



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-139001321-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2023-139001321-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada XARELTO 2,5 mg / RIVAROXABÁN, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Concentración: RIVAROXABÁN 2,5 mg; aprobada por Certificado N° 54.896.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BAYER S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada XARELTO 2,5 mg / RIVAROXABÁN, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Concentración: RIVAROXABÁN 2,5 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en el documento IF-2024-05487760-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2024-05487175-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2024-05487524-APN-DERM#ANMAT.

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

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-139001321-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María  
Date: 2024.01.23 10:16:22 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.23 10:16:24 -03:00

## PROYECTO DE PROSPECTO

**Xarelto® 2,5 mg**

**Rivaroxabán 2,5 mg**

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Alemana

### COMPOSICIÓN

#### XARELTO® 2,5 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio activo: Rivaroxabán 2,5 mg.

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

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

**Grupo farmacoterapéutico:** Agentes antitrombóticos, inhibidores Directos del factor Xa

**Código ATC:** B01AF01

### INDICACIONES

XARELTO® / Rivaroxabán administrado en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) solo, o con AAS más clopidogrel o ticlopidina, está indicado en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardíacos elevados (ver secciones “Contraindicaciones”, “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y “Propiedades farmacodinámicas”).

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

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### Propiedades farmacodinámicas

##### Mecanismo de acción

Rivaroxabán es un inhibidor directo del factor directo Xa altamente selectivo, con biodisponibilidad oral. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de coagulación de sangre, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos. Rivaroxabán no inhibe la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos sobre las plaquetas.

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

AR-UY

Xarelto 2,5 – CCDS 18

Página 1 de 47

Página 1 de 47

Página 1 de 46

### **Efectos farmacodinámicos**

En los seres humanos se ha observado una inhibición de la actividad del factor Xa dosis-dependiente. Rivaroxabán modifica el tiempo de protrombina (TP) de forma dosis-dependiente con una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas (el valor de r es igual a 0,98) si se emplea Neoplastin para el análisis. Otros reactivos proporcionarían unos resultados diferentes. La lectura del TP debe hacerse en segundos, porque el INR sólo se ha calibrado y validado en el caso de los cumarínicos y no puede utilizarse con ningún otro anticoagulante.

En un estudio de farmacología clínica en la reversión de la acción farmacodinámica de rivaroxabán en adultos sanos (n = 22), se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 UI/kg) de dos tipos diferentes de CCP, un CCP de 3 factores (Factores II, IX y X) y un CCP de 4 factores (Factores II, VII, IX y X). El CCP de 3 factores redujo los valores medios del TP (Neoplastin) en aproximadamente 1,0 segundo a los 30 minutos, en comparación con reducciones de, aproximadamente, 3,5 segundos observadas con el CCP de 4 factores. En cambio, el CCP de 3 factores tuvo un efecto global mayor y más rápido en la reversión de los cambios en la generación de trombina endógena que el CCP de 4 factores (ver sección "Sobredosis").

El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) y el HepTest también están prolongados de forma dosis-dependiente; sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico de rivaroxabán. No es necesario monitorizar los parámetros de coagulación durante el tratamiento con rivaroxabán en la práctica clínica. Sin embargo, si está indicado clínicamente, se pueden medir los niveles de rivaroxabán mediante ensayos cuantitativos calibrados para la actividad anti-factor Xa (ver sección "Propiedades farmacocinéticas").

### **Eficacia y seguridad clínica**

#### SCA

El programa clínico de rivaroxabán fue diseñado para demostrar la eficacia en la prevención de muerte de origen cardiovascular (CV), infarto de miocardio (IM) o ictus en pacientes con un SCA reciente (infarto de miocardio con elevación del segmento ST [IAMCEST], infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [IAMSEST] o angina inestable [AI]). En el estudio pivotal doble ciego ATLAS ACS 2 TIMI 51, 15.526 pacientes fueron asignados aleatoriamente de forma 1:1:1 a uno de los tres grupos de tratamiento: rivaroxabán 2,5 mg por vía oral dos veces al día, 5 mg por vía oral dos veces al día, o placebo dos veces al día, co-administrados con AAS solo o con AAS más una tienopiridina (clopidogrel o ticlopidina). Los pacientes con SCA de menos de 55 años debían tener diabetes mellitus o haber padecido un IM previo. El valor de la mediana del tiempo de tratamiento fue de 13 meses y la duración total del tratamiento fue de casi 3 años. El 93,2% de los pacientes recibieron tratamiento con AAS de forma concomitante más tratamiento con una tienopiridina y el 6,8% sólo AAS. Entre los pacientes que recibieron doble terapia antiplaquetaria, el 98,8% recibieron clopidogrel, un 0,9% ticlopidina y el 0,3% restante prasugrel. Los pacientes recibieron la primera dosis de rivaroxabán en un mínimo de 24 horas y hasta 7 días (media de 4,7 días) tras ser admitidos en el hospital, pero inmediatamente tras la estabilización del SCA, incluyendo los procedimientos de revascularización y una vez concluido el tratamiento anticoagulante por vía parenteral.

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

Tanto la pauta posológica de 2,5 mg dos veces al día como la de 5 mg dos veces al día de rivaroxabán fueron eficaces en la reducción adicional de la incidencia de eventos CV sobre el tratamiento antiagregante estándar de base. La pauta posológica de 2,5 mg dos veces al día redujo la mortalidad, y hay evidencia de que con la dosis más baja hubo menor riesgo de hemorragia, por lo que, rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día, administrado conjuntamente con ácido acetilsalicílico (AAS) solo o con AAS más clopidogrel o ticlopidina se recomienda para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un SCA con elevación de los biomarcadores cardíacos.

En comparación con placebo, rivaroxabán redujo significativamente la variable primaria compuesta de muerte de origen cardiovascular, IM o ictus. El beneficio fue debido a la reducción de la muerte de origen CV e IM y se observó inmediatamente con un efecto de tratamiento constante durante todo el periodo de tratamiento (ver Tabla 1 y Figura 1). También la primera variable secundaria (muerte por cualquier causa, IM o ictus) se redujo significativamente. . Un análisis retrospectivo adicional mostró una reducción nominalmente significativa en las tasas de incidencia de la trombosis del stent en comparación con placebo (ver la Tabla 1). Las tasas de incidencia para la variable primaria de seguridad (eventos de hemorragia mayor TIMI no relacionados con CABG (injerto de derivación de arteria coronaria)) fueron superiores en los pacientes tratados con rivaroxabán en comparación con las de los pacientes que recibieron placebo (ver Tabla 3). Sin embargo, las tasas de incidencia estuvieron equilibradas entre rivaroxabán y placebo para los componentes de los eventos hemorrágicos fatales, la hipotensión que requiere tratamiento con agentes inotrópicos por vía intravenosa y la intervención quirúrgica para la hemorragia en curso.

En la Tabla 2 se muestran los resultados de eficacia en pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP). Los resultados de seguridad de este subgrupo de pacientes sometidos a ICP fueron comparables a los resultados generales de seguridad.

Los pacientes con biomarcadores elevados (troponina o CK-MB) sin antecedente previo de ictus/AIT constituyeron el 80% de la población de estudio. Los resultados en esta población de pacientes también coincidieron con los resultados generales de eficacia y seguridad.

**Tabla 1. Resultados de eficacia del estudio de fase III ATLAS ACS 2TIMI 51**

Población del estudio	Pacientes con síndrome coronario agudo reciente <sup>a)</sup>	
	Rivaroxabán 2,5 mg, dos veces al día, N=5.114 n (%) Cociente de riesgos (Hazard Ratio (HR)) (95% IC) Valor de P <sup>b)</sup>	Placebo N=.5113 n (%)
Muerte de origen cardiovascular, IM o ictus	313 (6,1%) 0,84 (0,72, 0,97) p=0,020*	376 (7,4%)
Muerte por todas las causas, IM o ictus	320 (6,3%) 0,83 (0,72, 0,97) p=0,016*	386 (7,5%)

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

Población del estudio	Pacientes con síndrome coronario agudo reciente <sup>a)</sup>	
	Rivaroxabán 2,5 mg, dos veces al día, N=5.114 n (%) Cociente de riesgos (Hazard Ratio (HR)) (95% IC) Valor de P <sup>b)</sup>	Placebo N=5.113 n (%)
Muerte de origen cardiovascular	94 (1,8%) 0,66 (0,51, 0,86) p=0,002**	143 (2,8%)
Muerte por todas las causas	103 (2,0%) 0,68 (0,53, 0,87) p=0,002**	153 (3,0%)
IM	205 (4,0%) 0,90 (0,75, 1,09) p=0,270	229 (4,5%)
Ictus	46 (0,9%) 1,13 (0,74, 1,73) p=0,562	41 (0,8%)
Trombosis del stent	61 (1,2%) 0,70 (0,51, 0,97) p=0,033 **	87 (1,7%)

a) análisis por intención de tratar modificado (para trombosis del stent)

b) vs. placebo; valor de p Log-Rank

\* estadísticamente superior

\*\* nominalmente significativo

**Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio de fase III ATLAS ACS 2 TIMI 51 en pacientes sometidos a ICP**

Población del estudio	Pacientes con síndrome coronario agudo reciente sometidos a ICP <sup>a)</sup>	
	Rivaroxabán 2,5 mg, dos veces al día, N=3.114 n (%) HR (95% IC) valor de p <sup>b)</sup>	Placebo N=3.096 n (%)
Muerte de origen cardiovascular, IM o ictus	153 (4,9%) 0,94 (0,75, 1,17) p = 0,572	165 (5,3%)
Muerte de origen cardiovascular	24 (0,8%) 0,54 (0,33, 0,89) p = 0,013**	45 (1,5%)
Muerte por todas las causas	31 (1,0%) 0,64 (0,41, 1,01) p = 0,053	49 (1,6%)
IM	115 (3,7%) 1,03 (0,79, 1,33) p = 0,829	113 (3,6%)
Ictus	27 (0,9%) 1,30 (0,74, 2,31) p = 0,360	21 (0,7%)
Trombosis del stent	47 (1,5%) 0,66 (0,46, 0,95) p = 0,026**	71 (2,3%)

a) análisis por intención de tratar (para trombosis del stent)

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

b) vs. placebo; valor de p Log-Rank

\*\* nominalmente significativo

**Tabla 3. Resultados de seguridad del estudio de fase III ATLAS ACS 2 TIMI 51**

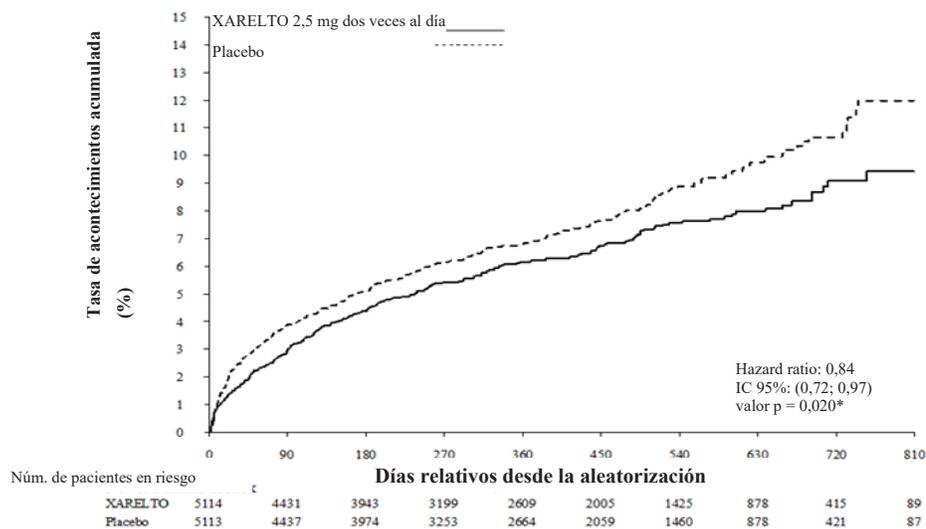
Población del estudio	Pacientes con síndrome coronario agudo reciente <sup>a)</sup>	
	Rivaroxabán 2,5 mg, dos veces al día, N=5.115 n (%) HR (95% IC) Valor de P <sup>b)</sup>	Placebo N=5.125 n (%)
Hemorragia mayor TIMI no-CABG	65 (1,3%) 3,46 (2,08, 5,77) p =< 0,001*	19 (0,4%)
Hemorragia fatal	6 (0,1%) 0,67 (0,24, 1,87) p = 0,450	9 (0,2%)
Hemorragia intracraneal sintomática	14 (0,3%) 2,83 (1,02, 7,86) p = 0,037	5 (0,1%)
Hipotensión que requiere tratamiento con agentes inotrópicos por vía intravenosa	3 (0,1%)	3 (0,1%)
Intervención quirúrgica del sangrado en curso	7 (0,1%)	9 (0,2%)
Transfusión de 4 o más unidades de sangre durante un período de 48 horas	19 (0,4%)	6 (0,1%)

a) población de seguridad, con tratamiento

b) vs. Placebo; valor de p Log-Rank

\* Estadísticamente significativo

**Figura 1. Tiempo hasta la aparición de la primera variable de eficacia primaria (muerte de origen cardiovascular, IM o ictus)**



IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

### EAC/EAP

El estudio de fase III COMPASS (27.395 pacientes, 78,0% hombres, 22,0% mujeres) demostró la eficacia y la seguridad de rivaroxabán en la prevención de la variable combinada de muerte CV, IM e ictus en pacientes con EAC o EAP sintomática con un alto riesgo de eventos isquémicos. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante una mediana de 23 meses y un máximo de 3,9 años.

Se asignó aleatoriamente a sujetos sin una necesidad continua de tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones para recibir pantoprazol o placebo. A continuación, todos los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1:1 para recibir rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día/AAS 100 mg una vez al día, rivaroxabán 5 mg dos veces al día o AAS 100 mg una vez al día solo, así como sus correspondientes placebos.

Los pacientes con EAC presentaban EAC multivaso y/o IM previo. Los pacientes menores de 65 años tenían que presentar aterosclerosis con afectación de al menos dos lechos vasculares o al menos dos factores de riesgo cardiovasculares adicionales.

Los pacientes con EAP se habían sometido a intervenciones previas tales como cirugía de derivación o angioplastia transluminal percutánea o amputación de una extremidad o de un pie por arteriopatía o claudicación intermitente con un índice de presión arterial tobillo/brazo < 0,90 y/o estenosis arterial periférica significativa o revascularización carotídea previa o estenosis carotídea asintomática  $\geq 50\%$ .

Los criterios de exclusión incluían la necesidad de tratamiento antiagregante plaquetario doble u otro tratamiento antiagregante plaquetario distinto del AAS o tratamiento anticoagulante oral, así como los pacientes con un riesgo alto de hemorragia, o insuficiencia cardíaca con una fracción de eyección < 30% o de clase III o IV según la clasificación de la New York Heart Association, o un ictus isquémico no lacunar en el mes anterior o antecedentes de ictus hemorrágico o lacunar. Rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día en combinación con AAS 100 mg una vez al día fue superior a AAS 100 mg en la reducción de la variable principal combinada de muerte CV, IM e ictus (ver Tabla 4 y Figura 2).

Se observó un aumento significativo de la variable principal de seguridad (eventos hemorrágicos mayores conforme a los criterios modificados de la ISTH) en los pacientes tratados con rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día en combinación con AAS 100 mg una vez al día en comparación con los pacientes que recibieron AAS 100 mg (ver Tabla 5).

Para la variable principal de eficacia, el beneficio observado de rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día más AAS 100 mg una vez al día en comparación con AAS 100 mg una vez al día correspondió a un HR=0,89 (IC 95%: 0,7 – 1,1) en los pacientes  $\geq 75$  años (incidencia: 6,3% frente a 7,0%) y a un HR = 0,70 (IC 95%: 0,6 – 0,8) en los pacientes menores de 75 años (3,6% frente a 5,0%). Para la hemorragia mayor conforme a los criterios modificados de la ISTH, el aumento del riesgo observado correspondió a un HR=2,12 (IC 95%: 1,5 – 3,0) en los pacientes  $\geq 75$  años (5,2% frente a 2,5%) y a un HR = 1,53 (IC 95%: 1,2 – 1,9) en los pacientes menores de 75 años (2,6% frente a 1,7%).

El uso de pantoprazol 40 mg una vez al día, además de la medicación antitrombótica del estudio, en pacientes sin necesidad clínica de un inhibidor de la bomba de protones no mostró ningún

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

beneficio en la prevención de eventos del tracto gastrointestinal superior (es decir, combinación de hemorragia del tracto gastrointestinal superior, ulceración del tracto gastrointestinal superior u obstrucción o perforación del tracto gastrointestinal superior); la tasa de incidencia de eventos del tracto gastrointestinal superior fue de 0,39/100 pacientes-año en el grupo de pantoprazol 40 mg una vez al día y de 0,44/100 pacientes-año en el grupo de placebo una vez al día.

**Tabla 4. Resultados de eficacia del estudio fase III COMPASS**

Población del estudio	Pacientes con EAC o EAP <sup>a)</sup>					
	Rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día en combinación con AAS 100 mg una vez al día N=9.152		AAS 100 mg una vez al día N=9.126		HR (IC 95%)	Valor de p <sup>b)</sup>
	Pacientes con acontecimientos	KM %	Pacientes con acontecimientos	KM %		
Ictus, IM o muerte de origen CV	379 (4,1%)	5,20%	496 (5,4%)	7,17%	0,76 (0,66; 0,86)	p=0,00004*
- Ictus	83 (0,9%)	1,17%	142 (1,6%)	2,23%	0,58 (0,44; 0,76)	p=0,00006
- IM	178 (1,9%)	2,46%	205 (2,2%)	2,94%	0,86 (0,70; 1,05)	p=0,14458
- Muerte de origen CV	160 (1,7%)	2,19%	203 (2,2)	2,88%	0,78 (0,64; 0,96)	p=0,02053
Muerte por todas las causas	313 (3,4%)	4,50%	378 (4,1%)	5,57%	0,82 (0,71; 0,96)	
Isquemia aguda de las extremidades	22 (0,2%)	0,27%	40 (0,4%)	0,60%	0,55 (0,32;0,92)	

a) análisis por intención de tratar, análisis principal

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

\* La reducción de la variable primaria de eficacia fue estadísticamente superior.

IC: Intervalo de confianza; KM %: estimaciones de Kaplan-Meier del riesgo de incidencia

acumulado calculado a los 900 días; CV: cardiovascular; IM: infarto de miocardio.

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

**Tabla 5. Resultados de seguridad del estudio de fase III COMPASS**

Población del estudio	Pacientes con EAC/EAP <sup>a)</sup>		
	Rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día en combinación con AAS 100 mg una vez al día, N = 9.152 n (riesgo acum. %)	AAS 100 mg una vez al día N = 9.126 n (riesgo acum. %)	Hazard Ratio (IC 95%) Valor de p <sup>b)</sup>
Hemorragia mayor conforme a los criterios modificados de la ISTH	288 (3,9%)	170 (2,5%)	1,70 (1,40; 2,05) p<0,00001
- Evento hemorrágico mortal	15 (0,2%)	10 (0,2%)	1,49 (0,67; 3,33) p=0,32164
- Hemorragia sintomática en órgano crítico (no mortal)	63 (0,9%)	49 (0,7%)	1,28 (0,88; 1,86) p=0,19679
- Hemorragia en el sitio quirúrgico que requiere reintervención (no mortal, no en órgano crítico)	10 (0,1%)	8 (0,1%)	1,24 (0,49; 3,14) p=0,65119
- Hemorragia que precisa hospitalización (no mortal, no en órgano crítico, no requiere reintervención)	208 (2,9%)	109 (1,6%)	1,91 (1,51; 2,41) p<0,00001
• Con estancia nocturna	172 (2,3%)	90 (1,3%)	1,91 (1,48; 2,46) p<0,00001
• Sin estancia nocturna	36 (0,5%)	21 (0,3%)	1,70 (0,99; 2,92) p=0,04983
Hemorragia gastrointestinal mayor	140 (2,0%)	65 (1,1%)	2,15 (1,60; 2,89) p<0,00001

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

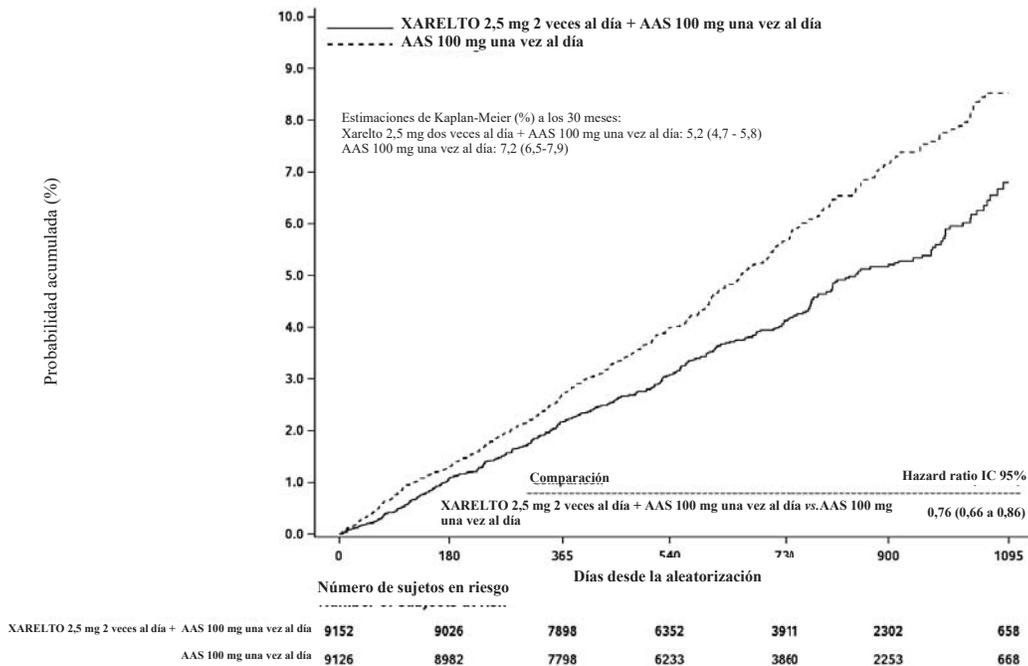
Hemorragia intracraneal mayor	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67; 2,00) p=0,59858
-------------------------------	-----------	-----------	--------------------------------

a) análisis por intención de tratar, análisis principales

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

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

**Figura 2. Tiempo transcurrido hasta la primera incidencia de la variable principal de eficacia (ictus, infarto de miocardio, muerte cardiovascular) en el estudio COMPASS**



IC: intervalo de confianza

### Pacientes sometidos a un procedimiento reciente de revascularización de extremidad inferior debido a una EAP sintomática

En el ensayo pivotal doble ciego de fase III VOYAGER PAD, 6.564 pacientes sometidos con éxito a un procedimiento reciente de revascularización de extremidad inferior (quirúrgico o endovascular, incluyendo los procedimientos híbridos) debido a una EAP sintomática fueron asignados aleatoriamente, en una relación 1:1, a uno de estos dos grupos de tratamiento antitrombótico: rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día en combinación con AAS 100 mg una vez al día o AAS 100 mg una vez al día. Se permitió a los pacientes recibir adicionalmente una dosis estándar de clopidogrel una vez al día durante un máximo de 6 meses. El objetivo del estudio era demostrar la eficacia y seguridad de rivaroxabán más AAS para la prevención del infarto de miocardio, el ictus isquémico, la muerte CV, la isquemia aguda de las extremidades o la amputación mayor de etiología vascular en pacientes sometidos con éxito a procedimientos recientes de revascularización de extremidad inferior debido a una EAP sintomática. Se

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

incluyeron pacientes de edad  $\geq 50$  años con EAP aterosclerótica sintomática documentada de moderada a grave en las extremidades inferiores, evidenciada por todo lo siguiente: desde el punto de vista clínico (es decir, limitaciones funcionales), desde el punto de vista anatómico (es decir, pruebas de imagen de EAP distal a la arteria ilíaca externa) y desde el punto de vista hemodinámico (índice tobillo brazo [ABI]  $\leq 0,80$  o índice dedo del pie brazo [TBI]  $\leq 0,60$  para los pacientes sin antecedentes de revascularización de extremidades o ABI  $\leq 0,85$  o TBI  $\leq 0,65$  para los pacientes con antecedentes de revascularización de extremidades). Se excluyeron los pacientes que necesitaban tratamiento antiplaquetario doble durante más de 6 meses o cualquier tratamiento antiplaquetario adicional distinto del AAS y el clopidogrel o un tratamiento anticoagulante oral, así como los pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal, ictus o AIT o los pacientes con una TFGe  $< 15$  ml/min.

La duración media del seguimiento fue de 24 meses y el periodo de seguimiento máximo fue de 4,1 años. La edad media de los pacientes inscritos fue de 67 años y el 17% de la población de pacientes tenía más de 75 años. La mediana del tiempo transcurrido desde el procedimiento de revascularización de referencia hasta el inicio del tratamiento del estudio fue de 5 días en la población general (6 días después de la revascularización quirúrgica y 4 días después de la revascularización endovascular, incluyendo los procedimientos híbridos). En general, el 53,0% de los pacientes recibió un tratamiento de base a corto plazo con clopidogrel, con una mediana de duración de 31 días. Según el protocolo del estudio, el tratamiento podía iniciarse lo antes posible, pero no más tarde de 10 días después de un procedimiento de revascularización satisfactorio según los requisitos y una vez asegurada la hemostasia.

Rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día en combinación con AAS 100 mg una vez al día fue superior en la reducción de la variable primaria compuesta de infarto de miocardio, ictus isquémico, muerte CV, isquemia aguda de las extremidades y amputación mayor de etiología vascular en comparación con el AAS solo (ver Tabla 6). La variable primaria de seguridad de eventos de hemorragia mayor TIMI aumentó en los pacientes tratados con rivaroxabán y AAS, sin que aumentaran las hemorragias mortales o intracraneales (ver Tabla 7).

Las variables secundarias de eficacia se probaron en un orden jerárquico preespecificado (ver Tabla 6).

**Tabla 6. Resultados de eficacia del estudio de fase III VOYAGER PAD**

<b>Población del estudio</b>	<b>Pacientes sometidos a procedimientos recientes de revascularización de extremidad inferior debido a una EAP sintomática <sup>a)</sup></b>		
<b>Pauta de tratamiento</b>	<b>Rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día combinado con AAS 100 mg una vez al día N=3.286 n (riesgo acum. %) <sup>c)</sup></b>	<b>AAS 100 mg una vez al día N=3.278 n (riesgo acum. %) <sup>c)</sup></b>	<b>Hazard Ratio (IC 95%) <sup>d)</sup></b>

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

<b>Variable primaria de eficacia <sup>b)</sup></b>	<b>508 (15,5%)</b>	<b>584 (17,8%)</b>	<b>0,85 (0,76;0,96) P = 0,0043 <sup>e)</sup> *</b>
- IM	131 (4,0%)	148 (4,5%)	0,88 (0,70;1,12)
- Ictus isquémico	71 (2,2%)	82 (2,5%)	0,87 (0,63;1,19)
- Muerte CV	199 (6,1%)	174 (5,3%)	1,14 (0,93;1,40)
- Isquemia aguda de las extremidades <sup>f)</sup>	155 (4,7%)	227 (6,9%)	0,67 (0,55;0,82)
- Amputación mayor de etiología vascular	103 (3,1%)	115 (3,5%)	0,89 (0,68;1,16)
<b>Variable secundaria de eficacia</b>			
Revascularización no planificada de la extremidad de referencia por isquemia recurrente de la extremidad	584 (17,8%)	655 (20,0%)	0,88 (0,79;0,99) P = 0,0140 <sup>e)</sup> *
Hospitalización por una causa coronaria o periférica (cualquiera de las extremidades inferiores) de naturaleza trombótica	262 (8,0%)	356 (10,9%)	0,72 (0,62;0,85) p < 0,0001 <sup>e)</sup> *
Muerte por todas las causas	321 (9,8%)	297 (9,1%)	1,08 (0,92;1,27)
Eventos de TEV	25 (0,8%)	41 (1,3%)	0,61 (0,37;1,00)

a) análisis por intención de tratar, análisis principales; validado por el CVCI

b) compuesta de IM, ictus isquémico, muerte CV (muerte CV y causa de muerte desconocida), IAE y amputación mayor de etiología vascular

c) solo se tiene en cuenta la primera aparición del evento de la variable analizada dentro del ámbito de los datos de un paciente

d) el HR (IC 95%) se basa en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado por tipo de procedimiento y uso de clopidogrel con el tratamiento como única covariable

e) el valor de p unilateral se basa en la prueba Log Rank estratificada por tipo de procedimiento y uso de clopidogrel con el tratamiento como factor

f) la isquemia aguda de las extremidades se define como un empeoramiento súbito y significativo de la perfusión de las extremidades, ya sea con un nuevo déficit de pulso o que requiera una intervención terapéutica (es decir, trombólisis o trombectomía, o revascularización urgente), y que dé lugar a hospitalización

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

IAE: isquemia aguda de las extremidades; IC: intervalo de confianza; IM: infarto de miocardio;

CV: cardiovascular; CVCI: Comité de validación clínica independiente

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

**Tabla 7. Resultados de seguridad del estudio de fase III VOYAGER PAD**

Población del estudio	Pacientes sometidos a procedimientos recientes de revascularización de extremidad inferior debido a una EAP sintomática <sup>a)</sup>		
Pauta de tratamiento	Rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día combinado con AAS 100 mg una vez al día N=3.256 n (riesgo acum. %) <sup>b)</sup>	AAS 100 mg una vez al día N=3.248 n (riesgo acum. %) <sup>b)</sup>	Hazard Ratio (IC 95%) <sup>c)</sup>  Valor de p <sup>d)</sup>
Hemorragia mayor TIMI (CABG / no-CABG)	62 (1,9%)	44 (1,4%)	1,43 (0,97;2,10) p = 0,0695
- Hemorragia mortal	6 (0,2%)	6 (0,2%)	1,02 (0,33;3,15)
- Hemorragia intracraneal	13 (0,4%)	17 (0,5%)	0,78 (0,38;1,61)
- Hemorragia manifiesta asociada a una disminución de la Hb $\geq$ 5g/dl / Hct $\geq$ 15%	46 (1,4%)	24 (0,7%)	1,94 (1,18;3,17)
Hemorragia mayor según la ISTH	140 (4,3%)	100 (3,1%)	1,42 (1,10;1,84) p = 0,0068
- Hemorragia mortal	6 (0,2%)	8 (0,2%)	0,76 (0,26;2,19)
- Hemorragia de órgano crítico no mortal	29 (0,9%)	26 (0,8%)	1,14 (0,67;1,93)
Hemorragia no mayor clínicamente relevante según la ISTH	246 (7,6%)	139 (4,3%)	1,81 (1,47;2,23)

a) conjunto de análisis de seguridad (todos los pacientes aleatorizados con al menos una dosis del medicamento en estudio), CVCI: Comité de validación clínica independiente

b) n = número de pacientes con eventos, N = número de pacientes en riesgo, % =  $100 * n/N$ , n/100p años = relación entre el número de pacientes y los eventos incidentes / el tiempo en riesgo acumulado

c) el HR (IC 95%) se basa en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado por tipo de procedimiento y uso de clopidogrel con el tratamiento como única covariable

d) el valor de p bilateral se basa en la prueba Log rank estratificada por tipo de procedimiento y uso de clopidogrel con el tratamiento como factor

### **EAC con insuficiencia cardíaca**

El estudio COMMANDER HF incluyó a 5.022 pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad arterial coronaria (EAC) significativa después de una hospitalización por descompensación de la insuficiencia cardíaca (IC) que fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos de tratamiento: rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día (N=2.507) o su correspondiente placebo (N=2.515), respectivamente. La mediana global de la duración del tratamiento del estudio fue de 504 días.

Los pacientes debían haber tenido IC sintomática durante al menos 3 meses y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)  $\leq 40\%$  durante el año anterior al reclutamiento. Al inicio, la fracción de eyección mediana fue del 34% (rango intercuartil: 28%-38%) y el 53% de los sujetos fueron clase III o IV según la clasificación de la NYHA.

La variable primaria de eficacia (es decir, la combinación de mortalidad por cualquier causa, IM o ictus) no mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con 2,5 mg de rivaroxabán dos veces al día y el grupo placebo con un HR = 0,94 (IC del 95%: 0,84 - 1,05),  $p=0,270$ . Para la mortalidad por cualquier causa, no hubo diferencias entre rivaroxabán y placebo en el número de eventos (tasa de eventos por 100 pacientes-años; 11,41 frente a 11,63; HR: 0,98; IC del 95%: 0,87 a 1,10;  $p=0,743$ ). Las tasas de eventos para el IM por 100 pacientes-años (rivaroxabán frente a placebo) fueron 2,08 frente a 2,52 (HR 0,83; IC del 95%: 0,63 a 1,08;  $p=0,165$ ) y para el ictus las tasas de eventos por 100 pacientes-años fueron 1,08 frente a 1,62 (HR: 0,66; IC del 95%: 0,47 a 0,95;  $p=0,023$ ). La variable primaria de seguridad (es decir, la combinación de hemorragia mortal o hemorragia en un espacio crítico con el potencial de causar discapacidad permanente), se produjo en 18 (0,7%) pacientes del grupo de tratamiento con rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día y en 23 (0,9%) pacientes del grupo placebo, respectivamente (HR=0,80; IC del 95%: 0,43 - 1,49;  $p=0,484$ ). Se produjo un aumento estadísticamente significativo en la hemorragia mayor conforme a la ISTH en el grupo de rivaroxabán en comparación con el placebo (tasa de eventos por 100 pacientes-años: 2,04 frente a 1,21; HR 1,68; IC del 95%: 1,18 a 2,39;  $p=0,003$ ).

En pacientes con insuficiencia cardíaca leve y moderada, los efectos del tratamiento para este subgrupo del estudio COMPASS fueron similares a los de toda la población del estudio (ver sección EAC/EAP).

### **Pacientes con alto riesgo de síndrome antifosfolipídico triple positivo**

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, independiente y con adjudicación ciega de los eventos, se comparó rivaroxabán con la warfarina en pacientes con antecedentes de trombosis, a los que se les había diagnosticado síndrome antifosfolipídico y que presentaban un alto riesgo de sufrir episodios tromboembólicos (positivos en las 3 pruebas de antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas y anticuerpo anti-beta-2glicoproteína I). El estudio se finalizó prematuramente tras la inclusión de 120 pacientes debido a un exceso de eventos en los pacientes del grupo de rivaroxabán. El seguimiento medio fue 569 días. Se aleatorizó a 59 pacientes al grupo de rivaroxabán 20 mg (15 mg en el caso de los pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCl)  $< 50$  ml/min) y 61 al grupo de warfarina (INR 2,0-3,0). Se

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

produjeron eventos tromboembólicos en el 12% de los pacientes aleatorizados al grupo de rivaroxabán (4 accidentes cerebrovasculares isquémicos y 3 infartos de miocardio). No se notificaron episodios en los pacientes aleatorizados al grupo de warfarina. Se observaron hemorragias mayores en 4 pacientes (7%) del grupo de rivaroxabán y 2 pacientes (3%) del grupo de warfarina.

## **Propiedades farmacocinéticas**

### **Absorción**

Rivaroxabán se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de 2 a 4 horas después de tomar del comprimido.

La absorción oral de rivaroxabán es casi completa y su biodisponibilidad oral es elevada (80% al 100%) en el caso de la dosis del comprimido de 2,5 mg y de 10 mg, independientemente de las condiciones de ayuno o alimentación. La ingesta de alimentos con rivaroxabán (a la dosis de 2,5 mg o de 10 mg) no afecta al ABC ni a la  $C_{m\acute{a}x}$ . Los comprimidos de 2,5 mg y 10 mg de rivaroxabán pueden tomarse con o sin alimentos.

Rivaroxabán presenta una farmacocinética lineal hasta, aproximadamente, 15 mg administrados una vez al día. A dosis más altas, rivaroxabán muestra una absorción disminuida, con una reducción de la biodisponibilidad y de la tasa de absorción dosis-dependiente. Este efecto es más marcado en ayunas que después de la ingesta de alimentos. La variabilidad de la farmacocinética de rivaroxabán es moderada; con una variabilidad interindividual (CV%) entre el 30% y el 40%.

La absorción de rivaroxabán depende del sitio donde se libera en el tracto gastrointestinal. Se ha notificado una disminución del 29% y del 56% en el AUC y  $C_{m\acute{a}x}$ , en comparación con el comprimido, cuando rivaroxabán en forma de granulado se liberó en el intestino delgado proximal. La exposición se reduce aún más cuando rivaroxabán se libera en el intestino delgado distal o en el colon ascendente. Por lo tanto, debe evitarse la administración de rivaroxabán de forma distal al estómago, ya que esto puede dar lugar a una reducción de la absorción y la correspondiente exposición a rivaroxabán.

La biodisponibilidad (AUC y  $C_{m\acute{a}x}$ ) fue comparable para rivaroxabán 20 mg, administrado por vía oral como comprimido triturado y mezclado en puré de manzana o diluido con agua, administrado a través de una sonda gástrica y seguido de una comida líquida, en comparación con el comprimido entero. Dado el perfil farmacocinético predecible, proporcional a la dosis de rivaroxabán, los resultados de biodisponibilidad de este estudio son probablemente aplicables a dosis más bajas de rivaroxabán.

### **Distribución**

La unión a proteínas plasmáticas humanas es alta, del 92% al 95% aproximadamente, y la albúmina sérica es el principal componente de unión. El volumen de distribución es moderado, con un  $V_{ss}$  de 50 litros, aproximadamente.

### **Biotransformación y eliminación**

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

De la dosis administrada de rivaroxabán se metabolizan aproximadamente 2/3; después, la mitad se elimina por vía renal y la otra mitad por vía fecal. El 1/3 restante de la dosis administrada se excreta directamente por vía renal como principio activo no modificado en la orina, principalmente mediante secreción renal activa.

Rivaroxabán se metaboliza mediante el CYP3A4, el CYP2J2 y mecanismos independientes del CYP. Las principales vías de biotransformación son la degradación oxidativa de la porción de morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amidas. Según investigaciones in vitro, rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glucoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama).

Rivaroxabán en forma inalterada es el compuesto más abundante en el plasma humano sin presencia de metabolitos mayores o metabolitos activos circulantes. Con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 10 l/h, rivaroxabán puede clasificarse como una sustancia de bajo aclaramiento. Después de la administración por vía intravenosa de una dosis de 1 mg, la semivida de eliminación es de aproximadamente 4,5 horas. Después de la administración por vía oral, la eliminación se ve limitada por la tasa de absorción. En personas jóvenes, la eliminación de rivaroxabán del plasma se produce con una semivida de eliminación de 5 a 9 horas y en personas de edad avanzada, con una semivida de eliminación de 11 a 13 horas.

### **Poblaciones especiales**

#### **Sexo**

No hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas entre hombres y mujeres.

#### **Pacientes de edad avanzada**

Los pacientes de edad avanzada presentaron concentraciones plasmáticas mayores que los pacientes más jóvenes, con unos valores medios del AUC que fueron aproximadamente 1,5 veces superiores, principalmente debido a la disminución (aparente) del aclaramiento renal y total. No es necesario un ajuste de la dosis.

#### **Peso corporal**

Los valores extremos en el peso corporal (<50 kg o >120 kg) tuvieron poco efecto en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (menos del 25%). No es necesario un ajuste de la dosis.

#### **Origen étnico**

No se observaron diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre los pacientes de raza blanca, afroamericanos, de origen latinoamericanos, japonés o chino, en cuanto a las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.

#### **Insuficiencia hepática**

Los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A), sólo presentaron cambios menores en la farmacocinética de rivaroxabán (aumento medio del AUC de 1,2 veces), lo que fue casi comparable al grupo control de voluntarios sanos. En los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el AUC media de rivaroxabán estuvo aumentada significativamente en 2,3 veces, en comparación con los

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

voluntarios sanos. El AUC libre aumentó 2,6 veces. Estos pacientes también mostraron una disminución de la eliminación renal de rivaroxabán, similar a los pacientes con insuficiencia renal moderada. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

La inhibición de la actividad del factor Xa se incrementó en un factor de 2,6 en los pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con los voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP se incrementó en un factor de 2,1. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada fueron más sensibles al rivaroxabán, lo que produjo una relación farmacocinética / farmacodinámica más pronunciada entre la concentración y el TP.

Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluyendo pacientes cirróticos clasificados como Child Pugh B y C (ver sección "Contraindicaciones").

### **Insuficiencia renal**

Se observó un aumento de la exposición a rivaroxabán correlacionado con la disminución en la función renal, evaluada mediante las determinaciones del aclaramiento de creatinina. En sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (AUC) aumentaron 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente.

Los aumentos correspondientes en los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados. En sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, la inhibición total de la actividad del factor Xa aumentó en un factor de 1,5, 1,9 y 2,0 respectivamente, en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP aumentó en factores de 1,3, 2,2 y 2,4, respectivamente. No hay datos en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min (ver sección "Advertencias y precauciones de empleo").

### **Datos farmacocinéticos en pacientes**

En los pacientes que recibieron rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con SCA, la concentración media geométrica (intervalo de predicción del 90%) a las 2 - 4 h y a las 12 h aproximadamente después de la dosis (lo que representa aproximadamente las concentraciones máxima y mínima durante el intervalo entre dosis) fue de 47 (13 - 123) y de 9,2 (4,4 - 18) µg/l, respectivamente.

### **Relación farmacocinética/farmacodinámica**

Se ha evaluado la relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) entre la concentración plasmática de rivaroxabán y varios criterios de valoración PD (inhibición del factor Xa, tiempo de protrombina (TP), TTPa, Heptest) después de la administración de un amplio rango de dosis (de 5 a 30 mg dos veces al día). La relación entre la concentración de rivaroxabán y la actividad del factor Xa se describió de manera óptima por un modelo Emax. En el caso del TP, por lo general, el modelo de intersección lineal describió mejor los datos. Dependiendo de los diferentes reactivos usados en el TP, la pendiente varió considerablemente. Con Neoplastin PT, el TP basal fue de aproximadamente 13 seg. y la pendiente fue de alrededor de 3 a 4 seg/(100 µg/l). Los resultados de los análisis de la relación PK/PD en las fases II y III fueron congruentes con los datos establecidos en los sujetos sanos.

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

### **Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y eficacia para las indicaciones de SCA y EAC/EAP en niños y adolescentes hasta los 18 años.

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad con dosis únicas, fototoxicidad, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva.

Los efectos observados en los estudios con dosis repetidas se debieron principalmente a la actividad farmacodinámica incrementada de rivaroxabán. En ratas se observó un aumento de las concentraciones plasmáticas de IgG e IgA a niveles de exposición clínicamente relevantes.

No se observó ningún efecto sobre la fertilidad en las ratas macho o hembra. Los estudios en animales han demostrado una toxicidad reproductiva relacionada con el modo de acción farmacológica de rivaroxabán (p. ej. complicaciones hemorrágicas). A concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes se observó toxicidad embriofetal (pérdida después de la implantación, retraso o adelanto de la osificación, varias manchas hepáticas de color claro) y un aumento de la incidencia de malformaciones frecuentes, así como cambios placentarios. En el estudio pre y postnatal en ratas, se observó una disminución de la viabilidad de las crías a dosis que fueron tóxicas para las madres.

## **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

### **Posología**

La dosis recomendada es de 2,5 mg dos veces al día.

- **SCA**

Los pacientes que toman Xarelto / Rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día den tomar también una dosis diaria de 75-100 mg de AAS, o una dosis diaria de 75-100 mg de AAS más una dosis diaria de 75 mg de clopidogrel o una dosis diaria estándar de ticlopidina.

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

El tratamiento con Xarelto / Rivaroxabán 2,5 mg debe iniciarse lo antes posible tras la estabilización del evento de SCA (incluyendo los procedimientos de revascularización), a partir de las 24 horas siguientes a la admisión en el hospital y cuando se interrumpiría normalmente la terapia anticoagulante por vía parenteral.

- **EAC/EAP**

Los pacientes que toman Xarelto / Rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día deben tomar también una dosis diaria de 75-100 mg de AAS.

En los pacientes sometidos con éxito a un procedimiento de revascularización de extremidad inferior (quirúrgico o endovascular, incluyendo los procedimientos híbridos) debido a una EAP

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

sintomática, no se debe iniciar el tratamiento hasta que se consiga la hemostasia (ver sección “Propiedades farmacodinámicas”).

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

- **SCA, EAC/EAP**

**Administración concomitante con tratamiento antiplaquetario**

Se debe evaluar la continuación de Xarelto / Rivaroxabán 1,5 mg dos veces al día en pacientes que han sufrido un evento trombótico agudo o que se sometan a una intervención vascular, según el tipo de evento o intervención y el tratamiento antiplaquetario.

La seguridad y la eficacia de Xarelto / Rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día en combinación con un tratamiento antiplaquetario doble se han estudiado en pacientes

- con SCA reciente en combinación con AAS más clopidogrel/ticlopidina (ver sección “Indicaciones”), y
- tras un procedimiento reciente de revascularización de extremidad inferior debido a una EAP sintomática en combinación con AAS y, si procede, con el uso de clopidogrel a corto plazo (ver secciones “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y “Propiedades farmacodinámicas”).

**Dosis olvidada**

Si olvida una dosis, el paciente debe continuar con la dosis siguiente en el momento programado. La dosis no se debe duplicar para compensar una dosis olvidada.

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

Al cambiar el tratamiento con AVK a Xarelto / Rivaroxabán, los valores de INR (International Normalised Ratio) del paciente podrían estar falsamente elevados después de la toma de Xarelto / Rivaroxabán. El INR no es un parámetro válido para medir la actividad anticoagulante de Xarelto / Rivaroxabán, por lo que no debe utilizarse (ver sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

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

Existe la posibilidad de una incorrecta anticoagulación durante la transición de Xarelto / Rivaroxabán a AVK. Debe garantizarse una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe señalarse que Xarelto / Rivaroxabán puede contribuir a un aumento del INR.

En los pacientes que cambien de Xarelto / Rivaroxabán a AVK, estos tratamientos deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea  $\geq 2,0$ . Durante los dos primeros días del periodo de cambio se utilizará la dosis inicial estándar de AVK, que se ajustará posteriormente en función de los resultados del INR. Mientras los pacientes estén bajo tratamiento con Xarelto / Rivaroxabán y AVK, el INR puede determinarse a partir de las 24 horas que siguen a la dosis de

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

Xarelto / Rivaroxabán y antes de la siguiente dosis. Una vez interrumpido el tratamiento con Xarelto / Rivaroxabán, el INR puede determinarse con fiabilidad pasadas 24 horas de la última dosis (ver las secciones “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción” y “Propiedades farmacocinéticas”).

#### **Cambio de tratamiento con anticoagulante parenteral a Xarelto / Rivaroxabán**

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

#### **Cambio de tratamiento con Xarelto / Rivaroxabán a anticoagulante parenteral**

La primera dosis de anticoagulante parenteral debe administrarse en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de Xarelto / Rivaroxabán.

### ***Poblaciones especiales***

#### **Insuficiencia renal**

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

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min) o insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) (ver sección “Propiedades farmacocinéticas”).

#### **Insuficiencia hepática**

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

#### **Pacientes de edad avanzada**

No se requiere ajuste de dosis (ver las secciones “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y “Propiedades farmacocinéticas”).

El riesgo de hemorragia aumenta con la edad (ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

#### **Peso corporal**

No se requiere ajuste de dosis (ver las secciones “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y “Propiedades farmacocinéticas”).

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

## **Sexo**

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

## **Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto / Rivaroxabán 2,5 mg comprimidos en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Xarelto / Rivaroxabán 2,5 mg comprimidos en niños menores de 18 años.

## **Forma de administración**

Xarelto se administra por vía oral.

Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos (ver las secciones "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" y "Propiedades farmacocinéticas").

## **Trituración de comprimidos**

Para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, el comprimido de Xarelto / Rivaroxabán puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral.

El comprimido triturado también se puede administrar a través de sonda gástrica (ver las secciones "Propiedades farmacocinéticas").

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Hemorragia activa clínicamente significativa.

Lesión o enfermedad, si se considera que tiene un riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.

Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p.ej., heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatran etexilato, apixaban, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante (ver sección "Posología y forma de administración") o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Tratamiento concomitante del SCA con tratamiento antiagregante en pacientes que han sufrido un ictus o un ataque isquémico transitorio (AIT) (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Tratamiento concomitante de la EAC/EAP con AAS en pacientes que han sufrido un ictus hemorrágico o lacunar previo, o cualquier otro tipo de ictus en el plazo de un mes (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C (ver la sección “Propiedades farmacocinéticas”).

Embarazo y lactancia (ver sección “Embarazo y lactancia”).

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

En pacientes con SCA, se ha estudiado la eficacia y seguridad de Xarelto / Rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día en combinación con las sustancias antiplaquetarias AAS solo y AAS más clopidogrel/ticlopidina. En pacientes con alto riesgo de desarrollar eventos isquémicos con EAC / EAP, se ha estudiado la eficacia y seguridad de Xarelto / Rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día en combinación con AAS.

En pacientes sometidos a un procedimiento reciente de revascularización de extremidad inferior debido a una EAP sintomática, se ha investigado la eficacia y seguridad de Xarelto / Rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día en combinación con la sustancia antiplaquetaria AAS sola o AAS más clopidogrel a corto plazo. Si es necesario, el tratamiento antiplaquetario doble con clopidogrel debe ser de corta duración; se debe evitar el tratamiento antiplaquetario doble a largo plazo (ver sección “Propiedades farmacodinámicas”).

No se ha estudiado y no se recomienda el tratamiento en combinación con otras sustancias antiplaquetarias, como, por ejemplo, prasugrel o ticagrelor.

Durante todo el periodo de tratamiento se recomienda una estrecha monitorización clínica del paciente, siguiendo la práctica habitual de anticoagulación.

### **Riesgo de hemorragia**

Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman Xarelto / Rivaroxabán deben ser observados cuidadosamente para detectar cualquier signo de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en condiciones que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de Xarelto / Rivaroxabán debe interrumpirse si se produce una hemorragia grave (ver sección “Sobredosis”).

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de las mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, génito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes tratados con rivaroxabán a largo plazo además del tratamiento antiagregante único o doble. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina/ hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se explica a continuación, presentan un mayor riesgo de hemorragia. Por lo tanto, el uso de Xarelto / Rivaroxabán en combinación con la terapia doble antiagregante en pacientes con riesgo aumentado de sangrado conocido debe ser valorado frente al beneficio en cuanto a la prevención de eventos aterotrombóticos. Además, en estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

hemorrágicas y de anemia después del inicio del tratamiento (ver sección “Reacciones adversas”).

Cualquier disminución inexplicada de la hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.

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

### **Insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (en promedio 1,6 veces), lo que conllevaría a un aumento del riesgo de hemorragia. Xarelto / Rivaroxabán debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min (ver las secciones “Posología y forma de administración” y “Propiedades farmacocinéticas”).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 – 49 ml/min) que reciban concomitantemente otros medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán, Xarelto / Rivaroxabán se debe utilizar con precaución (ver sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

### **Interacción con otros medicamentos**

No se recomienda el uso de Xarelto / Rivaroxabán en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir). Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp y por lo tanto pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un nivel clínicamente relevante (en promedio, 2,6 veces), lo que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia (ver sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico (AAS) e inhibidores de la agregación plaquetaria o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Para los pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa deberá considerarse un tratamiento profiláctico adecuado (ver las secciones “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción” y “Propiedades farmacodinámicas”).

Los pacientes tratados con Xarelto / Rivaroxabán y sustancias antiplaquetarias sólo deben recibir tratamiento concomitante con AINEs si el beneficio supera el riesgo de hemorragia.

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

### Otros factores de riesgo hemorrágico

Rivaroxabán, al igual que otros antitrombóticos, no está recomendado en pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia, tales como:

- trastornos de coagulación, congénitos o adquiridos
- hipertensión arterial grave no controlada
- otra enfermedad gastrointestinal sin úlcera activa que pueda producir complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico)
- retinopatía vascular
- bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar

Se debe utilizar con precaución en pacientes con SCA y EAC/EAP:

- $\geq 75$  años, si se administra con AAS solo, o bien con AAS más clopidogrel o ticlopidina. La relación beneficio-riesgo del tratamiento se debe evaluar de forma individual periódicamente.
- con un peso corporal más bajo ( $< 60$  kg), si se administra con AAS solo, o bien con AAS más clopidogrel o ticlopidina.
- pacientes con EAC con insuficiencia cardíaca sintomática grave. Los datos de estudios indican que estos pacientes pueden beneficiarse en menor medida del tratamiento con Rivaroxabán (ver sección “Propiedades farmacodinámicas”).

### Pacientes con cáncer

Los pacientes con enfermedades malignas pueden tener simultáneamente un mayor riesgo de hemorragia y trombosis. El beneficio individual del tratamiento antitrombótico debe sopesarse frente al riesgo de hemorragia en pacientes con cáncer activo en función de la localización del tumor, el tratamiento antineoplásico y el estadio de la enfermedad. Los tumores localizados en el tracto gastrointestinal o genitourinario se han asociado a un mayor riesgo de hemorragia durante el tratamiento con rivaroxabán.

El uso de rivaroxabán está contraindicado en pacientes con neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia (ver sección “Contraindicaciones”).

### Pacientes con prótesis valvulares

Rivaroxabán no debe utilizarse para trombopprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de la válvula aórtica transcáteter (TAVR). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Xarelto / Rivaroxabán en pacientes con prótesis valvulares cardíacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Xarelto / Rivaroxabán proporciona una anticoagulación adecuada en esta población. No se recomienda el tratamiento con Xarelto / Rivaroxabán en estos pacientes.

### Pacientes con síndrome antifosfolipídico

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como rivaroxabán en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

### **Pacientes con ictus y/o AIT previos**

#### *Pacientes con SCA*

Xarelto / Rivaroxabán 2,5 mg está contraindicado para el tratamiento del SCA en pacientes con un ictus o AIT previos (ver sección “Contraindicaciones”). Se han estudiado pocos pacientes con SCA y un ictus o AIT previos, pero los escasos datos de eficacia disponibles indican que estos pacientes no se benefician del tratamiento.

#### *Pacientes con EAC/EAP*

No se ha estudiado en pacientes con EAC/EAP que han sufrido un ictus hemorrágico o lacunar previo, o un ictus isquémico no lacunar en el mes anterior (ver sección “Contraindicaciones”).

No se ha estudiado en pacientes sometidos a procedimientos recientes de revascularización de extremidad inferior debido a una EAP sintomática con un ictus o AIT previos. El tratamiento con Xarelto / Rivaroxabán 2,5 mg debe evitarse en estos pacientes que reciben tratamiento antiplaquetario doble.

### **Anestesia espinal/epidural o punción lumbar**

Cuando se aplica anestesia neuroaxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos eventos puede estar aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o espinal traumática o repetida. Se debe controlar con frecuencia la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de las extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, será necesario un diagnóstico y tratamiento urgentes. Antes de la intervención neuraxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir medicamentos anticoagulantes para tromboprolifaxis. No se dispone de experiencia clínica sobre el uso de Xarelto / Rivaroxabán 2,5 mg y sustancias antiplaquetarias en estas situaciones. Se deben dejar de administrar los inhibidores de la agregación plaquetaria, siguiendo las indicaciones en la correspondiente información de prescripción.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de rivaroxabán y anestesia neuraxial (epidural/espinal) o punción espinal, se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxabán. La colocación o extracción de un catéter epidural o punción

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

lumbar se realiza mejor cuando se estima que el efecto coagulante de rivaroxabán es bajo (ver sección “Propiedades farmacocinéticas”). Sin embargo, se desconoce el momento exacto en el que se alcanza un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente.

### **Recomendaciones posológicas antes y después de procedimientos invasivos y de intervenciones quirúrgicas**

Si es necesario realizar un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, se interrumpirá la administración de Xarelto / Rivaroxabán 2,5 mg por lo menos 12 horas antes de la intervención, si es posible y basándose en el criterio clínico del médico. Si un paciente va a someterse a cirugía electiva y no se desea un efecto antiagregante, se interrumpirá la administración de los inhibidores de la agregación plaquetaria siguiendo las instrucciones de la información de prescripción de cada medicamento.

Si la intervención no puede retrasarse, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención.

Se debe reiniciar lo antes posible la administración de Xarelto / Rivaroxabán después del procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada, una vez confirmado por el médico que trata al paciente (ver sección “Propiedades farmacocinéticas”).

### **Pacientes de edad avanzada**

La edad avanzada puede aumentar el riesgo de hemorragia (ver secciones “Propiedades farmacodinámicas” y “Propiedades farmacocinéticas”).

### **Reacciones dermatológicas**

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

### **Información sobre excipientes**

Xarelto contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

## INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

### Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de rivaroxabán con ketoconazol (400 mg una vez al día) o ritonavir (600 mg dos veces al día) produjo un aumento de 2,6 veces / 2,5 veces del ABC media de rivaroxabán, y un aumento 1,7 veces / 1,6 veces de la  $C_{máx}$  media de rivaroxabán, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos, lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Por lo tanto, no se recomienda el uso de Xarelto / Rivaroxabán en pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos como el ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol o con inhibidores de la proteasa del VIH. Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (*ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”*).

Las sustancias activas que inhiben intensamente sólo una de las vías de eliminación de rivaroxabán, el CYP3A4 o la P-gp, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán en menor grado. La claritromicina (500 mg dos veces al día), por ejemplo, considerada un potente inhibidor del CYP 3A4 y un inhibidor moderado de la P-gp, produjo un aumento de 1,5 veces del AUC media de rivaroxabán y un aumento de 1,4 veces de la  $C_{máx}$ . La interacción con claritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo (Pacientes con insuficiencia renal: *ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”*).

La eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP 3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces del AUC y de la  $C_{máx}$  medias de rivaroxabán. La interacción con eritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.

En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg, tres veces al día) produjo un aumento de 1,8 veces en el AUC media de rivaroxabán y de 1,6 veces en la  $C_{máx}$ , comparado con sujetos con la función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2,0 veces en la AU media de rivaroxabán y 1,6 veces en la  $C_{máx}$ , comparado con sujetos con función renal normal. El efecto de la eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal (*ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”*).

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado como inhibidor moderado del CYP3A4, produjo un aumento 1,4 veces del AUC media de rivaroxabán y un aumento de 1,3 veces de la  $C_{máx}$  media. La interacción con fluconazol es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo (Pacientes con insuficiencia renal: *ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”*).

Dada la escasa información clínica disponible con dronedarona, se debe evitar la administración concomitante con rivaroxabán.

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

### **Anticoagulantes**

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

Debido al aumento del riesgo de hemorragia, se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante (ver secciones “Contraindicaciones” y “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

### **AINEs e inhibidores de la agregación plaquetaria**

No se observó una prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de rivaroxabán (15 mg) y 500 mg de naproxeno. No obstante, algunas personas pueden tener una respuesta farmacodinámica más pronunciada.

No se observó ninguna interacción farmacocinética ni farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxabán concomitantemente con 500 mg de ácido acetilsalicílico.

El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró ninguna interacción farmacocinética con rivaroxabán (15 mg); sin embargo, se observó un aumento del tiempo de sangrado en un subgrupo de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, las concentraciones de P-selectina o de los receptores GPIIb/IIIa.

Se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que estos medicamentos aumentan, de por sí, el riesgo de hemorragia (ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

### **INSRS e IRSN**

Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de hemorragia en caso de uso concomitante con INSR o IRSN debido a su efecto notificado en las plaquetas. Cuando se usaron concomitantemente en el programa clínico de rivaroxabán, en todos los grupos de tratamiento se observaron tasas numéricamente más altas de hemorragia mayor o no mayor, clínicamente relevantes.

### **Warfarina**

Los cambios de tratamiento con warfarina (INR de 2,0 a 3,0), un antagonista de la vitamina K, a rivaroxabán (20 mg) o de rivaroxabán (20 mg) a warfarina (INR de 2,0 a 3,0) aumentaron el tiempo de protrombina/INR (Neoplastin) de forma importante (pueden observarse valores individuales del INR de hasta 12), mientras que los efectos sobre TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena (PTE) fueron aditivos. Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de rivaroxabán durante el periodo de cambio de tratamiento, puede utilizarse la actividad anti- factor Xa, PiCT y HepTest, ya que la Warfarina no afecta a estas pruebas. Al cuarto día tras la última dosis de warfarina, todas las pruebas

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

(incluyendo el TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y el PET) reflejaron únicamente el efecto de rivaroxabán.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de la warfarina durante el periodo de cambio de tratamiento, se puede usar la determinación del INR en la  $C_{\text{mínima}}$  de rivaroxabán (24 horas después de su anterior administración), ya que rivaroxabán afecta mínimamente a esta prueba en este punto.

No se observó ninguna interacción farmacocinética entre la warfarina y rivaroxabán.

#### **Inductores del CYP3A4**

La administración concomitante de rivaroxabán con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, produjo una disminución aproximada del 50% del AUC media de rivaroxabán, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de rivaroxabán con otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxabán. Por tanto, la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 deberá evitarse a menos que el paciente esté estrechamente monitorizado para detectar signos o síntomas de trombosis.

#### **Otros tratamientos concomitantes**

No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxabán concomitantemente con midazolam (sustrato del CYP3A4), digoxina (sustrato de la P-gp), atorvastatina (sustrato del CYP3A4 y de la P-gp) u omeprazol (inhibidor de la bomba de protones). Rivaroxabán no inhibe ni induce ninguna isoforma mayor del CYP, como el CYP3A4.

No se observó interacción clínicamente relevante con la toma de alimentos (ver sección "Posología y método de administración").

#### **Parámetros de laboratorio**

Los parámetros de la coagulación (p.ej., TP, TTPa, HepTest) se ven afectados de la forma esperada debido al mecanismo de acción de rivaroxabán (ver sección "Propiedades farmacodinámicas").

### **FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

#### **Embarazo**

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Xarelto / Rivaroxabán en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección "Datos preclínicos sobre seguridad"). Debido a la posible toxicidad reproductiva, riesgo intrínseco de hemorragia y la evidencia de que rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria, Xarelto / Rivaroxabán está contraindicado durante el embarazo (ver sección "Contraindicaciones").

Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con rivaroxabán.

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

## Lactancia

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Xarelto / Rivaroxabán en mujeres en periodo de lactancia. Los datos en animales indican que rivaroxabán se excreta en la leche materna. Por lo tanto, Xarelto / Rivaroxabán está contraindicado durante la lactancia (ver sección “Contraindicaciones”). Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o bien interrumpir/suspender el tratamiento.

## Fertilidad

No se han realizado estudios específicos con rivaroxabán para evaluar los efectos sobre la fertilidad en humanos. En un estudio sobre la fertilidad en ratas macho y hembra no se observó ningún efecto (ver sección “Datos preclínicos de seguridad”).

## EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Xarelto / Rivaroxabán puede influir ligeramente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han descrito reacciones adversas como síncope (frecuencia: poco frecuente) y mareos (frecuencia: frecuente) (ver sección “Reacciones adversas”). Los pacientes que sufran estas reacciones adversas no deben conducir ni utilizar máquinas.

## REACCIONES ADVERSAS

### Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de rivaroxabán en trece estudios pivotales de fase III (ver Tabla 8). En total, 69.608 pacientes adultos en diecinueve estudios de fase III y 488 pacientes pediátricos en dos estudios de fase II y dos de fase III fueron expuestos a rivaroxabán.

**Tabla 8. Número de pacientes estudiados, dosis diaria total y duración máxima del tratamiento en los estudios pediátricos y en adultos de fase III**

Indicación	Número de pacientes*	Dosis diaria total	Duración máxima del tratamiento
Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6.097	10 mg	39 días
Prevención del TEV en pacientes encamados	3.997	10 mg	39 días
Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP	6.790	Día 1 - 21: 30 mg Día 22 y en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Tratamiento del TEV y prevención de recurrencias del TEV en recién nacidos a término y en niños menores de 18 años	329	Dosis ajustada según el peso corporal para lograr una exposición similar a la observada en adultos	12 meses

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

Indicación	Número de pacientes*	Dosis diaria total	Duración máxima del tratamiento
tras el inicio de tratamiento anticoagulante estándar		tratados por TVP con 20 mg de rivaroxabán una vez al día	
Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7.750	20 mg	41 meses
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes que han padecido un síndrome coronario agudo (SCA)	10.225	5 mg o 10 mg respectivamente, coadministrado conjuntamente con ASA o bien con ASA más clopidogrel o ticlopidina	31 meses
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	18.244	5 mg administrado conjuntamente con AAS o bien solo 10 mg	47 meses
	3.256**	5 mg administrado conjuntamente con AAS	42 meses

\* Pacientes expuestos por lo menos a una dosis de rivaroxabán.

\*\* Del estudio VOYAGER PAD.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron rivaroxabán fueron hemorragias (Tabla 9) (ver también la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas” más adelante). Las hemorragias notificadas con mayor frecuencia fueron epistaxis (4,5%) y la hemorragia del tracto gastrointestinal (3,8%).

**Tabla 9. Tasas de eventos de hemorragia\* y anemia en los pacientes expuestos a rivaroxabán en los estudios pediátricos y en adultos de Fase III finalizados**

Indicación	Cualquier hemorragia	Anemia
Prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6,8% de los pacientes	5,9% de los pacientes
Prevención de TEV en pacientes enfermos médicamente	12,6% de los pacientes	2,1% de los pacientes
Tratamiento del TVP, EP y prevención de recurrencias	23% de los pacientes	1,6% de los pacientes
Tratamiento del TEV y prevención de recurrencias del TEV en recién nacidos a término y en niños	39,5% de los pacientes	4,6% de los pacientes

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

Indicación	Cualquier hemorragia	Anemia
menores de 18 años tras el inicio de tratamiento anticoagulante estándar		
Prevención de ictus y de embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	28 por 100 pacientes-año	2,5 por 100 pacientes- año
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes después de un SCA	22 por 100 pacientes-año	1,4 por 100 pacientes- año
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	6,7 por 100 pacientes-año	0,15 por 100 pacientes –año**
	8,38 por 100 pacientes-años <sup>#</sup>	0,74 por 100 pacientes-años*** <sup>#</sup>

\* Para todos los estudios de rivaroxabán se recopilaron, notificaron y adjudicaron todos los eventos de hemorragia.

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

<sup>#</sup> Del estudio VOYAGER PAD.

#### Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con Xarelto / Rivaroxabán en pacientes adultos y pediátricos se resumen en la Tabla 10, según la clasificación por órganos y sistemas (convención MedDRA) y según las frecuencias. Las frecuencias se definen como:

muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

**Tabla 10. Todas las reacciones adversas notificadas en pacientes adultos en estudios clínicos de fase III o por uso poscomercialización\* y en dos estudios de fase II y dos de fase III en pacientes pediátricos**

	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raras	No conocida
	<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
	Anemia (incl. Respectivos parámetros de laboratorio)	Trombocitosis (incl. recuento de plaquetas elevado) <sup>A</sup> , trombocitopenia			
	<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>				

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raras	No conocida
		Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico		Reacciones anafilácticas que incluyen shock anafiláctico	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>					
	Mareos, cefalea	Hemorragia cerebral e intracraneal, síncope			
<b>Trastornos oculares</b>					
	Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)				
<b>Trastornos cardíacos</b>					
		Taquicardia			
<b>Trastornos vasculares</b>					
	Hipotensión, hematoma				
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>					
	Epistaxis, hemoptisis			Neumonía eosinofílica	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>					
	Sangrado gingival, Hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal), Dolor gastrointestinal y abdominal, Dispepsia, Náuseas, Estreñimiento <sup>A</sup> , Diarrea, Vómitos <sup>A</sup>	Sequedad de boca			
<b>Trastornos hepatobiliares</b>					
	Transaminasas elevadas	Insuficiencia hepática, bilirrubina elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada <sup>A</sup> , GGT elevada <sup>A</sup>	Ictericia, bilirrubina conjugada elevada (con o sin elevación concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (que incluye lesión traumática hepatocelular)		
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>					

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raras	No conocida
	Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado), exantema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea	Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica, síndrome DRESS	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>					
	Dolor en las extremidades <sup>A</sup>	Hemartrosis	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundario a una hemorragia
<b>Trastornos renales y urinarios</b>					
	Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia <sup>B</sup> ), insuficiencia renal (incl. creatinina elevada en sangre, urea elevada en sangre)				Insuficiencia renal / insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente para causar hipoperfusión, nefropatía relacionada con anticoagulantes
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>					
	Fiebre <sup>A</sup> , Edema periférico, Disminución general de la fuerza y energía (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar (indisposición) (incl. malestar general)	Edema localizado <sup>A</sup>		
<b>Exploraciones complementarias</b>					
		LDH elevada <sup>A</sup> , lipasa elevada <sup>A</sup> , amilasa elevada <sup>A</sup>			
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>					
	Hemorragia después de una intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), contusión, secreción de la herida <sup>A</sup>		Pseudoaneurisma vascular <sup>C</sup>		

<sup>A</sup> observado en la prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

cadera o rodilla

<sup>B</sup> observado en el tratamiento de la TVP, EP y prevención de sus recurrencias como muy frecuente en mujeres < 55 años

<sup>C</sup> observado como poco frecuente en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido un SCA (tras una intervención coronaria percutánea)

\* Se aplicó una estrategia selectiva preespecificada para la recopilación de eventos adversos en estudios de fase III seleccionados. La incidencia de reacciones adversas no aumentó y no se identificó ninguna nueva reacción adversa al medicamento tras analizar estos estudios

### **Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

Debido a su mecanismo de acción farmacológica, el uso de Xarelto / Rivaroxabán puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, que puede dar lugar a una anemia post-hemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un posible desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia, la anemia o ambas (ver sección “Sobredosis” – “Tratamiento de la hemorragia”). En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej., epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxabán a largo plazo con respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un adecuado seguimiento clínico, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en ciertos grupos de pacientes, como, por ejemplo, en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante que afecte a la hemostasia (ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo” – “Riesgo de hemorragia”). El sangrado menstrual puede ser más intenso y/o prolongarse. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, cefalea o tumefacción inexplicada, disnea o shock de causa desconocida. En algunos casos, a consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de isquemia cardíaca, como dolor torácico o angina de pecho.

Se han notificado complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia intensa, como el síndrome compartimental e insuficiencia renal debida a hipoperfusión, o nefropatía relacionada con anticoagulantes. Por lo tanto, se debe tener en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

### **SOBREDOSIS**

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

En Argentina:

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

AR-UY  
Xarelto 2,5 – CCDS 18

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

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

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

En Uruguay:

CIAT (2) 1722.

Se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 1.960 mg. En caso de sobredosis, el paciente debe ser observado cuidadosamente para detectar complicaciones hemorrágicas u otras reacciones adversas (ver la sección “Tratamiento de hemorragias”). Debido a la escasa absorción a dosis supratrapéuticas de 50 mg de rivaroxabán o superiores, se espera un efecto techo sin aumento posterior de la exposición plasmática media.

Se dispone de un agente de reversión específico (andexanet alfa) que antagoniza el efecto farmacodinámico de rivaroxabán (ver información de prescripción de andexanet alfa).

Se puede considerar el uso de carbón activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por rivaroxabán.

### **Tratamiento de la hemorragia**

En caso de producirse una complicación hemorrágica en un paciente que recibe tratamiento con rivaroxabán, se deberá retrasar la siguiente administración de rivaroxabán o interrumpir el tratamiento si se considera conveniente. Rivaroxabán tiene una semivida de eliminación de entre 5 y 13 horas (ver sección “Propiedades farmacocinéticas”). Las medidas terapéuticas deben individualizarse según la gravedad y la localización de la hemorragia. En caso necesario, podría aplicarse el tratamiento sintomático adecuado, como la compresión mecánica (por ejemplo, en caso de epistaxis intensa), hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, reemplazo de fluidos y apoyo hemodinámico, hemoderivados (concentrado de hematíes o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o la coagulopatía asociadas) o plaquetas.

Si la hemorragia no se puede controlar con las medidas anteriores, deberían plantearse tanto la administración de un agente de reversión inhibidor del factor Xa específico (andexanet alfa), que antagoniza el efecto farmacodinámico de rivaroxabán, como la administración de un agente procoagulante específico, como el concentrado de complejo de protrombina (CCP), el concentrado de complejo de protrombina activada (CCPA) o el factor VIIa recombinante (r-FVIIa). Sin embargo, actualmente hay una experiencia clínica muy limitada con el uso de estos medicamentos en pacientes que reciben rivaroxabán. La recomendación se basa también en datos no clínicos limitados. Deberá plantearse la readministración de factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría de la hemorragia. Dependiendo de la disponibilidad local, en caso de hemorragia mayor debe considerarse consultar a un experto en coagulación (ver sección “Propiedades farmacodinámicas”).

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante de rivaroxabán. La experiencia con ácido tranexámico es limitada y no hay experiencia con ácido aminocaproico y aprotinina en pacientes tratados con rivaroxabán. No hay una justificación

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

AR-UY

Xarelto 2,5 – CCDS 18

científica sobre la ventaja ni experiencia con el hemostático sistémico desmopresina en pacientes tratados con rivaroxabán. Debido a su elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que rivaroxabán sea dializable.

## **PRESENTACIÓN**

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

(\*) Es posible que no todas las presentaciones se encuentren disponibles en todos los países.

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

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

Conservar los comprimidos recubiertos en el envase original.

Conservar a temperatura ambiente (inferior a 30°C).

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

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por: Bayer AG, Leverkusen – Alemania.

Bajo licencia de Bayer AG, Alemania

En Argentina:

Importado y distribuido por BAYER S.A., Ricardo Gutiérrez 3652 – (B1605EHD) –

Munro, Prov. De Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No. 54896

Venta bajo receta.

En Uruguay:

Representado, importado y distribuido por:

Bayer S.A. R.L. N°4– Luis A. de Herrera 1248 WTC Torre III, unidad 2074/2075 – Montevideo –

Reg. MSP N° 43946 – Dir. Téc.: Q.F. Verónica Rieger.

Venta bajo receta profesional.

Servicio de información personalizada: 0800 2104.

Fecha de última revisión:

Versión: CCDS 18

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

AR-UY  
Xarelto 2,5 – CCDS 18

Página 36 de 47

Página 36 de 47



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-139001321 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 36 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.16 14:19:04 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.16 14:19:05 -03:00

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**Xarelto® 2,5 mg**

**Rivaroxabán 2,5 mg**

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Alemana

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

### Contenido del prospecto

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

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

Se le ha prescrito Xarelto / Rivaroxabán porque:

- Se le ha diagnosticado un síndrome coronario agudo (grupo de trastornos que incluyen infarto agudo de miocardio y angina inestable, un tipo de dolor grave en el pecho) y en su análisis de sangre se han encontrado unos resultados elevados en ciertas pruebas del corazón.

Xarelto / Rivaroxabán reduce el riesgo de padecer otro infarto de miocardio en adultos, o bien reduce el riesgo de muerte a causa de una enfermedad del corazón o de los vasos sanguíneos. Le prescribirán Xarelto / Rivaroxabán junto a otro medicamento. Su médico también le indicará que tome:

- Ácido acetilsalicílico, o bien
- Ácido acetilsalicílico más clopidogrel o ticlopidina
- Se le ha diagnosticado un riesgo alto de formación de un coágulo sanguíneo debido a una enfermedad arterial coronaria o a una enfermedad arterial periférica que causa síntomas.

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

Xarelto / Rivaroxabán reduce el riesgo de formación de coágulos sanguíneos (eventos aterotrombóticos) en los adultos.

Le prescribirán Xarelto / Rivaroxabán junto a otro medicamento. Su médico también le indicará que tome ácido acetilsalicílico.

En algunos casos, si se le administra Xarelto / Rivaroxabán después de una intervención para abrir una arteria estrechada o cerrada de la pierna con el fin de restablecer el flujo sanguíneo, su médico puede recetarle también clopidogrel para que lo tome además con el ácido acetilsalicílico durante un breve periodo de tiempo.

Xarelto contiene el principio activo rivaroxabán, que pertenece a un grupo de medicamentos llamados medicamentos antitrombóticos. Actúa bloqueando un factor de la coagulación (factor Xa) y, por lo tanto, reduciendo la tendencia de la sangre a formar coágulos.

## **2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR XARELTO / RIVAROXABÁN?**

### **No tome Xarelto / Rivaroxabán**

- si es alérgico a rivaroxabán o a alguno de los demás componentes de este medicamento
- si sangra excesivamente
- si padece una enfermedad o problemas en un órgano del cuerpo que aumente el riesgo de hemorragia grave (por ejemplo, úlcera de estómago, lesión o hemorragia en el cerebro, o una intervención quirúrgica reciente en el cerebro o en los ojos)
- si está tomando medicamentos para prevenir la formación de coágulos sanguíneos (p.ej., warfarina, dabigatran, apixaban o heparina), excepto cuando esté cambiando de tratamiento anticoagulante o mientras se le esté administrando heparina a través de un catéter venoso o arterial, para que éste no se obstruya
- si padece un síndrome coronario agudo y previamente ha sufrido una hemorragia o ha tenido un coágulo sanguíneo en el cerebro (ictus)
- si padece una enfermedad de las arterias coronarias o una enfermedad de las arterias periféricas y previamente ha sufrido una hemorragia en el cerebro (ictus) o una obstrucción de las arterias pequeñas que llevan la sangre a los tejidos profundos del cerebro (ictus lacunar) o si ha tenido un coágulo de sangre en el cerebro (ictus isquémico no lacunar) en el mes anterior
- si padece una enfermedad del hígado que pueda aumentar el riesgo de sangrado
- si está embarazada o en periodo de lactancia

**No tome Xarelto / Rivaroxabán e informe a su médico** si alguna de estas circunstancias se aplica a su caso.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Xarelto / Rivaroxabán.

Xarelto / Rivaroxabán no se debe utilizar en combinación con otros medicamentos que reduzcan la coagulación de la sangre distintos del ácido acetilsalicílico o clopidogrel/ticlopirina, como, por ejemplo, prasugrel o ticagrelor.

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

Tenga especial cuidado con Xarelto / Rivaroxabán

- si presenta un riesgo aumentado de sangrado, como puede suceder en las siguientes situaciones:
  - insuficiencia renal grave, ya que el funcionamiento de los riñones puede afectar a la cantidad de medicamento que actúa en su organismo
  - si está tomando otros medicamentos para prevenir la formación de coágulos de sangre (por ejemplo, warfarina, dabigatran, apixaban o heparina), cuando cambie a otro tratamiento anticoagulante o mientras reciba heparina a través de un catéter venoso o arterial, para que éste no se obstruya (ver sección “Otros medicamentos y Xarelto / Rivaroxabán”)
  - enfermedad hemorrágica
  - presión arterial muy alta, no controlada por tratamiento médico
  - enfermedades del estómago o del intestino que puedan causar una hemorragia, como, por ejemplo, inflamación del estómago o del intestino, inflamación del esófago (garganta), por ejemplo debido a la enfermedad de reflujo gastroesofágico (enfermedad en la que el ácido del estómago asciende hacia arriba en el esófago), o tumores localizados en el estómago, los intestinos, el tracto genital o el tracto urinario
  - Un problema en los vasos sanguíneos de la parte posterior de sus ojos (retinopatía)
  - una enfermedad pulmonar en la que los bronquios están dilatados y llenos de pus (bronquiectasia) o bien, ha sufrido una hemorragia previa en los pulmones
  - tiene más de 75 años
  - si pesa menos de 60 kg
  - tiene una enfermedad arterial coronaria con insuficiencia cardíaca sintomática grave.
- si lleva una prótesis valvular cardíaca
- si sabe que padece una enfermedad denominada síndrome antifosfolípídico (un trastorno del sistema inmunitario que aumenta el riesgo de que se formen coágulos de sangre), informe a su médico para que decida si puede ser necesario modificar el tratamiento

**Informe a su médico si presenta alguna de estas situaciones** antes de tomar Xarelto / Rivaroxabán. Su médico decidirá si debe ser tratado con este medicamento y si debe mantenerse bajo observación más estrecha.

#### **Si necesita una intervención quirúrgica**

- Es muy importante tomar Xarelto / Rivaroxabán antes y después de la operación, exactamente a las horas en que su médico se lo indique
- Si su operación requiere la colocación de un catéter o inyección en la columna vertebral (por ejemplo, para anestesia epidural o espinal, o reducción del dolor):
  - Es muy importante tomar Xarelto / Rivaroxabán, antes y después de la inyección o de la extracción del catéter, exactamente a las horas que su médico le haya indicado
  - Informe a su médico inmediatamente si presenta adormecimiento o debilidad en las piernas o problemas en el intestino o en la vejiga al final de la anestesia, porque es necesaria una atención urgente.

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

### Niños y adolescentes

Xarelto / Rivaroxabán 2,5 mg comprimidos **no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años**. No se dispone de suficiente información sobre su uso en niños y adolescentes.

### Otros medicamentos y Xarelto / Rivaroxabán

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

#### Si está tomando:

- Algún medicamento para una infección por hongos (p. ej., fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), salvo si sólo se aplican en la piel
- Comprimidos con ketoconazol (se usan para tratar el síndrome de Cushing, en el que el cuerpo produce un exceso de cortisol)
- Algún medicamento para infecciones bacterianas (p.ej., claritromicina, eritromicina)
- Algún medicamento antiviral para el VIH / SIDA (p. ej., ritonavir)
- Otros medicamentos para disminuir la coagulación de la sangre (p. ej. enoxaparina, clopidogrel o antagonistas de la vitamina K como la warfarina o el acenocoumarol, prasugrel o ticagrelor (ver sección “Advertencias y precauciones”))
- Antiinflamatorios y medicamentos para aliviar el dolor (p. ej. naproxeno o ácido acetilsalicílico)
- Dronedarona, un medicamento para el tratamiento del latido cardiaco irregular
- Algunos medicamentos para tratar la depresión (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (IRSN))

**Si alguna de las circunstancias anteriores le aplica, informe a su médico** antes de tomar Xarelto / Rivaroxabán, porque el efecto de Xarelto / Rivaroxabán podría verse aumentado. Su médico decidirá si debe ser tratado con este medicamento y si debe mantenerse bajo observación más estrecha.

Si su médico considera que tiene un mayor riesgo de desarrollar una úlcera gástrica o intestinal, podría recomendarle utilizar, además, un tratamiento preventivo.

#### Si está tomando:

- Algún medicamento para el tratamiento de la epilepsia (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital)
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) una planta medicinal para el tratamiento de la depresión
- Rifampicina, un antibiótico

**Si alguna de las circunstancias anteriores le aplica, informe a su médico** antes de tomar Xarelto / Rivaroxabán, porque el efecto de Xarelto / Rivaroxabán podría verse

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

reducido. Su médico decidirá si debe ser tratado con Xarelto / Rivaroxabán y si debe mantenerse bajo observación más estrecha.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, no tome Xarelto / Rivaroxabán. Si hay alguna posibilidad de que se quede embarazada, utilice un anticonceptivo fiable mientras toma Xarelto / Rivaroxabán. Si se queda embarazada mientras toma Xarelto / Rivaroxabán, informe inmediatamente a su médico, quien decidirá cómo deberá tratarse.

### **Conducción y uso de máquinas**

Xarelto / Rivaroxabán puede causar mareos (efecto adverso frecuente) o desvanecimientos (efecto adverso poco frecuente) (*ver sección "Posibles efectos adversos"*). No debe conducir, montar en bicicleta ni utilizar herramientas o máquinas si está afectado por estos síntomas.

### **Xarelto / Rivaroxabán contiene lactosa y sodio**

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Todos los componentes utilizados para la elaboración de este producto son libres de gluten.

## **3. ¿CÓMO TOMAR XARELTO / RIVAROXABÁN?**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

### **¿Qué dosis tomar?**

La dosis recomendada es de un comprimido de 2,5 mg dos veces al día. Tome Xarelto / Rivaroxabán a la misma hora cada día (por ejemplo, un comprimido por la mañana y otro por la noche). Este medicamento puede tomarse con o sin alimentos.

Si tiene dificultad para tragar el comprimido entero, consulte a su médico sobre otras formas de tomar Xarelto / Rivaroxabán. El comprimido puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana, inmediatamente antes de tomarlo.

Si es necesario, su médico también puede administrarle el comprimido de Xarelto / Rivaroxabán triturado a través de una sonda gástrica.

Le prescribirán Xarelto / Rivaroxabán junto a otro medicamento.

Su médico también le indicará que tome ácido acetilsalicílico.

Si recibe Xarelto / Rivaroxabán después de un síndrome coronario agudo, es posible que su médico le indique que tome también clopidogrel o ticlopidina.

Si se le administra Xarelto / Rivaroxabán después de una intervención para abrir una arteria estrechada o cerrada de la pierna con el fin de restablecer el flujo sanguíneo, su médico puede

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

recetarle también clopidogrel para que lo tome además del ácido acetilsalicílico durante un breve periodo de tiempo.

Su médico le indicará la dosis a tomar (generalmente entre 75 y 100 mg de ácido acetilsalicílico al día o una dosis diaria de 75 a 100 mg de ácido acetilsalicílico más una dosis diaria de 75 mg de clopidogrel o una dosis diaria estándar de ticlopidina).

#### **¿Cuándo iniciar el tratamiento con Xarelto / Rivaroxabán?**

El tratamiento con Xarelto / Rivaroxabán después de un síndrome coronario agudo debe iniciarse lo antes posible, una vez se ha estabilizado el síndrome coronario agudo, es decir, a partir de las 24 horas tras su admisión en el hospital y en el momento en que finalizaría el tratamiento anticoagulante por vía parenteral (mediante inyección).

Su médico le indicará cuándo iniciar el tratamiento con Xarelto / Rivaroxabán si se le ha diagnosticado una enfermedad arterial coronaria o una enfermedad arterial periférica.

El médico decidirá durante cuánto tiempo debe seguir tomando el tratamiento.

#### **Si toma más Xarelto / Rivaroxabán del que debe**

**Llame inmediatamente a su médico** si ha tomado demasiados comprimidos de Xarelto / Rivaroxabán. Tomar demasiado Xarelto / Rivaroxabán aumenta el riesgo de sangrado. Concurra al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

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

En Uruguay: CIAT (2) 1722.

#### **Si olvidó tomar Xarelto / Rivaroxabán**

No tome más de un comprimido en un solo día para compensar una dosis olvidada. Si olvida tomar una dosis, tome el siguiente comprimido a la hora habitual.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Xarelto / Rivaroxabán**

Tome Xarelto / Rivaroxabán de manera regular durante el tiempo que le indique su médico. No interrumpa el tratamiento con Xarelto / Rivaroxabán sin hablar antes con su médico. Si deja de tomar este medicamento, puede aumentar su riesgo de padecer otro infarto de miocardio, un ictus o morir por una enfermedad relacionada con su corazón o sus vasos sanguíneos.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

Al igual que otros medicamentos similares para reducir la formación de coágulos de sangre, Xarelto / Rivaroxabán puede causar sangrados que pueden poner en peligro la vida del paciente. Un sangrado excesivo puede causar una caída repentina de la presión arterial (shock). En algunos casos el sangrado puede no ser evidente.

**Avisé inmediatamente a su médico si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas:**

**Signos de sangrado**

- sangrado en el cerebro o en el interior del cráneo (los síntomas pueden incluir dolor de cabeza, debilidad de un lado del cuerpo, vómitos, convulsiones, disminución del nivel de conciencia y rigidez del cuello. Se trata de una emergencia médica grave. ¡Acude inmediatamente al médico!)
- sangrado prolongado o excesivo
- debilidad excepcional, cansancio, palidez, mareos, dolor de cabeza, hinchazón inexplicable, dificultad al respirar, dolor en el pecho o angina de pecho

Su médico decidirá entre mantenerle bajo una observación más estrecha o cambiarle el tratamiento.

**Signos de reacciones graves en la piel**

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

La frecuencia de estos efectos adversos es muy rara (hasta 1 de cada 10.000 personas).

**Signos de reacciones alérgicas graves**

- hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta; dificultad para tragar; ronchas y dificultad para respirar; bajada repentina de la presión arterial.

Las frecuencias de las reacciones alérgicas graves son muy raras (reacciones anafilácticas, que incluyen shock anafiláctico; pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas) y poco frecuentes (angioedema y edema alérgico; pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).

**Lista general de efectos adversos**

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- disminución de los glóbulos rojos que puede causar palidez y debilidad o dificultad para respirar
- sangrado del estómago o del intestino, hemorragia urogenital (incluyendo sangre en la orina y sangrado menstrual abundante), hemorragia nasal, sangrado de las encías
- sangrado en el ojo (incluyendo sangrado en la parte blanca del ojo)
- sangrado hacia un tejido o cavidad del organismo (hematoma, cardenales)
- tos con sangre
- sangrado de la piel o debajo de la piel
- sangrado después de una operación

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

- supuración de sangre o líquido de una herida quirúrgica
- hinchazón en las extremidades
- dolor en las extremidades
- alteración de la función de los riñones (puede verse en los análisis realizados por el médico)
- fiebre
- dolor de estómago, indigestión, mareo o sensación de mareo, estreñimiento, diarrea
- presión arterial baja (los síntomas pueden ser sensación de mareo o desvanecimiento al ponerse de pie)
- disminución general de la fuerza y la energía (debilidad, cansancio), dolor de cabeza, mareos
- sarpullido, picor de la piel
- los análisis de sangre pueden mostrar un aumento de algunas enzimas hepáticas

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- sangrado en el cerebro o en el interior del cráneo (ver arriba, signos de sangrado)
- sangrado en una articulación, que causa dolor e hinchazón
- trombocitopenia (número bajo de plaquetas, células que ayudan a la coagulación de la sangre)
- reacción alérgica, incluyendo reacción alérgica de la piel
- alteración de la función del hígado (puede verse en los análisis realizados por el médico)
- los análisis de sangre pueden mostrar un aumento de la bilirrubina, de algunas enzimas pancreáticas o hepáticas, o del número de plaquetas
- desvanecimiento
- sensación de malestar
- aumento de la frecuencia cardíaca
- sequedad de boca
- ronchas

**Raros** (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- sangrado en un músculo
- colestasis (disminución del flujo de la bilis), hepatitis, que incluye lesión traumática hepatocelular (inflamación o daño hepático)
- coloración amarilla de la piel y en los ojos (ictericia)
- hinchazón localizada
- acumulación de sangre (hematoma) en la ingle como complicación después de una cirugía cardíaca en la que se introduce un catéter en la arteria de la pierna (pseudoaneurisma)

**Muy raros** (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- acumulación de eosinófilos, un tipo de glóbulos blancos granulocíticos que causan inflamación en el pulmón (neumonía eosinofílica)

**Frecuencia no conocida** (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- insuficiencia renal después de una hemorragia grave

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

- sangrado en el riñón, a veces con presencia de sangre en la orina, lo que provoca la incapacidad de los riñones para funcionar correctamente (nefropatía relacionada con anticoagulantes)
- aumento de la presión en los músculos de las piernas o de los brazos después de una hemorragia, que causa dolor, hinchazón, alteración de la sensibilidad, adormecimiento o parálisis (síndrome compartimental después de una hemorragia)

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

### **5. CONSERVACIÓN DE XARELTO / RIVAROXABÁN**

Mantenga este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad indicada en la caja y en cada blíster.

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

Conservar a temperatura ambiente (inferior a 30°C).

### **6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL**

#### **Composición de Xarelto / Rivaroxabán**

- El principio activo es Rivaroxabán. Cada comprimido contiene 2,5 mg de Rivaroxabán.
- Los otros componentes son:  
Núcleo del comprimido de 2,5 mg:  
Celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, lactosa monohidrato, hipromelosa 5 cP, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio.  
Recubrimiento, comprimido de 2,5 mg:  
macrogol 3350, hipromelosa 15 cP, dióxido de titanio (E171), amarillo de óxido de hierro.

#### **Aspecto de Xarelto / Rivaroxabán y contenido del envase**

Los comprimidos con recubrimiento pelicular Xarelto / Rivaroxabán 2,5 mg son de un color amarillo claro, redondos, con la cruz de BAYER en una cara y "2,5" y un triángulo en la otra. Pueden estar envasados en blíster en cajas de cartón de 14, 28, 56, 60, 98, 168 o 196 comprimidos con recubrimiento pelicular o en blíster de dosis unitarias en cajas de cartón de 10 x 1 o 100 x 1 comprimidos con recubrimiento pelicular.

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

(\* ) Es posible que no todas las presentaciones se encuentren disponibles en todos los países.

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

### **Titular de la autorización de comercialización y fabricante**

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

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por: Bayer AG, Leverkusen – Alemania.

Bajo licencia de Bayer AG, Alemania

En Argentina:

Importado y distribuido por BAYER S.A., Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) –

Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No. 54896

Venta bajo receta.

En Uruguay:

Representado, importado y distribuido por:

Bayer S.A. R.L. N°4– Luis A. de Herrera 1248 WTC Torre III, unidad 2074/2075 - Montevideo –

Reg. MSP N° 43946 – Dir. Téc.: Q.F. Verónica Rieger.

Venta bajo receta profesional.

Servicio de información personalizada: 0800 2104.

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

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

IF-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT

AR-UY  
Xarelto 2,5 – CCDS 18

Página 46 de 47

Página 46 de 47



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-139001321 INF PTE

---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.16 14:19:36 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.16 14:19:37 -03:00

## PROYECTO DE RÓTULO

**Xarelto® 2,5 mg**

**Rivaroxabán 2,5 mg**

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Alemana

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

Composición: Cada comprimido recubierto contiene:

Principio activo: Rivaroxabán 2,5 mg.

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

### PRESENTACIÓN;

Envase conteniendo 14 comprimidos.

Conservar a temperatura ambiente (inferior a 30°C).

Todos los componentes utilizados para la elaboración de este producto son libres de gluten.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por: Bayer AG, Leverkusen – Alemania.

Bajo licencia de Bayer AG, Alemania

En Argentina:

Importado y distribuido por BAYER S.A., Ricardo Gutiérrez 3652 – (B1605EHD) –

Munro, Prov. De Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No. 54896

Venta bajo receta.

En Uruguay:

Representado, importado y distribuido por:

Bayer S.A. R.L. N°4– Luis A. de Herrera 1248 WTC Torre III, unidad 2074/2075 – Montevideo –

Reg. MSP N° 43946 – Dir. Téc.: Q.F. Verónica Rieger.

Venta bajo receta profesional.

Servicio de información personalizada: 0800 2104.

Lote:

Vencimiento:

\* Idéntico texto llevan las presentaciones de 28, 56, 60, 98, 168 y 196 comprimidos.



CASARO Veronica Alicia  
CUIL 27226564611

AR-UY

Xarelto 2,5 – CCDS 18



FABRIZIO Silvia Marta  
CUIL 23185977854

IP-2023-141891560-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-139001321 ROT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.16 14:20:00 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.16 14:20:00 -03:00