina de flujo de sangre a las piernas, amputación mayor, problemas cardíacos graves o accidente cerebrovascular en adultos con enfermedad de las arterias periféricas (una afección en la que se reduce el flujo de sangre a las piernas) e incluye adultos sometidos recientemente a un procedimiento para mejorar el flujo de sangre a las piernas.

XARELTO se utiliza en niños para:

- tratar los coágulos de sangre o reducir el riesgo de que vuelvan a producirse coágulos de sangre en niños desde el nacimiento hasta menos de 18 años, después de recibir al menos 5 días de tratamiento con medicamentos inyectables o intravenosos utilizados para tratar los coágulos de sangre.
- ayudar a prevenir la formación de coágulos de sangre en niños de 2 años en adelante con enfermedades cardíacas congénitas después del procedimiento de Fontan.

XARELTO no se estudió y no se recomienda en niños menores de 6 meses:

- con menos de 37 semanas de gestación al nacer;
- con menos de 10 días de lactancia oral; **o**
- con peso corporal menor a 5.7 libras (2.6 kg).

No tome XARELTO ni administre XARELTO a su hijo si:

- actualmente tiene ciertos tipos de hemorragias anormales. Hable con su médico antes de tomar XARELTO si tiene hemorragias inusuales.
- es alérgico al rivaroxaban o a cualquiera de los componentes de XARELTO. Consulte el final de esta Guía del medicamento para conocer la lista completa de componentes de XARELTO.

Antes de tomar XARELTO, informe a su médico sobre todas sus enfermedades, incluso si usted o su hijo:

- alguna vez ha tenido problemas de hemorragias;
- tiene problemas en el hígado o los riñones;
- tiene síndrome de anticuerpos fosfolípidos (SAF);
- está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si XARELTO podría dañar al bebé por nacer:
  - **Informe de inmediato a su médico** si queda embarazada mientras está tomando XARELTO. Tomar XARELTO durante el embarazo puede aumentar el riesgo de hemorragia en usted o en el feto.
  - Mujeres con capacidad reproductiva: consulte con su médico sobre la planificación del embarazo durante el tratamiento con XARELTO. Hable con su médico sobre el riesgo de hemorragia uterina grave si recibe tratamiento con medicamentos anticoagulantes, incluido XARELTO.
  - Si toma XARELTO durante el embarazo, **informe de inmediato a su médico** si tiene cualquier hemorragia o síntomas de pérdida de sangre. Consulte **"¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de XARELTO?" para conocer los signos y síntomas de hemorragia**.
- está amamantando o tiene previsto hacerlo. XARELTO puede pasar a la leche materna. Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé durante el tratamiento con XARELTO.

Informe a todos sus médicos y odontólogos que usted o su hijo está tomando XARELTO. Ellos deberán hablar con el médico que le recetó XARELTO antes de que usted se someta a cualquier cirugía o procedimiento médico u odontológico.

Informe al médico sobre todos los medicamentos que usa usted o su hijo, incluidos los medicamentos recetados y los de venta libre, las vitaminas y los suplementos naturales.

Algunos de sus otros medicamentos pueden afectar la forma en que funciona XARELTO y causarle efectos secundarios. Ciertos medicamentos pueden aumentar su riesgo de hemorragias. Consulte **"¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de XARELTO?"**

En especial, informe a su médico si usted o su hijo toma:

- ketoconazol
- eritromicina
- fenitoína
- hierba de San Juan
- ritonavir
- carbamazepina
- rifampina

¿Cómo debo tomar XARELTO?

- Tome XARELTO exactamente como se lo recetó el médico.
- **No cambie la dosis ni deje de tomar XARELTO, a menos que su médico se lo indique.** Su médico puede cambiar su dosis si es necesario.
- Su médico decidirá durante cuánto tiempo deberá tomar XARELTO.
- Es posible que deba suspender el uso de XARELTO durante uno o más días antes de cualquier cirugía o procedimiento médico o dental. Su médico le dirá cuándo deberá dejar de tomar XARELTO y cuándo volver a tomar XARELTO después de la cirugía o del procedimiento.
- Si debe dejar de tomar XARELTO por cualquier motivo, hable con el médico que le recetó XARELTO para saber cuándo debe dejar de tomarlo. No deje de tomar XARELTO sin hablar primero con el médico que se lo recetó.
- Si tiene dificultades para tragar el comprimido entero, hable con su médico sobre otras maneras de tomar XARELTO.
- No se quede sin XARELTO. Surta de nuevo su receta de XARELTO antes de que se le acabe. Al salir del hospital después de un reemplazo de cadera o rodilla, asegúrese de tener XARELTO disponible para no omitir dosis.
- Si toma demasiado XARELTO, vaya a la sala de emergencias del hospital más cercano o llame de inmediato a su médico.

Si toma XARELTO para:

- **Fibrilación auricular que no es causada por un problema en las válvulas cardíacas:**
  - Tome XARELTO **1 vez al día con la comida de la noche**.
  - Si omite una dosis de XARELTO, tómela tan pronto lo recuerde ese mismo día. Luego, tome la siguiente dosis a la hora programada.
- **Coágulos de sangre en las venas de las piernas o en los pulmones:**
  - Tome XARELTO **1 o 2 veces al día**, según se lo haya recetado su médico.
  - Para la **dosis de 10 mg**, tome XARELTO **con o sin alimentos**.
  - Para las dosis de **15 mg y 20 mg**, tome XARELTO **con alimentos todos los días a la misma hora**.
  - Si omite una dosis:
    - **Si toma la dosis de 15 mg de XARELTO 2 veces al día (un total de 30 mg de XARELTO en 1 día):** tome XARELTO en cuanto lo recuerde ese mismo día. Podrá tomar 2 dosis al mismo tiempo para compensar la dosis omitida. Luego, tome la siguiente dosis a la hora programada.
    - **Si toma XARELTO 1 vez al día:** tome XARELTO en cuanto lo recuerde ese mismo día. Luego, tome la siguiente dosis a la hora programada.
- **Cirugía de reemplazo de cadera o rodilla:**
  - Tome XARELTO 1 vez al día, con o sin alimentos.
  - Si omite una dosis de XARELTO, tómela tan pronto lo recuerde ese mismo día. Luego, tome la siguiente dosis a la hora programada.
- **Coágulos de sangre en personas hospitalizadas por una enfermedad aguda:**
  - Tome XARELTO 1 vez al día, con o sin alimentos, mientras esté en el hospital y después de que le den el alta según lo prescrito por su médico.
  - Si omite una dosis de XARELTO, tómela tan pronto lo recuerde ese mismo día. Luego, tome la siguiente dosis a la hora programada.
- **Reducir el riesgo de problemas cardíacos graves, ataque cardíaco y accidente cerebrovascular en la enfermedad de las arterias coronarias:**
  - Tome XARELTO 2.5 mg dos veces al día, con o sin alimentos.
  - Si omite una dosis de XARELTO, tome la siguiente dosis a la hora programada.
  - Tome aspirina de 75 a 100 mg una vez al día según las indicaciones de su médico.
- **Reducir el riesgo de una disminución repentina de flujo de sangre a las piernas, amputación mayor, problemas cardíacos graves o accidente cerebrovascular en personas con enfermedad de las arterias periféricas, incluso en personas sometidas recientemente a un procedimiento para mejorar el flujo de sangre a las piernas:**
  - Tome XARELTO 2.5 mg dos veces al día, con o sin alimentos.
  - Si omite una dosis de XARELTO, tome la siguiente dosis a la hora programada.
  - Tome aspirina de 75 a 100 mg 1 vez al día según las indicaciones de su médico.

¿Cómo debo tomar XARELTO? (continuación)

Para los niños que toman XARELTO:

- La dosis de XARELTO depende del peso corporal de su hijo y la calculará el médico de su hijo. El médico de su hijo le dirá si XARELTO se le puede administrar a su hijo con o sin alimentos.
- El cuidador adulto debe administrar la dosis.
- Si su hijo está tomando comprimidos, el comprimido debe tomarse entero y no debe dividirse con el fin de proporcionar una dosis más baja de XARELTO.
- Si su hijo está tomando la suspensión oral, use las jeringas provistas en la caja original. La suspensión será preparada por la farmacia. Consulte las **Instrucciones de uso** que vienen en la caja para saber cómo administrarle correctamente una dosis de XARELTO suspensión oral a su hijo.
- No cambie la suspensión oral por los comprimidos de XARELTO sin antes hablar con su médico.
- Si su hijo vomita o escupe:
  - Inmediatamente después o dentro de los 30 minutos posteriores a la toma de la suspensión oral, administre una nueva dosis completa.
  - Más de 30 minutos después de tomar la suspensión oral, no vuelva a administrar la dosis. Administre la siguiente dosis a la hora programada habitual.
  - Si los vómitos o la regurgitación persisten, comuníquese con el médico de su hijo de inmediato.
- Si su hijo omite una dosis:
  - Si su hijo está tomando XARELTO 1 vez al día, administre la dosis tan pronto como lo recuerde el mismo día. Si esto no es posible, omita esta dosis y administre la siguiente dosis a la hora programada habitual.
  - Si su hijo está tomando XARELTO 2 veces al día, administre la dosis omitida de la mañana tan pronto como lo recuerde. Puede darle la dosis omitida de la mañana junto con la dosis de la noche. No obstante, la dosis salteada por la noche solo se puede tomar esa misma noche.
  - Si su hijo está tomando XARELTO 3 veces al día, saltee la dosis omitida y administre la siguiente dosis a la hora programada regularmente.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de XARELTO?

XARELTO puede provocar efectos secundarios graves:

- Consulte **"¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de XARELTO?"**

El efecto secundario más común de XARELTO en adultos fue hemorragia.

Los efectos secundarios más frecuentes de XARELTO en niños incluyen los siguientes:

- hemorragia
- vómitos
- tos
- inflamación del estómago y los intestinos

Llame al médico para pedir asesoría médica sobre los efectos secundarios. Puede comunicar la aparición de efectos secundarios a la FDA por teléfono al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar XARELTO?

- Almacene los comprimidos de XARELTO a temperatura ambiente entre 20 ºC y 25 ºC (68 ºF y 77 ºF).
- Guarde las jeringas y el frasco en posición vertical en la caja original de la suspensión de XARELTO.
- **No** congele la suspensión de XARELTO.

Mantenga XARELTO y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Deseche la suspensión de XARELTO después de la fecha "Desechar después de" escrita en el frasco.

Información general sobre el uso seguro y efectivo de XARELTO.

En ocasiones, se recetan medicamentos para otros fines que no aparecen en una Guía del medicamento. No utilice XARELTO para una afección para la que no fue recetado. No entregue XARELTO a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Este medicamento puede hacerles daño. Puede solicitar al médico o al farmacéutico información sobre XARELTO redactada para profesionales médicos.

¿Cuáles son los componentes de XARELTO?

Componente activo: rivaroxaban

Componentes inactivos de los comprimidos:

croscarmelosa sódica, hipromelosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y lauril sulfato sódico.

La mezcla exclusiva de recubrimiento para XARELTO comprimidos de 2.5 mg es Opadry® de color amarillo claro y contiene: óxido férrico amarillo, hipromelosa, polietilenglicol 3350 y dióxido de titanio.

La mezcla exclusiva de recubrimiento para XARELTO comprimidos de 10 mg es Opadry® de color rosa y contiene: óxido férrico rojo, hipromelosa, polietilenglicol 3350 y dióxido de titanio.

La mezcla exclusiva de recubrimiento para XARELTO comprimidos de 15 mg es Opadry® de color rojo y contiene: óxido férrico rojo, hipromelosa, polietilenglicol 3350 y dióxido de titanio.

La mezcla exclusiva de recubrimiento para XARELTO comprimidos de 20 mg es Opadry® II de color rojo oscuro y contiene: óxido férrico rojo, polietilenglicol 3350, alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado), talco y dióxido de titanio.

Componentes inactivos de la suspensión oral:

ácido cítrico anhidro, hipromelosa, manitol, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, benzoato sódico, sucralosa, sabor dulce y cremoso y goma xantana.

Fabricado para: Janssen Pharmaceuticals, Inc. Titusville, NJ 08560, licencia de: Bayer HealthCare AG, 51368 Leverkusen, Alemania.
Para obtener información sobre patentes, ingrese a www.janssenpatents.com
© 2011-2021 Janssen Pharmaceutical Companies
Las marcas comerciales pertenecen a sus respectivos propietarios.
Para obtener más información, visite www.XARELTO-US.com o llame al 1-800-526-7736.

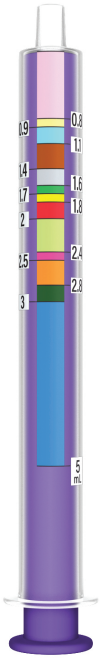
Esta Guía del medicamento fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (U.S. Food and Drug Administration, FDA)

Revisión: 02/2023

Instrucciones de uso XARELTO® (zah-REL-toe) (rivaroxaban)

para suspensión oral

Estas Instrucciones de uso contienen información sobre cómo administrar una dosis de XARELTO suspensión oral.



Lea estas Instrucciones de uso antes de administrar XARELTO y cada vez que reciba un resurtido del medicamento. Es posible que este material contenga información nueva. El presente folleto no reemplaza la conversación con el médico acerca de la enfermedad o el tratamiento de su hijo.

Información importante:

- La suspensión de XARELTO es solo para uso oral.
- Administre XARELTO a su hijo exactamente como se lo recetó el médico. El cuidador adulto debe administrar la dosis. Si tiene preguntas, comuníquese con su médico o farmacéutico para obtener más información sobre cómo administrar una dosis.
- **Utilice únicamente la jeringa dosificadora oral que se proporciona con XARELTO suspensión oral.** Comuníquese con su médico o farmacéutico si la jeringa dosificadora oral falta, se pierde o está dañada.

Información sobre almacenamiento

Almacene XARELTO suspensión oral a temperatura ambiente entre **20 °C y 25 °C** (68 °F y 77 °F).

No congelar.

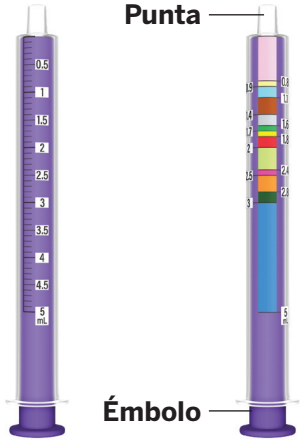
Conserve el frasco en posición vertical con las jeringas de dosificación oral incluidas en la caja original.

Mantenga XARELTO y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Jeringa de dosificación oral de XARELTO:

Lado 1: Dosis en mililitros (ml)

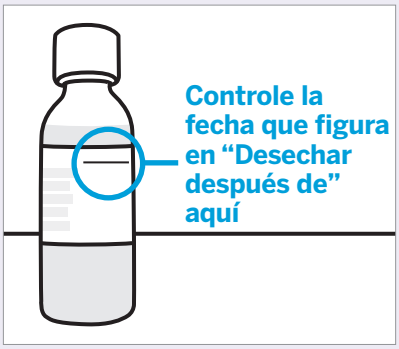
Lado 2: Dosis con banda de color* (ml)



* La banda de color sirve de ayuda para retirar la dosis prescrita.

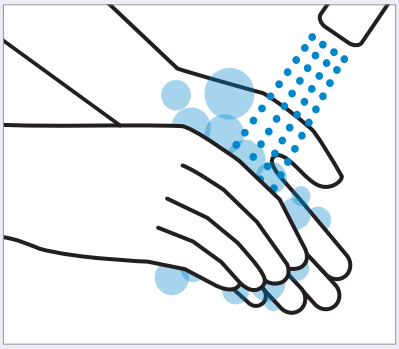
Frasco de XARELTO

Paso 1 Prepárese



Verifique la fecha de "Desechar después de" en el frasco de XARELTO.

Si ha pasado la fecha de "Desechar después de", **no** lo use y llame a su médico o farmacéutico.



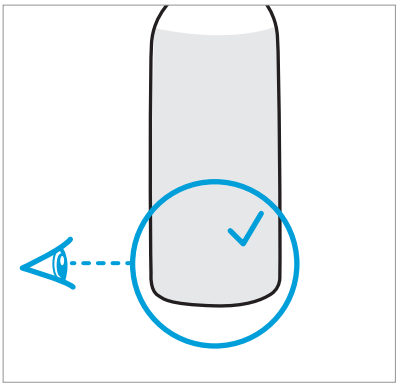
Lávese las manos.

Lávese bien las manos con agua tibia y jabón.

Paso 2 Prepare XARELTO

Agite el frasco lentamente durante 10 segundos antes de cada uso.

No agite el frasco demasiado rápido para evitar la formación de espuma. La formación de espuma puede hacer que se administre la dosis incorrecta.



Revise la suspensión oral de XARELTO.

Si hay grumos o gránulos en el fondo del frasco, agítelo **lentamente** otra vez durante **10 segundos**.

Paso 3 Verifique la dosis prescrita

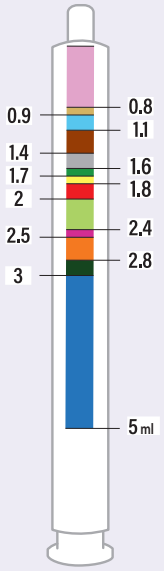
Encuentre su línea de dosis.

Puede usar cualquiera de los lados de la jeringa para establecer su dosis.

Si usa el lado de ml de la jeringa: la parte superior del émbolo debe alinearse con los ml recetados.

Si usa el lado de color de la jeringa: la parte superior del émbolo debe alinearse con la línea de ml recetados en la **parte inferior de la banda de color**.

Utilice únicamente la jeringa dosificadora oral que se proporciona con XARELTO suspensión oral.

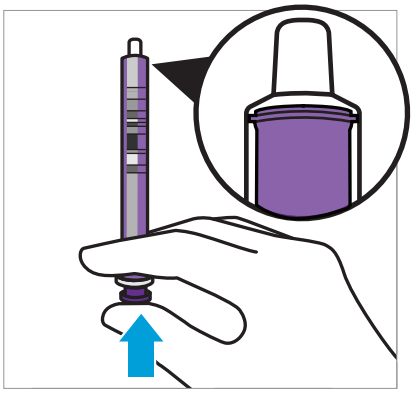


Si su dosis es superior a 5 ml.

Deberá utilizar la misma jeringa más de una vez. Repita los pasos 4 y 5 para completar su dosis. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Dosis	Medida
7.5 ml	5 ml + 2.5 ml
10 ml	5 ml + 5 ml
15 ml	5 ml + 5 ml + 5 ml
20 ml	5 ml + 5 ml + 5 ml + 5 ml

Paso 4 Establezca la dosis prescrita



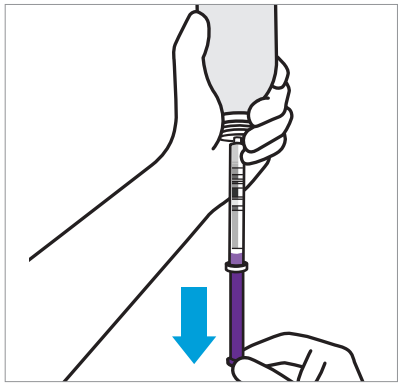
Empuje el émbolo hasta el fondo para eliminar el aire.

Inserte la jeringa dosificadora oral en el adaptador del frasco.

Gire la tapa del frasco.

No retire el adaptador del frasco.

Inserte la punta de la jeringa en el adaptador del frasco.



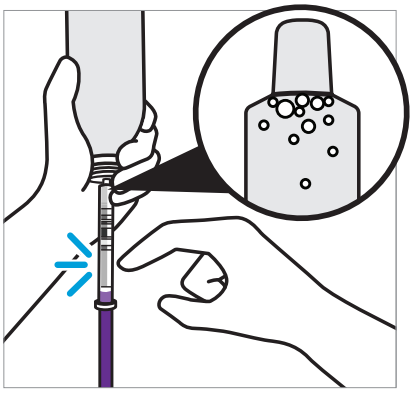
Llene la jeringa de dosificación oral.

Ponga el frasco boca abajo como se muestra.

Tire del émbolo para llenar la jeringa de dosificación oral **un poco más allá de la línea de dosis prescrita** para eliminar las burbujas de aire.

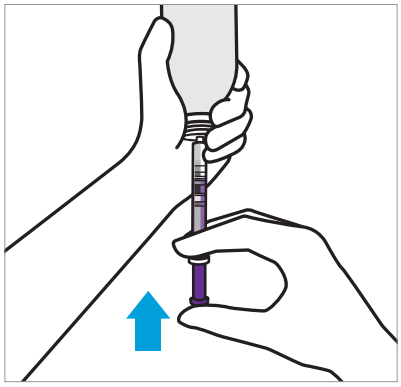
⚠ ATENCIÓN:
Asegúrese de tener suficiente medicamento para una dosis completa.
No tome una dosis parcial.

Paso 4 Establezca la dosis prescrita (continuación)



Golpee suavemente la jeringa para que las burbujas de aire se muevan hacia la parte superior.

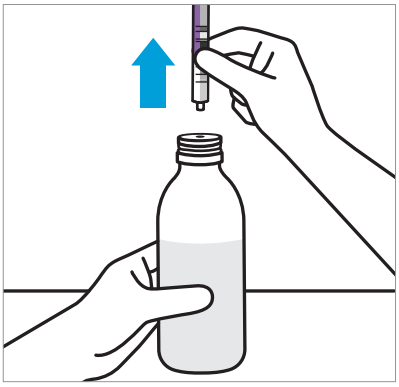
Esto ayuda a establecer la dosis correcta.



Ajuste a su dosis recetada.

Si usa el lado de ml de la jeringa:
Empuje el émbolo para alinearlo con la línea de dosis prescrita.

Si usa el lado de color de la jeringa:
Empuje el émbolo para alinearlo con la línea de ml recetados en la **parte inferior de la banda de color**.

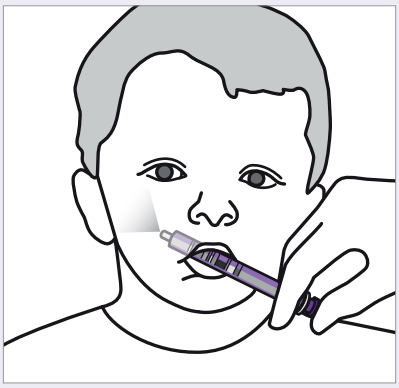


Retire la jeringa de dosificación oral.

Coloque el frasco sobre una superficie plana.

Retire la jeringa de dosificación oral del frasco.

Paso 5 Administre la dosis



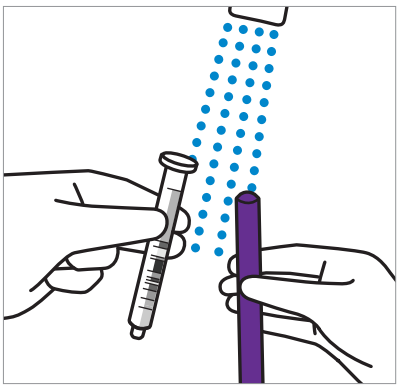
Administre la dosis.

Coloque con cuidado la jeringa dosificadora oral en la boca del niño con **la punta de la jeringa apuntando hacia la mejilla y presione lentamente el émbolo**. Esto permite que el niño trague de forma natural.

Asegúrese de que el niño ingiera la dosis completa. Si su hijo vomita o escupe el medicamento repetidamente, comuníquese con el médico de su hijo de inmediato.

Si su dosis es **superior a 5 ml,**, deberá utilizar la misma jeringa más de una vez. Repita los pasos 4 y 5 para completar su dosis.

Paso 6 Enjuague y almacene



Cierre el frasco de XARELTO y enjuague la jeringa dosificadora oral.

Enjuague la jeringa dosificadora oral con agua del grifo y déjela secar al aire.

No coloque la jeringa dosificadora oral en el lavavajillas.

Cómo desechar el frasco y la jeringa de XARELTO

- Tire la botella de XARELTO a la basura de su casa.
- Deseche todas las jeringas dosificadoras orales usadas al abrir un nuevo frasco de XARELTO.
- **No vierta la suspensión XARELTO por el desagüe** (por ejemplo: el lavabo, el inodoro, la ducha o la bañera).
- **No** recicle el frasco.

Fabricado para:
Janssen Pharmaceuticals, Inc.
Titusville, NJ 08560, USA

Con licencia de:
Bayer HealthCare AG
51368 Leverkusen, Alemania

Para información de patentes
www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson and its affiliates 2021, 2024

Xarelto es una marca registrada de Bayer Aktiengesellschaft.

Estas Instrucciones de uso han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (U.S. Food and Drug Administration, FDA).

Publicado: 11/2024

cp-175543v8