



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-139055994-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-139055994-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 10 mg / RIVAROXABAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RIVAROXABAN 10 mg; aprobado por Certificado N° 54.896.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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

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

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma BAYER S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada XARELTO 10 mg / RIVAROXABAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RIVAROXABAN 10 mg; el proyecto de rótulos obrante en los documentos: IF-2024-07450807-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-07452031-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2024-07452557-APN-DERM#ANMAT.

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

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2023-139055994-APN-DGA#ANMAT

Jfs

rl

Digitally signed by PEARSON Enriqueta Maria
Date: 2024.02.20 17:01:55 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.20 17:02:02 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

XARELTO® 10 mg

RIVAROXABÁN 10 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Alemana

Venta bajo receta.

COMPOSICIÓN

XARELTO® 10 mg

1 comprimido recubierto contiene 10,0 mg de Rivaroxabán.

Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, lactosa monohidrato, hipromelosa 5 cP, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, cubierta pelicular: hipromelosa 15 cP, macrogol 3350, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172) c.s.

PRESENTACIÓN

Envases con 5 comprimidos recubiertos.

No debe utilizarse luego de la fecha de vencimiento.

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

MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

® Marca registrada de Bayer AG – Alemania.

Fabricado por: Bayer AG, Leverkusen - Alemania

En Argentina:

Importado y distribuido por:

Bayer S.A., Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Dir. Téc.: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Cert. No. 54896

Fecha de última revisión:

En Bolivia:

Importado y distribuido por:

Bayer Boliviana Ltda.

Av. Las Ramblas

Edificio Tacuaral II Piso 2

Centro Empresarial (Equipetrol Norte)

Santa Cruz – Bolivia

Q.F. Responsable: Susana Antezana

XARELTO® 10 mg: Reg. San. No. II-39066/2019

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 45 de 46

Página 1 de 2

IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

Venta bajo receta médica

En Paraguay:

Importado y distribuido por Bayer S.A.

Avda. Santa Teresa 2245 casi Avda. Aviadores del Chaco,

Asunción - Paraguay - Teléf. 617 3500

D.T.: Verónica P. Acosta Ubaldi - Reg. Prof. 1.869

Venta autorizada por DINAVISA

XARELTO® 10 mg: Certificado No. 15921-03-EF

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 M.S.P N°42366. Dir. Téc.: Q.F. Verónica Rieger

Venta bajo receta profesional. Servicio de información personalizada: 0800 2104

Lote:

Vencimiento:

* Idéntico texto llevan las presentaciones por 10 y 30 comprimidos recubiertos



CASARO Veronica Alicia

CUIL 27226564611

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)



FABRIZIO Silvia Marta

CUIL 23185977854

Página 2 de 2

IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

Página 46 de 46

Página 46 de 46



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-139055994- BAYER - Rotulo secundario -Certificado N54.896.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.22 12:51:36 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.22 12:51:37 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

XARELTO® 10 mg

RIVAROXABÁN 10 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta.

Industria Alemana

COMPOSICIÓN

XARELTO® 10 mg

1 comprimido recubierto contiene 10,0 mg de Rivaroxabán.

Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, lactosa monohidrato, hipromelosa 5 cP, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, cubierta pelicular: hipromelosa 15 cP, macrogol 3350, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172) c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agentes antitrombóticos, inhibidores directos del factor Xa. Código ATC: B01AF01

INDICACIONES

Prevención del Tromboembolismo Venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

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 en adultos (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo" información sobre pacientes con EP hemodinámicamente inestables).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Mecanismo de acción

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

La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación de la 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.

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 los pacientes sometidos a una

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 1 de 46

Página 1 de 44

IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

intervención de cirugía ortopédica mayor, los percentiles 5/95 del TP (Neoplastin), de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido (es decir, en el momento del efecto máximo), variaron entre 13 y 25 seg. (valores basales antes de la intervención 12 a 15 seg.).

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 (TTPa) y el HepTest también están prolongados de forma dosis-dependiente; sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico del rivaroxabán.

No es necesario monitorizar los parámetros de la 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 clínica y seguridad

Prevención del TEV en los pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

El programa clínico de rivaroxabán fue diseñado para demostrar su eficacia en la prevención de los eventos del tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda (TVP) proximal y distal, y embolia pulmonar (EP), en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores. En ensayos clínicos de fase III doble ciego, controlados y aleatorizados, el programa RECORD estudió a más de 9.500 pacientes (7.050 con cirugía de reemplazo total de cadera y 2.531 con reemplazo total de rodilla).

El tratamiento con rivaroxabán, a una dosis de 10 mg una vez al día, iniciado no antes de 6 horas después de la intervención quirúrgica, se comparó con enoxaparina, a una dosis de 40 mg una vez al día, administrada 12 horas antes de la intervención.

En los tres ensayos clínicos de fase III (véase la Tabla 1), rivaroxabán redujo significativamente la tasa de tromboembolismo venoso total (cualquier TVP detectada mediante flebografía o sintomática, EP no mortal y muerte) y la tasa de TEV mayor (TVP proximal, EP no mortal y muerte relacionada con TEV), es decir, los criterios principales y secundarios mayores pre-especificados en la valoración de la eficacia. Además, en los tres ensayos clínicos, la tasa de TEV sintomático (TVP sintomática, EP no mortal, muerte relacionada con TEV) fue más baja en los pacientes tratados con rivaroxabán, en comparación con los pacientes tratados con enoxaparina.

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 2 de 46

Página 2 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

El criterio de valoración primario de seguridad, la hemorragia mayor, mostró tasas comparables en los pacientes tratados con 10 mg de rivaroxabán, en comparación con 40 mg de enoxaparina.

Tabla 1. Resultados de eficacia y seguridad de los estudios clínicos de fase III

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Población del estudio	4.541 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de la cadera			2.509 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de la cadera			2.531 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de la rodilla		
Posología y duración del tratamiento después de la intervención	Rivaroxabán 10 mg una vez al día 35 ± 4 días	Enoxaparina 40 mg una vez al día 35 ± 4 días	P	Rivaroxabán 10 mg una vez al día 35 ± 4 días	Enoxaparina 40 mg una vez al día 12 ± 2 días	p	Rivaroxabán 10 mg una vez al día 12 ± 2 días	Enoxaparina 40 mg una vez al día 12 ± 2 días	p
TEV total	18 (1,1%)	58 (3,7%)	<0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	<0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	<0,001
TEV mayor	4 (0,2%)	33 (2,0%)	<0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	<0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
TEV sintomático	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7 %)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Hemorragias mayores	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

El análisis de los resultados agrupados de los ensayos clínicos de fase III corroboró los datos obtenidos en los estudios individuales en cuanto a la reducción del TEV total, TEV mayor y TEV sintomático con 10 mg de rivaroxabán, una vez al día, en comparación con 40 mg de enoxaparina, una vez al día.

Además del programa de estudios fase III RECORD, se llevó a cabo un estudio de cohortes, posautorización, de no intervención, abierto (estudio XAMOS) que incluyó 17.413 pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de cadera o rodilla y en el que se comparó rivaroxabán con el tratamiento trombotoproláctico estándar, en condiciones de práctica habitual. Se observó TEV sintomático en 57 (0,6%) pacientes del grupo rivaroxabán (n = 8.778) y en 88 (1,0%) pacientes del grupo de tratamiento estándar (n = 8.635; HR 0,63; IC 95% 0,43-0,91 en la población de seguridad). En cuanto a la hemorragia mayor, se observó en 35 (0,4%) y 29 (0,3%) pacientes en el grupo rivaroxabán y del tratamiento estándar, respectivamente (HR 1,10; IC 95% 0,67-1,80). Estos resultados fueron coherentes con los obtenidos de los ensayos clínicos pivotaes aleatorizados.

Tratamiento de la TVP, de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP

El programa clínico de rivaroxabán se diseñó para demostrar la eficacia de rivaroxabán en el tratamiento inicial y continuado de la TVP aguda y de la EP y en la prevención de sus recurrencias. En cuatro estudios clínicos de fase III, aleatorizados y controlados (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension y Einstein Choice), se estudiaron más de 12.800 pacientes; adicionalmente, se

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 3 de 46

Página 3 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

realizó un análisis agrupado predefinido de los estudios Einstein DVT y Einstein EP. La duración combinada total del tratamiento en todos los estudios fue de 21 meses.

En el estudio Einstein DVT, se estudiaron 3.449 pacientes con TVP aguda para el tratamiento de la TVP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP (se excluyeron los pacientes que presentaban EP sintomática). La duración del tratamiento fue de 3, 6 o 12 meses, dependiendo del criterio clínico del investigador.

Para el tratamiento inicial de la TVP aguda se administró rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas y a continuación, rivaroxabán 20 mg una vez al día.

En el estudio Einstein PE, se estudiaron 4.832 pacientes con EP aguda para el tratamiento de la EP y para la prevención de las recurrencias de TVP y EP. La duración del tratamiento fue de 3, 6 o 12 meses, en función del juicio clínico del investigador.

Para el tratamiento inicial de EP aguda, se administró 15 mg de rivaroxabán dos veces al día durante tres semanas. Esta pauta fue seguida por 20 mg de rivaroxabán una vez al día.

En los dos estudios Einstein DVT y Einstein PE, el tratamiento comparador fue enoxaparina administrada durante al menos cinco días, en combinación con un antagonista de la vitamina K hasta que el TP/INR estuviera en rango terapéutico ($\geq 2,0$). El tratamiento se continuó con un antagonista de la vitamina K, con un ajuste de dosis para mantener los valores de TP/INR dentro del rango terapéutico de 2,0 a 3,0.

En el estudio Einstein Extension para la prevención de la TVP recurrente o de la EP se estudiaron 1.197 pacientes con TVP o EP. El tratamiento tuvo una duración adicional de 6 o 12 meses en pacientes que previamente habían completado un periodo de 6 a 12 meses de tratamiento por TEV, en función del criterio clínico del investigador. Se comparó rivaroxabán 20 mg una vez al día con placebo.

Los estudios Einstein DVT, PE y Extension usaron los mismos criterios de valoración primarios y secundarios predefinidos de eficacia. El criterio de valoración primario de eficacia fue el TEV sintomático y recurrente, definido como la combinación de TVP recurrente o bien EP mortal o no mortal. El criterio de valoración secundario de eficacia se definió como la combinación de TVP recurrente, EP no mortal y mortalidad por todas las causas.

En el estudio Einstein Choice, se estudiaron 3.396 pacientes con TVP y/o EP sintomática confirmada que completaron de 6 a 12 meses de tratamiento anticoagulante para la prevención de la EP mortal o la TVP o EP sintomática, recurrente y no mortal. Se excluyeron del estudio a los pacientes con una indicación de anticoagulación continuada con dosificación terapéutica. La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses, dependiendo de la fecha individual de aleatorización (mediana: 351 días). Se compararon rivaroxabán 20 mg una vez al día y rivaroxabán 10 mg una vez al día con 100 mg de ácido acetilsalicílico una vez al día.

El criterio de valoración primario de eficacia fue el TEV sintomático y recurrente, definido como la combinación de TVP recurrente o bien EP mortal o no mortal.

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 4 de 46

Página 4 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

En el estudio Einstein DVT (ver tabla 2) rivaroxabán demostró ser no inferior a enoxaparina / antagonista de la vitamina K (AVK) para el criterio de valoración principal de eficacia ($p < 0,0001$ (prueba de no inferioridad); cociente de riesgos (Hazard Ratio (HR)): 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (prueba de superioridad)). El beneficio clínico neto pre-especificado (criterio de valoración primario de eficacia más episodios hemorrágicos mayores) mostró un HR de 0,67 ((IC 95%: 0,47-0,95), valor nominal de $p = 0,027$) en favor de rivaroxabán. Los valores del INR estuvieron dentro del rango terapéutico un promedio del 60,3% del tiempo para una duración media del tratamiento de 189 días, y del 55,4%, 60,1% y 62,8% del tiempo en los grupos con una duración prevista del tratamiento de 3, 6, y 12 meses, respectivamente. En el grupo de tratamiento con enoxaparina/AVK, no se observó una relación clara entre la media del TRT (tiempo dentro del rango objetivo de INR entre 2,0-3,0) del centro en los terciles de igual tamaño y la incidencia de TEV recurrente ($p = 0,932$ para la interacción). En el tercil más alto según el control del centro, el HR de rivaroxabán con respecto a warfarina fue de 0,69 (IC 95%: 0,35-1,35).

Las tasas de incidencia del criterio de valoración principal de seguridad (hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante), así como el criterio de valoración secundario de seguridad (hemorragia mayor) fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

Tabla 2. Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III Einstein DVT

Población del estudio	3.449 pacientes con trombosis venosa profunda aguda sintomática	
Pauta de tratamiento y duración	Rivaroxabán ^{a)} 3, 6 o 12 meses N=1.731	Enoxaparina/AVK ^{b)} 3, 6 o 12 meses N=1.718
TEV sintomático recurrente *	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP sintomática recurrente	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP sintomática recurrente	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP y TVP sintomática	1 (0,1%)	0
EP mortal/Muerte en la que no puede descartarse EP	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Eventos hemorrágicos mayores	14 (0,8%)	20 (1,2%)

^{a)} Rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de rivaroxabán 20 mg una vez al día.

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 5 de 46

Página 5 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

b) Enoxaparina durante al menos 5 días, solapado con y seguido por AVK.

* $p < 0,0001$ (no-inferioridad; HR pre-especificado de 2,0); HR: 0,680 (0,443 – 1,042), $p = 0,076$ (superioridad).

En el estudio Einstein PE (ver tabla 3) rivaroxabán demostró ser no inferior a la enoxaparina/AVK para el criterio de valoración primario de eficacia ($p = 0,0026$ (prueba de no inferioridad); HR: 1,123 (0,749-1,684)). El beneficio clínico neto pre-especificado (resultado de eficacia primaria más eventos de sangrado mayor) se reportó con un HR de 0,849 ((IC del 95%: 0,633 a 1,139), valor nominal de $p = 0,275$). Los valores de INR estuvieron dentro del rango terapéutico una media del 63% del tiempo para la duración media del tratamiento de 215 días, y el 57%, 62% y 65% del tiempo en los grupos de duración prevista de tratamiento de 3, 6 y 12 meses, respectivamente. En el grupo de enoxaparina/AVK, no hubo una relación clara entre el nivel de la media TRT del centro (Tiempo en objetivo de INR de 2,0-3,0) en los terciles de igual tamaño y la incidencia de la recurrencia de TEV ($p = 0,082$ para la interacción). En el tercil superior de acuerdo con el centro, el HR con rivaroxabán en comparación con warfarina fue 0,642 (IC 95%: 0,277 – 1,484).

Las tasas de incidencia del criterio de valoración primario de seguridad (eventos hemorrágicos mayores o no mayores clínicamente relevantes) fueron ligeramente inferiores en el grupo de tratamiento con rivaroxabán (10,3% (249/2412) frente a las del grupo de tratamiento con enoxaparina/AVK (11,4% (274/2405)). La incidencia de los criterios de valoración secundarios de seguridad (eventos de sangrado mayor) fue inferior en el grupo de rivaroxabán (1,1% (26/2412) comparado con la de enoxaparina/grupo AVK (2,2% (52/2405)), con un HR 0,493 (IC 95 %: 0,308-0,789).

Tabla 3. Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III Einstein PE

Población del estudio	4.832 pacientes con EP sintomática aguda	
Pauta de tratamiento y duración	Rivaroxabán ^{a)} 3, 6 o 12 meses N=2.419	Enoxaparina/AVK ^{b)} 3, 6 o 12 meses N=2.413
TEV sintomático recurrente *	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP sintomática recurrente	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP sintomática recurrente	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP y TVP sintomática	0	2 (< 0,1%)
EP mortal/Muerte en la que no puede descartarse EP	11 (0,5%)	7 (0,3%)

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 6 de 46

Página 6 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Eventos hemorrágicos mayores	26 (1,1%)	52 (2,2%)

^{a)} Rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de rivaroxabán 20 mg una vez al día.

^{b)} Enoxaparina durante al menos 5 días, solapado con y seguido por AVK.

* $p < 0,0026$ (no-inferioridad; HR pre-especificado de 2,0); HR: 1,123 (0,749 – 1,684).

Se realizó un análisis agrupado pre-especificado de los resultados de los estudios Einstein DVT y PE (ver tabla 4).

Tabla 4. Resultados de eficacia y seguridad del análisis agrupado de los estudios de fase III Einstein DVT y Einstein PE

Población del estudio	8.281 pacientes con TVP sintomática aguda o EP	
Pauta de tratamiento y duración	Rivaroxabán ^{a)} 3, 6 o 12 meses N=4.150	Enoxaparina/AVK ^{b)} 3, 6 o 12 meses N=4.131
TEV sintomático recurrente *	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP sintomática recurrente	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP sintomática recurrente	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP y TVP sintomática	1 ($< 0,1\%$)	2 ($< 0,1\%$)
EP mortal/Muerte en la que no puede descartarse EP	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Eventos hemorrágicos mayores	40 (1,0%)	72 (1,7%)

^{a)} Rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de rivaroxabán 20 mg una vez al día.

^{b)} Enoxaparina durante al menos 5 días, solapado con y seguido por AVK.

* $p < 0,0001$ (no-inferioridad; HR pre-especificado de 1,75); HR: 0,886 (0,661 – 1,186).

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 7 de 46

Página 7 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

El beneficio clínico neto pre-especificado (criterio de valoración primario de eficacia más eventos de sangrado mayor) del análisis agrupado se reportó con un HR de 0,771 ((IC 95%: 0,614 - 0,967), valor nominal de $p = 0,0244$).

En el estudio Einstein Extension (ver tabla 5), rivaroxabán fue superior a placebo en cuanto a los criterios de valoración primario y secundario de eficacia. En cuanto al criterio de valoración primario de seguridad (hemorragia mayor) hubo una tasa de incidencia numéricamente superior no significativa en los pacientes tratados con rivaroxabán 20 mg una vez al día, en comparación con placebo. El criterio de valoración secundario de seguridad (hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante) mostró unas tasas más altas en los pacientes tratados con rivaroxabán 20 mg una vez al día, en comparación con placebo.

Tabla 5. Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III Einstein Extension

Población del estudio	1.197 pacientes continuaron el tratamiento y la prevención del TEV recurrente	
Pauta de tratamiento	Rivaroxabán ^{a)} 6 o 12 meses N=602	Placebo 6 o 12 meses N=594
TEV recurrente y sintomático *	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP recurrente y sintomática	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP recurrente y sintomática	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP mortal/Muerte en la que no se puede descartar EP	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Hemorragia mayor	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	32 (5,4%)	7 (1,2%)

^{a)} Rivaroxabán 20 mg una vez al día.

* $p < 0,0001$ (superioridad), HR: 0,185 (0,087-0,393).

En el estudio Einstein Choice (ver tabla 6), rivaroxabán 20 mg y 10 mg fueron superiores a 100 mg de ácido acetilsalicílico en cuanto al criterio de valoración primario de eficacia. El criterio de valoración primario de seguridad (hemorragia mayor) fue similar en los pacientes tratados con rivaroxabán 20 mg y 10 mg una vez al día, en comparación con 100 mg de ácido acetilsalicílico.

Tabla 6. Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III Einstein Choice

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 8 de 46

Página 8 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

Población del estudio	3.396 pacientes continuaron la prevención del tromboembolismo venoso recurrente		
Pauta del tratamiento	Rivaroxabán 20 mg una vez al día N=1.107	Rivaroxabán 10 mg una vez al día N=1.127	AAS 100 mg una vez al día N=1.131
Mediana de la duración del tratamiento [rango intercuartil]	349 [189-362] días	353 [190-362] días	350 [186-362] días
TEV sintomático recurrente	17 (1,5%) *	13 (1,2%) **	50 (4,4%)
EP sintomática recurrente	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP sintomática recurrente	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP mortal/muerte en la que no se puede descartar EP	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
TEV sintomático recurrente, IM, ictus o embolia sistémica no SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Hemorragia mayor	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
TEV sintomático recurrente o hemorragia mayor (beneficio clínico neto)	23 (2,1%) +	17 (1,5%) ++	53 (4,7%)

* p < 0,001 (superioridad) rivaroxabán 20 mg una vez al día vs AAS 100 mg una vez al día; HR=0,34 (0,20–0,59)

** p < 0.001 (superioridad) rivaroxabán 10 mg una vez al día vs AAS 100 mg una vez al día; HR=0,26 (0,14–0,47)

+ Rivaroxabán 20 mg una vez al día vs. AAS 100 mg una vez al día; HR=0,44 (0,27–0,71), p = 0,0009 (nominal)

++ Rivaroxabán 10 mg una vez al día vs. AAS 100 mg una vez al día; HR=0,32 (0,18–0,55), p < 0,0001 (nominal)

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 9 de 46

Página 9 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

Además del programa de fase III EINSTEIN, se ha realizado un estudio prospectivo de cohortes, no intervencionista, abierto (XALIA) con adjudicación central de resultados, incluyendo TEV recurrente, hemorragia mayor y muerte. Se reclutaron 5.142 pacientes con TVP aguda para evaluar la seguridad a largo plazo de rivaroxabán, en comparación con el tratamiento anticoagulante de referencia, en condiciones de práctica clínica. Las tasas de hemorragia mayor, TEV recurrente y mortalidad por cualquier causa para rivaroxabán fueron de 0,7%, 1,4% y 0,5% respectivamente. Se hallaron diferencias en las características iniciales de los pacientes, incluyendo edad, cáncer e insuficiencia renal. Se realizó un análisis predefinido utilizando el índice de propensión estratificado para ajustar las diferencias en las características iniciales medidas, pero, a pesar de esto, la confusión residual puede influir en los resultados. Los HRs ajustados que compararon rivaroxabán con el tratamiento de referencia para la hemorragia mayor, TEV recurrente y mortalidad por cualquier causa fueron de 0,77 (IC 95% 0,40-1,50), 0,91 (IC 95% 0,54-1,54) y 0,51 (IC 95% 0,24-1,07), respectivamente.

Estos resultados en condiciones de práctica clínica son consistentes con el perfil de seguridad establecido en esta indicación.

En un estudio posautorización, no intervencionista, en más de 40.000 pacientes sin antecedentes de cáncer procedentes de cuatro países, se prescribió rivaroxabán para el tratamiento o la prevención de la TVP y la EP. Las tasas de eventos por cada 100 pacientes-año para los eventos de TEV/tromboembólicos sintomáticos/clínicamente aparentes que condujeron a la hospitalización oscilaron entre 0,64 (IC del 95%: 0,40 - 0,97) en el Reino Unido y 2,30 (IC del 95%: 2,11 - 2,51) en Alemania. Se produjeron hemorragias con resultado de hospitalización con unas tasas de eventos por 100 pacientes-año de 0,31 (IC del 95%: 0,23 - 0,42) para las hemorragias intracraneales, 0,89 (IC del 95%: 0,67 - 1,17) para las hemorragias gastrointestinales, 0,44 (IC del 95%: 0,26 - 0,74) para las hemorragias urogenitales y 0,41 (IC del 95%: 0,31 - 0,54) para otras hemorragias.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico con triple positividad de alto riesgo

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, independiente y con adjudicación ciega de los eventos, se comparó rivaroxabán con 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 anticuerpos antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos 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 de 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 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

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 10 de 46

Página 10 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

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 ($C_{máx}$) de 2 a 4 horas después de tomar el 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 AUC ni a la $C_{máx}$. Los comprimidos de 2,5 mg y de 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%, excepto el día de la intervención quirúrgica y el siguiente día, cuando la variabilidad de la exposición es alta (70%).

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 $C_{máx}$, 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 $C_{máx}$) fue comparable para rivaroxabán 20 mg, administrado por vía oral como comprimido triturado y mezclado con 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 las 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

De la dosis administrada de rivaroxabán, se metaboliza aproximadamente 2/3; después, la mitad se elimina por la vía renal y la otra mitad por vía fecal. El 1/3 restante de la dosis administrada se excreta

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 11 de 46

Página 11 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

directamente 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 amida.

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 vida media 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 vida media de eliminación de 5 a 9 horas y en personas de edad avanzada, con una vida media de eliminación de 11 a 13 horas.

Poblaciones especiales

Sexo

No hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas entre pacientes 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 latinoamericano, japonés o chino en cuanto a las propiedades farmacocinéticas o 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 aumentado significativamente en 2,3 veces, en comparación con voluntarios sanos. El AUC

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 12 de 46

Página 12 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

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 pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con 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 a 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 de rivaroxabán, correlacionado con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones del aclaramiento de creatinina. En personas 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 de 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 factores 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.

Debido a la elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que rivaroxabán sea dializable. No se recomienda el uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina <15 ml/min. Rivaroxabán debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Datos farmacocinéticos en pacientes

En los pacientes que recibieron rivaroxabán 10 mg una vez al día para la prevención del TEV, la concentración media geométrica (intervalo de predicción del 90%) a las 2 - 4 h y a las 24 h aproximadamente después de la dosis (lo que representa aproximadamente las concentraciones máxima y mínima durante el intervalo entre dosis) fue de 101 (7 - 273) y de 14 (4 - 51) 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 E_{max} . En el caso del TP, por lo general, el modelo

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 13 de 46

Página 13 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

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, aproximadamente, 3 - 4 seg/(100 µg/l). Los resultados de los análisis de la relación PK/PD en la fase II y III fueron congruentes con los datos establecidos en sujetos sanos. En pacientes, los valores iniciales del factor Xa y del TP se vieron afectados por la intervención quirúrgica y dieron como resultado una diferencia en la pendiente de concentración-TP entre el día después de la intervención y el estado estacionario.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia para la indicación de la prevención primaria del TEV 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 única, fototoxicidad, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad juvenil.

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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Prevención del TEV en adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

La dosis recomendada es de 10 mg de rivaroxabán, tomado una vez al día. La dosis inicial debe tomarse entre 6 y 10 horas después de la intervención quirúrgica, siempre que se haya establecido la hemostasia.

La duración del tratamiento depende del riesgo individual del paciente de presentar tromboembolismo venoso, que es determinado por el tipo de cirugía ortopédica.

- En los pacientes sometidos a cirugía mayor de cadera, se recomienda una duración de tratamiento de 5 semanas.

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 14 de 46

Página 14 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

- En los pacientes sometidos a cirugía mayor de rodilla, se recomienda una duración de tratamiento de 2 semanas.

Si se olvida una dosis, el paciente debe tomar Xarelto / Rivaroxabán inmediatamente y seguir al día siguiente con la toma una vez al día, como antes.

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP

La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP aguda o de la EP es de 15 mg dos veces al día, durante las tres primeras semanas, seguida de 20 mg una vez al día para el tratamiento continuado, así como para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP.

Se debe considerar una duración corta del tratamiento (por lo menos 3 meses) en los pacientes con TVP o EP provocada por factores mayores de riesgo transitorio (es decir, cirugía mayor o traumatismo recientes). Se debe considerar una duración más prolongada del tratamiento en los pacientes con TVP o EP provocada, no relacionada con factores mayores de riesgo transitorio, TVP o EP no provocada, o antecedentes de TVP o EP recurrente.

Cuando está indicada la prevención extendida de la TVP o EP recurrente (después de finalizar por lo menos 6 meses de tratamiento de la TVP o la EP), la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. Se debe considerar la administración de una dosis de Xarelto / Rivaroxabán 20 mg una vez al día en los pacientes en los que se considera que el riesgo de TVP o EP recurrente es alto, por ejemplo, los que tienen comorbilidades complicadas, o los que han presentado TVP o EP recurrente con la prevención extendida con Xarelto / Rivaroxabán 10 mg una vez al día.

La duración del tratamiento y la selección de la dosis deben individualizarse después de una valoración cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

	Periodo	Programa de dosificación	Dosis total diaria
Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrente	Días 1-21	15 mg dos veces al día	30 mg
	Día 22 en adelante	20 mg una vez al día	20 mg
Prevención de TVP y EP recurrente	Después de finalizar al menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP	10 mg una vez al día o 20 mg una vez al día	10 mg o 20 mg

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día (días 1 a 21), éste deberá tomar inmediatamente Xarelto / Rivaroxabán para garantizar una toma de 30 mg de Xarelto / Rivaroxabán al día. En este caso, se pueden tomar dos comprimidos de 15 mg a la vez y al día siguiente se deberá seguir con la pauta habitual recomendada de 15 mg dos veces al día.

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 15 de 46

Página 15 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de una vez al día, deberá tomar inmediatamente Xarelto / Rivaroxabán, y seguir al día siguiente con la pauta recomendada de una vez al día. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada.

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

En el caso de pacientes tratados por TVP, EP y en la prevención de sus recurrencias, deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con Xarelto / Rivaroxabán cuando el valor del INR sea $\leq 2,5$.

Al cambiar el tratamiento con AVK a Xarelto / Rivaroxabán, los valores de INR (International Normalised Ratio) del paciente estarán 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. Deberá 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 están bajo tratamiento con Xarelto / Rivaroxabán y AVK, el INR puede determinarse a partir de las 24 horas que siguen a la dosis de Xarelto / Rivaroxabán y siempre 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.

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 16 de 46

Página 16 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

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

- Para la prevención del TEV en los pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla, no es necesario un ajuste de la dosis en los 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”).
- Para el tratamiento de la TVP y de la EP, y la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, no es necesario un ajuste de la dosis a partir de la dosis recomendada en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de la creatinina de 50 a 80 ml/min) (ver sección “Propiedades farmacocinéticas”). En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de la creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de la creatinina de 15 a 29 ml/min) se debe tratar a los pacientes con 15 mg dos veces al día durante las tres primeras semanas. Después, cuando la dosis recomendada es de 20 mg una vez al día, se deberá considerar una reducción de la dosis de 20 mg una vez al día a 15 mg una vez al día si el riesgo de sangrado valorado en el paciente supera el riesgo de recurrencia de TVP y de EP. La recomendación para el uso de 15 mg se basa en el modelo farmacocinético que no se ha estudiado en este contexto clínico (ver las secciones “Advertencias y precauciones especiales de empleo”, “Propiedades farmacodinámicas” y “Propiedades farmacocinéticas”). Cuando la dosis recomendada es 10 mg una vez al día, no es necesario un ajuste de la dosis a partir de la dosis recomendada.

Insuficiencia hepática

Xarelto / Rivaroxabán está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y a 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 es necesario ningún ajuste de dosis (ver sección “Propiedades farmacocinéticas”).

Peso corporal

No es necesario ningún ajuste de dosis (ver sección “Propiedades farmacocinéticas”).

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 17 de 46

Página 17 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

Sexo

No es necesario ningún ajuste de dosis (ver sección "Propiedades farmacocinéticas").

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto / Rivaroxabán 10 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 10 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 los 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 sección "Propiedades farmacocinéticas").

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del producto.

Hemorragia activa, clínicamente significativa.

Lesión o enfermedad, si se considera que tiene un riesgo significativo de hemorragia mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia, 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").

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

Embarazo y lactancia (ver sección "Fertilidad, embarazo y lactancia").

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 18 de 46

Página 18 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

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 signos 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 mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, génito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxabán a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, 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.

Varios subgrupos de pacientes, como se explica a continuación, presentan un mayor riesgo de hemorragia. En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y anemia después del inicio del tratamiento (ver sección "Reacciones adversas"). En los pacientes que reciben Xarelto / Rivaroxabán para la prevención de la TEV después de la cirugía electiva de reemplazo de la cadera o la rodilla, esto puede hacerse mediante exámenes físicos periódicos de los pacientes, una observación estrecha del drenaje de las heridas y determinaciones periódicas de hemoglobina.

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

Aunque durante el tratamiento con rivaroxabán no se necesita una monitorización rutinaria de los parámetros de la coagulación, la determinación de los niveles de rivaroxabán mediante el ensayo anti-Factor Xa cuantitativo calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en las que el conocimiento de la exposición a rivaroxabán pueda ayudar en la toma de decisiones desde el punto de vista clínico, como, por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de urgencia (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 podrían estar aumentadas 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 de 15 a 29 ml/min.

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 19 de 46

Página 19 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

No se recomienda el uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min (ver las secciones “Posología y forma de administración” y “Propiedades farmacocinéticas”).

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 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 pueden, por lo tanto, aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio, 2,6 veces) que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia (ver sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Debe tenerse cuidado 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 sufrir una enfermedad gastrointestinal ulcerosa, deberá considerarse un tratamiento profiláctico adecuado (ver sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Otros factores de riesgo hemorrágico

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

- trastornos hemorrágicos, 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.

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.

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 20 de 46

Página 20 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

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 transcatéter (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 antifosfolípídico

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 antifosfolípídico. 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.

Cirugía de fractura de cadera

No se ha estudiado rivaroxabán en estudios clínicos intervencionales en pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera para evaluar la eficacia y seguridad.

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombólisis o embolectomía pulmonar

Xarelto / Rivaroxabán no está recomendado como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombólisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto / Rivaroxabán en estas situaciones clínicas.

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 incidentes 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 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 trombopprofilaxis.

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 21 de 46

Página 21 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de rivaroxabán y anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o punción espinal, se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxabán. La colocación o extracción de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante de rivaroxabán es bajo (ver sección “Propiedades farmacocinéticas”).

Para retirar un catéter epidural deben haber transcurrido al menos 18 horas desde la última administración de rivaroxabán. Una vez retirado el catéter, deben transcurrir al menos 6 horas para poder administrar la siguiente dosis de rivaroxabán.

Si se produce una punción traumática, la administración de rivaroxabán se deberá retrasar 24 horas.

Recomendaciones posológicas antes y después de procedimientos invasivos y de intervenciones quirúrgicas que no sean cirugías electivas de reemplazo de cadera o rodilla

Si es necesario realizar un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, se interrumpirá la administración de Xarelto / Rivaroxabán 10 mg por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y basándose en el criterio clínico del médico.

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 la 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 sección “Propiedades farmacodinámicas”).

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 poscomercialización (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 acerca de los excipientes

Xarelto contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a 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”.

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 22 de 46

Página 22 de 44
IF-2023-140617871-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 AUC media de rivaroxabán, y un aumento de 1,7 veces / 1,6 veces de la $C_{m\acute{a}x}$ 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 los pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos como 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 $C_{m\acute{a}x}$. 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 CYP3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces de la AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ 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 el AUC media de rivaroxabán y de 1,6 veces en la $C_{m\acute{a}x}$, comparado con sujetos con la función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2,0 veces en el AUCABC media de rivaroxabán y 1,6 veces en la $C_{m\acute{a}x}$, comparado con sujetos con la 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 un inhibidor moderado del CYP3A4, produjo un aumento de 1,4 veces del AUC media de rivaroxabán y un aumento de 1,3 veces de la $C_{m\acute{a}x}$ 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 limitada información clínica disponible con dronedarona, debería evitarse la administración concomitante con rivaroxabán.

Anticoagulantes

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 23 de 46

Página 23 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

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 del rivaroxabán.

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

AINEs e inhibidores de la agregación plaquetaria

No se observó una prolongación del tiempo de sangrado clínicamente relevante 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 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, porque 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 el 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 (incluyendo TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y PET) reflejaron únicamente el efecto de rivaroxabán.

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 24 de 46

Página 24 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

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 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 ninguna interacción clínicamente relevante con la toma de alimentos (ver sección "Posología y forma 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.

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 "Datos preclínicos sobre seguridad").

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 25 de 46

Página 25 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

seguridad”). 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 sobre 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 pivotaes de fase III (ver tabla 7). 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 7. Número de pacientes estudiados, dosis total diaria y duración máxima del tratamiento en los estudios pediátricos y adultos de fase III.

Indicación	Número de pacientes *	Dosis total diaria	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 TVP, EP y prevención de sus recurrencias	6.790	Días 1 a 21: 30 mg Día 22 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	329	Dosis ajustada según el peso	12 meses

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 26 de 46

Página 26 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

nacidos a término y en niños menores de 18 años tras el inicio de tratamiento anticoagulante estándar		corporal para lograr una exposición similar a la observada en adultos 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 sufrido un síndrome coronario agudo (SCA)	10.225	5 mg o 10 mg respectivamente, administrado conjuntamente con AAS o bien con AAS 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 sólo 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 8) (ver también 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 8. Tasas de eventos de hemorragia* y anemia en los pacientes expuestos a rivaroxabán en los estudios pediátricos y en adultos de fase III finalizados

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 27 de 46

Página 27 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

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 del TEV en pacientes enfermos medicamente	12,6% de los pacientes	2,1% de los pacientes
Tratamiento de 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 menores de 18 años tras el inicio de tratamiento anticoagulante estándar	39,5% de los pacientes	4,6% de los pacientes
Prevención de ictus y de embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	28 por 100 pacientes-años	2,5 por 100 pacientes-años
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes después de un SCA	22 por 100 pacientes-años	1,4 por 100 pacientes-años
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	6,7 por 100 pacientes-años	0,15 por 100 años paciente-años**
	8,38 por 100 pacientes-años#	0,74 por 100 pacientes-años***#

* 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.

*** Se aplicó una estrategia selectiva para la recopilación de eventos adversos.

Del estudio VOYAGER

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con Xarelto / Rivaroxabán en pacientes adultos y pediátricos se resumen en la Tabla 9 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 $< 1/1.000$)

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 28 de 46

Página 28 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

muy raras (< 1/10.000)

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

Tabla 9. 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	Raras	Muy raras	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia (incl. respectivos parámetros de laboratorio)	Trombocitosis (incl. recuento de plaquetas elevado) ^A , trombocitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico				
	Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico		Reacciones anafilácticas que incluyen shock anafiláctico	
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos, cefalea	Hemorragia cerebral e intracraneal, síncope			
Trastornos oculares				
Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)				
Trastornos cardíacos				
	Taquicardia			
Trastornos vasculares				
Hipotensión, hematoma				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis, hemoptisis			Neumonía eosinofílica	
Trastornos gastrointestinales				

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 29 de 46

Página 29 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

Página 29 de 46

Sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal), dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, náuseas, estreñimiento ^A , diarrea, vómitos ^A	Sequedad de boca			
Trastornos hepatobiliares				
Transaminasas elevadas	Insuficiencia hepática, bilirrubina elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada ^A , GGT elevada ^A	Ictericia, bilirrubina conjugada elevada (con o sin elevación concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (que incluye lesión traumática hepatocelular)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado), exantema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea	Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson/ necrólisis epidérmica tóxica, síndrome DRESS	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor en las extremidades ^A	Hemartrosis	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundario a una hemorragia
Trastornos renales y urinarios				
Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia ^B), 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

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 30 de 46

Página 30 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fiebre ^A , edema periférico, disminución general de la fuerza y la energía (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar (indisposición) (incl. malestar general)	Edema localizado ^A		
Exploraciones complementarias				
	LDH elevada ^A , lipasa elevada ^A , amilasa elevada ^A			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Hemorragia después de una intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), contusión, secreción de la herida ^A		Pseudoaneurisma vascular ^C		

^A observado en la prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

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

^C observado como poco frecuentes 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 las 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 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

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 31 de 46

Página 31 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

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, como el síndrome compartimental e insuficiencia renal debida a la 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:

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 Paraguay:

Acudir al Centro Nacional de Toxicología Emergencias Médicas – Tel.: 204-800

En Uruguay:

Comunicarse con CIAT (2) 1722

Se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 1.960 mg. En caso de sobredosis, el paciente de 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 un 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).

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 32 de 46

Página 32 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

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

Tratamiento de hemorragias

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 vida media 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 grave), 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 activado (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 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

XARELTO®: envases con 5, 10 y 30 comprimidos recubiertos.

(*) 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 ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar los comprimidos recubiertos en el envase original.

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 33 de 46

Página 33 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

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

En Argentina:

Importado y distribuido por:

Bayer S.A., Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro, Prov. De Buenos Aires, Argentina.

Dir. Téc.: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54896

Fecha de última revisión:

En Bolivia:

Importado y distribuido por:

Bayer Boliviana Ltda.

Av. Las Ramblas

Edificio Tacuaral II Piso 2

Centro Empresarial (Equipetrol Norte)

Santa Cruz – Bolivia

Q.F. Responsable: Susana Antezana

XARELTO® 10 mg: Reg. San. N° II-39066/2019

Venta bajo receta médica

En Paraguay:

Importado y distribuido por Bayer S.A.

Avda. Santa Teresa 2245 casi Avda. Aviadores del Chaco,

Asunción – Paraguay – Teléf. 617 3500

D.T.: Verónica P. Acosta Ubaldi – Reg. Prof. 1.869

Venta autorizada por DINAVISA

XARELTO® 10 mg: Certificado N° 15921-03-EF

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.

Dir. Téc.: Q.F. Verónica Rieger

Reg M.S.P N°42366.

Venta bajo receta profesional. Servicio de información personalizada: 0800 2104

Versión CCDS 18 (prevención TEV) y CCDS 16 (tratamiento TVP y EP y recurrencias)

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 34 de 46

Página 34 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-139055994- BAYER - Prospectos -Certificado N54.896

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 34 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.22 12:53:17 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.22 12:53:18 -03:00

INFORMACIÓN AL PACIENTE

XARELTO® 10 mg

RIVAROXABÁN 10 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Alemana

Venta bajo receta.

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

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

Xarelto contienen el principio activo rivaroxabán y se usa en adultos para:

- Prevenir la formación de coágulos de sangre en las venas después de una operación de sustitución de cadera o rodilla. Su médico le ha recetado este medicamento porque después de una operación tiene más riesgo de que se le formen coágulos de sangre.
- Tratar los coágulos de sangre en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda) y en los vasos sanguíneos de los pulmones (embolia pulmonar), y para prevenir que estos coágulos de sangre vuelvan a aparecer en los vasos sanguíneos de las piernas y/o de los pulmones.

Xarelto / Rivaroxabán pertenece a un grupo de medicamentos llamados agentes antitrombóticos. Actúa mediante el bloqueo de 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?

No tome Xarelto / Rivaroxabán

- si es alérgico a rivaroxabán o a alguno de los demás componentes de este medicamento

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 35 de 46

Página 35 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

- 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 una enfermedad del hígado que aumente 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 en su caso.

Advertencias y precauciones

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

Tenga especial cuidado con Xarelto / Rivaroxabán

- si presenta un riesgo aumentado de sangrado, como puede suceder en las siguientes situaciones:
 - insuficiencia renal moderada o 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 los ojos (retinopatía)
 - una enfermedad pulmonar en la que los bronquios están dilatados y llenos de pus (bronquiectasia) o bien, una hemorragia previa de los pulmones
- 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

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 36 de 46

Página 36 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

- si su médico determina que su presión arterial es inestable o tiene previsto recibir otro tratamiento o ser sometido a un procedimiento quirúrgico para extraer un coágulo de sangre de sus pulmones

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 cirugía, 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 exactamente a las horas en que su médico se lo indique
 - 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

Niños y adolescentes

Xarelto / Rivaroxabán 10 mg comprimidos **no está recomendado en 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), a menos que sólo se apliquen 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)
- 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 serotonina y norepinefrina (IRSN)).

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 37 de 46

Página 37 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

Si alguna de las circunstancias anteriores, le aplica, informe a su médico antes de tomar Xarelto / Rivaroxabán, porque el efecto de Xarelto / Rivaroxabán podría aumentar. 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 úlceras estomacales o intestinales, le recomendará utilizar, además, un tratamiento preventivo de las úlceras.

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

Embarazo y lactancia

No tome Xarelto / Rivaroxabán si está embarazada o en periodo de lactancia. Si hay alguna posibilidad de que se quede embarazada, utilice un anticonceptivo fiable mientras toma Xarelto / Rivaroxabán. Si se queda embarazada mientras toma este medicamento, informe a su médico inmediatamente, 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 deberá 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, contacte 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".

3. ¿CÓMO TOMAR XARELTO?

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?

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 38 de 46

Página 38 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

- Para prevenir la formación de coágulos de sangre en las venas después de una operación de sustitución de cadera o rodilla.

La dosis recomendada es un comprimido de Xarelto / Rivaroxabán 10 mg una vez al día.

- Para tratar los coágulos de sangre en las venas de las piernas y en los vasos sanguíneos de los pulmones, y para prevenir que los coágulos de sangre vuelvan a producirse.

Después de por lo menos 6 meses de tratamiento de los coágulos de sangre, la dosis recomendada es de un comprimido de 10 mg una vez al día o un comprimido de 20 mg una vez al día. Su médico le ha recetado Xarelto / Rivaroxabán 10 mg una vez al día.

Trague el comprimido, preferiblemente con agua.

Xarelto / Rivaroxabán 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.

¿Cuándo tomar Xarelto / Rivaroxabán?

Tome el comprimido cada día, hasta que su médico se lo indique.

Trate de tomar un comprimido a la misma hora cada día, para ayudarle a recordarlo.

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

Para prevenir la formación de coágulos de sangre en las venas después de una operación de sustitución de cadera o rodilla:

Tome el primer comprimido 6 a 10 horas después de la operación.

Si se ha sometido a una cirugía mayor de cadera, generalmente tomará comprimidos durante 5 semanas.

Si se ha sometido a una cirugía mayor de rodilla, generalmente tomará comprimidos durante 2 semanas.

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.

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

En Argentina:

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 Paraguay:

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 39 de 46

Página 39 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

Acudir al Centro Nacional de Toxicología Emergencias Médicas – Tel.: 204-800

En Uruguay:

Comunicarse con CIAT (2) 1722

Si olvidó tomar Xarelto / Rivaroxabán

Si olvidó tomar una dosis, tómela en cuanto se acuerde. Tome el siguiente comprimido el día siguiente y, después, siga tomando un comprimido cada día, como de costumbre.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Xarelto / Rivaroxabán

No interrumpa el tratamiento con Xarelto / Rivaroxabán sin hablar primero con su médico, porque Xarelto / Rivaroxabán previene el desarrollo de una afección grave.

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Xarelto / Rivaroxabán puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

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. El sangrado excesivo puede causar una disminución súbita de la presión arterial (shock). En algunos casos el sangrado puede no ser evidente.

Avisé a su médico inmediatamente si sufre alguno de los siguientes efectos adversos:

Signos de sangrado:

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

Su médico decidirá mantenerle bajo observación más estrecha o modificar su 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, anormalidades en la sangre y enfermedad sistémica (síndrome DRESS).

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 40 de 46

Página 40 de 44

IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

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 posibles 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
- supuración de sangre o líquido de una herida quirúrgica
- hinchazón de las extremidades
- dolor de 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 del hígado

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de 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

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 41 de 46

Página 41 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

- sensación de malestar
- aumento de la frecuencia cardíaca
- sequedad de boca
- ronchas

Raros (puede afectar hasta 1 de 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 amarillenta 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 (pueden 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 desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- insuficiencia renal después de una hemorragia grave
- 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 dentro 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 por hemorragia)

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

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 después de CAD.

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

- El principio activo es rivaroxabán. Cada comprimido contiene 10 mg de rivaroxabán.
- Los otros componentes son:

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 42 de 46

Página 42 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

Núcleo del comprimido:

celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, lactosa monohidrato, hipromelosa 5 cP, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio.

Cubierta pelicular:

macrogol 3350, hipromelosa 15 cP, dióxido de titanio (E171), rojo de óxido de hierro (E172).

Presentación

Envases con 5, 10 y 30 comprimidos recubiertos.

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

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

® Marca registrada de Bayer AG – Alemania.

Fabricado por: Bayer AG, Leverkusen – Alemania

En Argentina:

Importado y distribuido por:

Bayer S.A., Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro, Prov. De Buenos Aires, Argentina.

Dir. Téc.: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54896

Fecha de última revisión:

En Bolivia:

Importado y distribuido por:

Bayer Boliviana Ltda.

Av. Las Ramblas

Edificio Tacuaral II Piso 2

Centro Empresarial (Equipetrol Norte)

Santa Cruz – Bolivia

Q.F. Responsable: Susana Antezana

XARELTO® 10 mg: Reg. San. N° II-39066/2019

Venta bajo receta médica

En Paraguay:

Importado y distribuido por Bayer S.A.

Avda. Santa Teresa 2245 casi Avda. Aviadores del Chaco,

Asunción - Paraguay - Teléf. 617 3500

D.T.: Verónica P. Acosta Ubaldi - Reg. Prof. 1.869

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 43 de 46

Página 43 de 44
IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT

Venta autorizada por DINAVISA

XARELTO® 10 mg: Certificado N° 15921-03-EF

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.

Dir. Téc.: Q.F. Verónica Rieger

Reg M.S.P N° 42366.

Venta bajo receta profesional.

Servicio de información personalizada: 0800 2104

AR-BO-PY-UY

Xarelto 10 - CCDS 18 (VTE prev) + 16 (TVP+ PE)

Página 44 de 46

Página 44 de 44

IF-2023-140617871-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-139055994- BAYER - inf pacientes -Certificado N54.896

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.22 12:54:00 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.22 12:54:01 -03:00