



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **1632**

BUENOS AIRES, 14 MAR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001853-12-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada XARELTO / RIVAROXABAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg, aprobada por Certificado N° 54.896.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 278 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

fe



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 1632

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los
Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la
Especialidad Medicinal denominada XARELTO / RIVAROXABAN, Forma
farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg,
aprobada por Certificado N° 54.896 y Disposición N° 0396/09, propiedad
de la firma BAYER S.A., cuyos textos constan de fojas 185 a 205, 208 a
228 y 231 a 250.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante
ANMAT N° 0396/09 los prospectos autorizados por las fojas 185 a 205, de
las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la
presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de
modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente
disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.896 en los
términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas.

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **1632**

interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-001853-12-1

DISPOSICIÓN N°

1632

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

9

12



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **1632** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.896 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BAYER S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: XARELTO / RIVAROXABAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg.-

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0180/11.-	Prospectos de fs. 185 a 205, 208 a 228 y 231 a 250, corresponde desglosar de fs. 185 a 205.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BAYER S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 54.896

B2



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

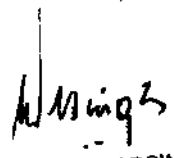
en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ¹⁴ MAR 2013, del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-001853-12-1

DISPOSICIÓN Nº

1632

nc


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO

XARELTO® 10 mg

Rivaroxabán

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.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo. Código ATC: B01AX06

DATOS CLÍNICOS**Indicaciones**

XARELTO® está indicado para la prevención del Tromboembolismo Venoso (TEV) en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica ortopédica mayor de las extremidades inferiores.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Acción farmacológica**

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

La activación del factor X para convertirse en factor Xa (FXa) por medio de las vías intrínseca y extrínseca desempeña una función fundamental en la cascada de la coagulación de la sangre. El FXa convierte directamente la protrombina en trombina por medio del complejo protrombinasa y, en última instancia, esta reacción lleva a la formación de coágulos de fibrina y a la activación de plaquetas por la trombina. Una molécula de FXa puede generar más de 1.000 moléculas de trombina debido a la naturaleza de amplificación de la cascada de la coagulación. Además, la velocidad de reacción del FXa unido a la protrombinasa aumenta en 300.000 veces, en comparación con la del FXa libre y causa un estallido de generación de trombina. Los inhibidores selectivos del FXa pueden terminar el estallido amplificado de generación de trombina.



En consecuencia, varias pruebas específicas y globales de coagulación son afectadas por el rivaroxabán. En seres humanos se ha observado la inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa.

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agente antitrombótico

Código ATC: B01AX06

Efectos farmacodinámicos

En humanos se observó inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa. El tiempo de protrombina (TP) es afectado por el rivaroxabán de manera dependiente de la dosis, con una correlación estrecha con las concentraciones plasmáticas (el valor de r es igual a 0,98) si se emplea Neoplastin® para el análisis. Otros reactivos proporcionarían resultados diferentes. La lectura del TP debe hacerse en segundos, porque la RIN (Razón Internacional Normalizada) sólo se ha calibrado y validado para el uso de los cumarínicos y no puede utilizarse con ningún otro anticoagulante. En los pacientes sometidos a una intervención de cirugía ortopédica mayor, los percentiles 5/95 del TP (Neoplastin®), de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido recubierto (es decir, en el momento del efecto máximo), variaron entre 13 y 25 segundos.

El tiempo de Tromboplastina Parcial activada (TTPa) y el HepTest® también están prolongados, de manera dependiente de la dosis; sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico del rivaroxabán. La actividad anti-factor Xa también es afectada por el rivaroxabán; sin embargo, no se dispone de un patrón para la calibración.

No es necesario vigilar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento con XARELTO®.

Eficacia clínica y seguridad

Prevención del Tromboembolismo Venoso (TEV) en pacientes sometidos a una intervención de cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores.

El programa clínico del rivaroxabán se diseñó para demostrar la eficacia de XARELTO® para la prevención de los Incidentes de Tromboembolismo Venoso (TEV), es decir, la Trombosis Venosa Profunda (TVP), proximal y distal, y la Embolia Pulmonar (EP) en los pacientes sometidos a una intervención de cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores. En estudios clínicos de fase III, a doble ciego, controlados y aleatorizados, el programa RECORD, se estudió a más de 9.500 pacientes (7.050 con cirugía de reemplazo total de la cadera y 2.531 con reemplazo total de rodilla).

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

En tres estudios de fase III (véase la Tabla 1), el rivaroxabán redujo significativamente la tasa de incidentes de Tromboembolismo Venoso Total (cualquier TVP detectada

1632



venográficamente o sintomática, EP no mortal o muerte) e incidentes de Tromboembolismo Venoso Mayor (TVP proximal, EP no mortal y muerte relacionada con incidentes de TEV), los criterios principales y secundarios mayores pre especificados de valoración de la eficacia. Además, en los tres estudios, la tasa de incidentes de Tromboembolismo Venoso sintomático (TVP sintomática, EP no mortal, muerte relacionada con incidentes de TEV) fue más baja en los pacientes tratados con XARELTO®, en comparación con los pacientes tratados con enoxaparina.

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

BAYER S.A.
Ricardo Quiroga 36/2 - (B1005HD) Munro
VERÓNICA CABARO
FARMACÉUTICA
COORDINADORA TÉCNICA
TEL: 011 4781 1100

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	Rivaroxabán 10 mg diarios 35 ± 4 días	Enoxaparina 40 mg diarios 35 ± 4 días	P	Rivaroxabán 10 mg diarios 35 ± 4 días	Enoxaparina 40 mg diarios 12 ± 2 días	p	Rivaroxabán 10 mg diarios 12 ± 2 días	Enoxaparina 40 mg diarios 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
Tasa de 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%)	

Ricardo S. A. I.
 VECUNICA 1852 (IBERLIND) Mauro
 CO-DIRECTOR TÉCNICA
 MATRICULA PROFESIONAL Nº 73 116





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 XARELTO®, una vez al día, en comparación con 40 mg de enoxaparina, una vez al día.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción y biodisponibilidad

El rivaroxabán se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (C_{\max}) de dos a cuatro horas después de tomar el comprimido recubierto.

La absorción oral de rivaroxabán es casi completa y la biodisponibilidad oral es alta (80-100%) para la dosis del comprimido recubierto de 10 mg, con independencia de las condiciones de ayuno/alimentos. La toma con alimento no afecta el ABC ni la C_{\max} de rivaroxabán a la dosis de 10 mg. Los comprimidos de 10 mg de XARELTO® pueden tomarse con o sin alimentos (véase "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN").

La variabilidad de las propiedades farmacocinéticas del rivaroxabán es moderada con una variabilidad interindividual (CV%) entre el 30 y el 40%.

Distribución

En los seres humanos, la unión a las proteínas plasmáticas es alta, de aproximadamente el 92% al 95%, y la albúmina sérica es el principal componente de unión. El volumen de distribución es moderado, el V_{ss} es de aproximadamente 50 litros.

Metabolismo y eliminación

De la dosis administrada de rivaroxabán, aproximadamente 2/3 se eliminan por degradación metabólica, siendo la mitad eliminado renalmente y la otra mitad se elimina por vía fecal. El otro 1/3 de la dosis administrada se elimina por excreción directa renal como principio activo inalterado en la orina, principalmente por secreción renal activa.

El rivaroxabán es metabolizado mediante el CYP3A4 y el CYP2J2 y por mecanismos independientes del CYP. Las principales localizaciones de la biotransformación son la degradación oxidativa de la porción de morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida.

A partir de investigaciones *in vitro*, se ha observado que el rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glucoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama).

El rivaroxabán no modificado es el compuesto más importante del plasma humano, y no hay presencia de metabolitos circulantes activos de importancia. Con una depuración sistémica de aproximadamente 10 L/h, el rivaroxabán puede clasificarse como fármaco de depuración baja. La eliminación del rivaroxabán del plasma se produjo con semividas terminales de 5 a 9 horas en personas jóvenes, y con semividas terminales de 11 a 13 horas en personas de edad avanzada.



Pacientes geriátricos

Los pacientes de edad avanzada presentaron concentraciones plasmáticas más altas que los pacientes más jóvenes, y los valores del ABC media fueron aproximadamente 1,5 veces más altos, principalmente debido a la disminución (aparente) de la depuración total y renal (véase "**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**").

Sexo

No hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas entre los pacientes varones y las mujeres (véase "**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**").

Categorías de pesos diferentes

Los extremos en el peso corporal (< 50 kg en comparación con > 120 kg) sólo tuvieron un efecto pequeño en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (menos del 25%) (véase "**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**").

Insuficiencia hepática

Se ha estudiado el efecto de la disfunción hepática en la farmacocinética de rivaroxabán en sujetos categorizados según la clasificación de Child Pugh, un procedimiento estándar en el desarrollo clínico. El objetivo original de la clasificación de Child Pugh es evaluar el pronóstico de la hepatopatía crónica, principalmente la cirrosis. En los pacientes a los que se pretende administrar anticoagulantes, el aspecto crítico de la insuficiencia hepática es la síntesis reducida de factores de la coagulación normal en el hígado. Debido a que este aspecto es reflejado sólo por una de las cinco determinaciones clínicas/bioquímicas que constituyen el sistema de clasificación de Child Pugh, el riesgo de hemorragia en pacientes no puede correlacionarse claramente con este esquema de clasificación. Por tanto, la decisión de tratar a pacientes con un anticoagulante debe tomarse independientemente de la clasificación de Child Pugh.

XARELTO® está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con coagulopatía conducente a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia. Los pacientes con cirrosis y con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A) sólo presentaron cambios menores en las propiedades farmacocinéticas del rivaroxabán (aumento de 1,2 veces del ABC del rivaroxabán en promedio), lo que es casi comparable a su grupo control equiparado sano. No se observó ninguna diferencia de importancia en las propiedades farmacodinámicas entre estos grupos.

En los pacientes con cirrosis y con insuficiencia hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el ABC promedio del rivaroxabán estaba aumentado significativamente en 2,3 veces, en comparación con los voluntarios sanos, debido a una depuración significativamente alterada del fármaco, lo que indica una enfermedad hepática significativa. El ABC libre aumentó 2,6 veces. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática severa. La inhibición de la actividad del factor Xa aumentó en un factor de 2,6 en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP también aumentó en un factor de 2,1. Los pacientes con disfunción



insuficiencia moderada eran más sensibles a rivaroxabán, dando lugar a una relación PK/PD más pronunciada entre la concentración y el TP.

No se dispone de datos en cuanto a los pacientes Child Pugh C (véase "**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**" y "**CONTRAINDICACIONES**").

Insuficiencia renal

Hubo un aumento de la exposición del rivaroxabán, que se correlacionó de manera inversa con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones de la depuración de creatinina.

En las personas con insuficiencia renal leve (CrC de 80 a 50 mL/min), moderada (CrC <50 a 30 mL/min) o grave (CrC < 30 -15 mL/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (ABC) estuvieron aumentadas 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. (véase "**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**" y "**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**").

Los aumentos correspondientes de los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados (véase "**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**" y "**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**").

En las personas con insuficiencia renal leve, la inhibición total de la actividad del factor Xa aumentó en un factor de 1,5; en la insuficiencia renal moderada, en un factor de 1,9, y en la insuficiencia renal grave, del 2,0, en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP aumentó, respectivamente, en factores de 1,3, 2,2 y 2,4.

No hay datos de pacientes con CrC <15 mL/min.

No se recomienda el uso en pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min. XARELTO® se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave y depuración de creatinina de 15-30 mL/min (véase "**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**" y "**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**").

Debido a la enfermedad subyacente, los pacientes con insuficiencia renal grave tienen un mayor riesgo de hemorragia y de trombosis.

Niños y adolescentes

No se han establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años (véase "**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**").

Diferencias étnicas

No se observaron diferencias étnicas clínicamente relevantes entre los pacientes de raza blanca, afro-americana, latina, japonesa o china, en cuanto a las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas (véase "**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**").



Datos preclínicos sobre seguridad

La evaluación de los datos de seguridad no clínica no muestra riesgos especiales para el ser humano en estudios convencionales y adecuados de farmacología de la seguridad, toxicidad con dosis únicas y repetidas, genotoxicidad, fototoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad para la reproducción.

No se observó ninguna toxicidad específica de órganos del rivaroxabán hasta la dosis más alta estudiada.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Forma de administración

Vía oral.

Dosis habitual recomendada

La dosis recomendada para la prevención de TEV en las intervenciones quirúrgicas ortopédicas mayores es de un comprimido recubierto de 10 mg, una vez al día.

Duración del tratamiento

Después de la cirugía mayor de cadera, los pacientes deben recibir tratamiento durante cinco semanas.

Después de la cirugía mayor de rodilla, los pacientes deben recibir tratamiento durante dos semanas.

Forma y frecuencia de administración

Un comprimido recubierto de 10 mg de XARELTO® se debe tomar una vez al día.

El XARELTO® puede tomarse con o sin alimentos.

La dosis inicial deberá administrarse de 6 a 10 horas después del final de la intervención quirúrgica, siempre que se haya restablecido la hemostasia.

Dosis olvidadas

Si la dosis se omite, el paciente debe tomar XARELTO® inmediatamente y continuar al día siguiente con la toma una vez al día, como antes.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes geriátricos

No se requiere ajustar la dosis en función de la edad (véase "Propiedades farmacocinéticas").

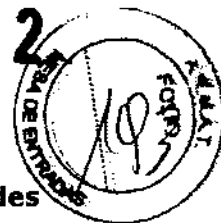
Niños y adolescentes

No se han establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

P/B_Xarelto10mg_ccds05

Página 8 de 23

PAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 1002 - (12700570) Montevideo
VERÓNICA CASARÓ
FARMACÉUTICA
CO-ORDINADORA TÉCNICA
REGISTRO NACIONAL DE MEDICAMENTOS



Sexo

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

Peso corporal

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

Pacientes con insuficiencia hepática

XARELTO® está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a una coagulopatía que lleva a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia.

No es necesario ningún ajuste de la dosis en los pacientes con otras enfermedades hepáticas (véase "**Propiedades farmacocinéticas**").

Los datos clínicos limitados en los pacientes con insuficiencia hepática moderada indican un aumento significativo de la actividad farmacológica. No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática grave (véase "**CONTRAINDICACIONES**" y "**Propiedades farmacocinéticas**").

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis si XARELTO® se administra en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (véase "**Propiedades farmacocinéticas**").

Los limitados datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal grave indican que las concentraciones plasmáticas del rivaroxabán están aumentadas significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto, XARELTO® debe emplearse con precaución en estos pacientes.

El uso de XARELTO® no se recomienda en pacientes con CrC: <15 mL/min (véase "**Propiedades farmacocinéticas**", "**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**").

Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a XARELTO®

Cuando los pacientes cambien de AVK a XARELTO®, los valores de la RIN estarán falsamente elevados después de tomar XARELTO®. La RIN no es válida para medir la actividad anticoagulante de XARELTO® y, por tanto, no debe emplearse (véase "**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**").



- con enfermedad hepática que se asocie a coagulopatía que lleve a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia,

No se ha establecido la seguridad y eficacia de XARELTO® en mujeres embarazadas. Los datos en animales demuestran que el rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, el uso de XARELTO® está contraindicado durante el embarazo (véase **"Embarazo y lactancia"** y **"Datos preclínicos sobre seguridad"**).

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Medicación concomitante

XARELTO® no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del HIV (p. ej., ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de CYP 3A4 y P-gp. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2,6 veces) que puede ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia.

Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A4, tiene menos efectos sobre la exposición a rivaroxabán y puede coadministrarse (véase **"Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción"**).

Insuficiencia renal

XARELTO® se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (CrC: <50-30 mL/min) que reciben comedición que ocasiona concentraciones plasmáticas aumentadas de rivaroxabán (véase **"Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción"**).

En pacientes con insuficiencia renal grave (CrC: <30 mL/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (en promedio 1,6 veces) y ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia. Debido a la enfermedad subyacente, estos pacientes tienen un riesgo aumentado de hemorragia y trombosis.

Debido a datos clínicos limitados, XARELTO® debe usarse con precaución en pacientes con CrC: <30 -15 mL/min.

No hay datos clínicos disponibles de pacientes con insuficiencia renal grave (CrC: <15 mL/min). Por tanto, no se recomienda el uso de XARELTO® en estos pacientes. (véase **"POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN"**, **"Propiedades farmacocinéticas"** y **"Propiedades farmacodinámicas"**).



Los pacientes con disfunción renal grave o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del HIV se han de monitorizar cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento. Esto puede realizarse por exámenes físicos regulares de los pacientes, observación estrecha del drenaje de la herida quirúrgica y determinaciones periódicas de hemoglobina.

Cirugía de fractura de cadera

XARELTO® no se ha estudiado en ensayos clínicos en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera.

Riesgo de hemorragia

XARELTO®, al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un aumento del riesgo de hemorragia, p. ej.:

- trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos,
- hipertensión arterial grave y no controlada,
- enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa,
- ulceraciones gastrointestinales recientes,
- retinopatía vascular,
- hemorragia intracraneal o intracerebral reciente,
- anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas,
- cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica,
- bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar.

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los Antiinflamatorios No Esteroides (AINES), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos.

Puede considerarse el uso de un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes que presenten riesgo de sufrir enfermedad gastrointestinal ulcerosa (véase "**Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**").

Cualquier descenso inexplicado de la hemoglobina o de la presión arterial deberá llevar a una búsqueda de la localización de la hemorragia.

Anestesia neuroaxial (epidural/espinal)

Cuando se aplica anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o se realiza una punción lumbar en los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas, tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o medular, que puede causar parálisis a largo plazo.



El riesgo de estos incidentes aumenta más incluso por el uso de catéteres epidurales permanentes o por el uso concomitante de fármacos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o lumbar traumática o repetida.

Se debe vigilar con frecuencia en los pacientes la presencia de signos y síntomas de trastorno neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de las extremidades inferiores, o disfunción intestinal o vesical). Si se observan deficiencias neurológicas, son necesarios el diagnóstico y tratamiento urgentes.

El médico deberá tener en cuenta el posible beneficio frente al riesgo de intervención neuroaxial en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir anticoagulantes para tromboprofilaxis.

Un catéter epidural no deberá retirarse antes de 18 horas después de la última administración de XARELTO®.

XARELTO® deberá administrarse, como mínimo, seis horas después de la retirada del catéter.

Si se produce una punción traumática, la administración de XARELTO® deberá retrasarse 24 horas.

Mujeres en edad fértil

XARELTO® deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas eficaces.

Prolongación del intervalo QTc.

No se ha observado un efecto de prolongación del intervalo QTc con XARELTO®.

Información sobre los excipientes

Dado que este medicamento contiene lactosa (27,90 mg de lactosa monohidrato por comprimido recubierto), los pacientes con problemas hereditarios y poco frecuentes de intolerancia a la lactosa o a la galactosa (p. ej., deficiencia de lactasa de los lapones o mal absorción de glucosa-galactosa) no deberían tomar XARELTO® (véase "COMPOSICIÓN").

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

El rivaroxabán se depura principalmente por metabolismo hepático, mediado por el citocromo P450 (CYP 3A4, CYP 2J2), y la excreción renal del fármaco no modificado, en que intervienen los sistemas transportadores de P-glucoproteína (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (Bcrp).

Inhibición del CYP

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

Inducción del CYP

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



Efectos sobre el rivaroxabán

El uso concomitante de XARELTO® con inhibidores potentes del CYP 3A4 y de la P-gp puede llevar a una disminución de la depuración hepática y renal y, por lo tanto, puede aumentar significativamente la exposición sistémica.

La administración concomitante de XARELTO® con el ketoconazol, un antimicótico azólico, (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la P-gp, produjo un aumento de 2,6 veces del ABC media del rivaroxabán, en estado de equilibrio, y un aumento 1,7 veces de la $C_{máx}$ media del rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.

La administración concomitante de XARELTO® con ritonavir, un inhibidor de la proteasa del VIH (600 mg dos veces al día), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la P-gp, produjo un aumento de 2,5 veces del ABC media del rivaroxabán y un aumento de 1,6 veces de la $C_{máx}$ media del rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.

Por lo tanto, XARELTO® no está recomendado en los pacientes que reciben tratamiento concomitante, por vía sistémica con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH (véase **"ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO"**).

La *claritromicina* (500 mg dos veces al día), considerada como inhibidora potente del CYP 3A4 e inhibidora moderada de la P-gp, ocasionó un aumento 1,5 veces del ABC media de rivaroxabán y un aumento 1,4 veces de la $C_{máx}$. Este aumento, próximo a la magnitud de la variabilidad normal de ABC y $C_{máx}$, se considera no relevante clínicamente.

La *eritromicina* (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP 3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces de la ABC y la $C_{máx}$ medias del rivaroxabán. Este aumento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la $C_{máx}$, y se considera clínicamente no relevante.

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado como inhibidor moderado del CYP 3A4, ocasionó un aumento 1,4 veces del ABC media de rivaroxabán y un aumento 1,3 veces de la $C_{máx}$ media. Este aumento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la $C_{máx}$ y se considera clínicamente no relevante.

La administración concomitante de XARELTO® con rifampicina, un potente inductor del CYP 3A4 y de la P-gp, produjo una disminución aproximada del 50% del ABC media del rivaroxabán, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos.

El uso concomitante del XARELTO® con otros inductores potentes del CYP 3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hipérico) también puede causar una disminución de la concentración plasmática del rivaroxabán. La disminución de las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán se considera clínicamente no importante.



Ausencia demostrada de interacciones

No se han demostrado interacciones farmacocinéticas mutuas entre el rivaroxabán y el midazolam (sustrato del CYP 3A4), la digoxina (sustrato de la glucoproteína P) ni la atorvastatina (sustrato del CYP 3A4 y la P-gp).

La administración concomitante del inhibidor de la bomba de protones omeprazol, del antagonista de los receptores H₂ ranitidina, del antiácido hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio, naproxeno, clopidogrel o enoxaparina no afectó la biodisponibilidad ni la farmacocinética de rivaroxabán.

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

Interacciones farmacodinámicas

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con XARELTO® (dosis única de 10 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas del rivaroxabán (véase **"ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO"**).

No se ha observado ninguna prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangría después de la administración concomitante de 15 mg de rivaroxabán y 500 mg de naproxeno. No obstante, puede haber personas con una respuesta farmacodinámica más pronunciada (véase **"ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO"**).

El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, y después, dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró ninguna interacción farmacocinética con 15 mg de rivaroxabán, pero se observó un aumento pertinente de los tiempos de sangría en un subgrupo de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, ni las concentraciones de P-selectina ni de los receptores GPIIb/IIIa (véase **"ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO"**).

El cambio de los pacientes de warfarina (RIN 2,0 a 3,0) a XARELTO® o de XARELTO® a warfarina (RIN 2,0 a 3,0) aumentó el tiempo de protrombina/RIN(Neoplastin) más que aditivamente (pueden observarse valores individuales de RIN de hasta 12), mientras que fueron aditivos los efectos sobre TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena.

Si se desea analizar los efectos farmacodinámicos de XARELTO® durante el periodo de conversión, pueden utilizarse la actividad anti-factor Xa, el PiCT y HepTest®, pues estas pruebas no se afectaron por la warfarina. A partir del día 4 en adelante, después de interrumpir la warfarina, todas las pruebas (incluyendo el TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y el PET) reflejaron sólo el efecto de XARELTO® (véase **"POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN"**).

Si se desea analizar los efectos farmacodinámicos de la warfarina durante el periodo de conversión, puede utilizarse la determinación de la RIN a la $C_{\text{mínima}}$ de rivaroxabán (24 horas después de la toma previa de rivaroxabán), pues esta prueba es mínimamente afectada por rivaroxabán en este intervalo temporal.

No se observó interacción farmacocinética entre la warfarina y XARELTO®.

Alimentos y productos lácteos

10 mg de XARELTO® pueden tomarse con o sin alimentos (véase "**Propiedades farmacocinéticas**").

Interacciones con parámetros de laboratorio

Las pruebas de los parámetros de la coagulación (TP, TTPa, Hep Test®) se afectan de la manera esperada por el modo de acción de XARELTO®.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad y eficacia de XARELTO® en mujeres embarazadas.

En ratas y conejos, el rivaroxabán demostró una toxicidad materna pronunciada, con alteraciones placentarias relacionadas con su modo de acción farmacológico (p. ej., complicaciones hemorrágicas) que ocasiona toxicidad en la reproducción (véase "**Datos preclínicos sobre seguridad**"). No se ha identificado ningún potencial teratógico primario. Debido al riesgo intrínseco de hemorragia y a la evidencia de que rivaroxabán atraviesa la placenta, XARELTO® está contraindicado en el embarazo (véase "**CONTRAINDICACIONES**" y "**Datos preclínicos sobre seguridad**").

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

XARELTO® deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas eficaces.

Lactancia

No se ha establecido la seguridad y eficacia de XARELTO® en madres lactantes. En las ratas, el rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, XARELTO® sólo puede administrarse después de interrumpir la lactancia materna (véase "**CONTRAINDICACIONES**" y "**Datos preclínicos sobre seguridad**").

Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas

Se han notificado síncope y mareos, que pueden afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas (véase "**EVENTOS ADVERSOS**"). Los pacientes que experimenten estos Eventos Adversos no deben conducir ni utilizar máquinas.

EVENTOS ADVERSOS

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de XARELTO® 10 mg en cuatro estudios de fase III, con 6.097 pacientes expuestos a 10 mg de XARELTO® sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores (reemplazo total de la cadera o reemplazo total de la rodilla), tratados durante un periodo de hasta 39 días y en dos ensayos de fase III de tratamiento de TEV con 2.194 pacientes expuestos a 15 mg de XARELTO® dos veces al día durante 3 semanas seguidos de 20 mg una vez al día o expuestos a 20 mg una vez al día, tratados durante un periodo de hasta 21 meses.

Más aún, se obtuvieron datos de seguridad de pacientes con fibrilación auricular no valvular procedentes de dos ensayos clínicos de fase III con 7.750 pacientes tratados con al menos una dosis de XARELTO®.

Debido al modo de acción farmacológica, XARELTO® puede asociarse a un aumento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta de cualquier tejido y órgano, que puede producir anemia poshemorrágica. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en algunos grupos de pacientes, p. ej., pacientes con hipertensión arterial severa no controlada y/o en tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia (véase **"ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO"**). Los signos, síntomas y gravedad (incluso desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la magnitud de la hemorragia y/o la anemia. (véase **"SOBREDOSIFICACIÓN/Tratamiento de hemorragias"**).

Pueden presentarse complicaciones hemorrágicas como debilidad, palidez, mareos, cefalea o hinchazón inexplicada, disnea y shock inexplicado. En algunos casos, pueden producirse síntomas de isquemia cardíaca, como dolor torácico o angina de pecho, como consecuencia de la anemia.

Se han notificado de XARELTO® complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia grave, como síndrome compartimental y disfunción renal por hipoperfusión. Por lo tanto, al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado, deberá plantearse la posibilidad de una hemorragia.

Lista tabulada de eventos adversos

Las frecuencias de los EA notificadas con XARELTO® se resumen en la siguiente tabla. Dentro de cada intervalo de frecuencia, los eventos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).



Tabla 2. Todos los eventos adversos al fármaco, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios en fase III (RECORD 1-4 combinados, Einstein-TVP, Einstein Extension, ROCKET AF, J-ROCKET)

Clasificación de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (incl. parámetros de laboratorio respectivos)	Trombocitosis (incl. aumento del recuento de plaquetas) ^A	
Trastornos cardíacos	Taquicardia		
Trastornos oculares	Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)		
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia gingival y hemorragia rectal) Dolores abdominales y gastrointestinales Dispepsia Náuseas Estreñimiento ^A Diarrea Vómitos ^A	Sequedad de la boca	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre ^A Edema periférico Disminución general de energía y fuerza (incl. fatiga, astenia)	Edema localizado ^A Sensación de malestar	
Trastornos hepatobiliares		Anomalía de la función hepática	Ictericia
Trastornos del sistema inmunológico		Dermatitis alérgica Reacción alérgica	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Hemorragia post procedimiento (incl. anemia postoperatoria y	Secreción de la herida ^A	



terapéuticos	hemorragia de la herida) Contusión		
Exploraciones complementarias	Aumento de las transaminasas	Aumento de la lipasa ^A Aumento de la amilasa ^A Aumento de la bilirrubina Aumento de la LDH ^A Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre ^A Aumento de la GGT ^A	Aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento concomitante de la ALT)
Trastornos músculo esqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos	Dolor en las extremidades ^A	Hemartrosis	Hemorragia muscular
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefalea Síncope	Hemorragia cerebral e intracraneal	
Trastornos renales y urinarios	Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia ^B)	Disfunción renal (incl. aumento de la creatinina en la sangre, aumento de la urea en la sangre) ^A	
Trastornos del tracto respiratorio	Epistaxis	Hemoptisis	
Trastornos de la piel y del tejido Subcutáneo	Prurito (incl. casos poco frecuentes de prurito generalizado) Exantema Equimosis	Urticaria Hemorragia cutánea y subcutánea	
Trastornos vasculares	Hipotensión Hematoma		

^A observado después de cirugía ortopédica mayor

^B observado en el tratamiento de TEV como muy frecuente en mujeres < 55 años

Eventos Adversos de otros ensayos clínicos

En otros estudios clínicos con XARELTO®, se ha reportado la formación de pseudoaneurisma vascular tras la realización de intervención percutánea.



SOBREDOSIFICACIÓN

Se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 600 mg sin complicaciones hemorrágicas ni otros eventos adversos. Debido a la absorción limitada, es de esperar un efecto techo sin incremento adicional en la exposición plasmática promedio a dosis supratrapéuticas de 50 mg o superiores.

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

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: (011) 4962-6666/2247.

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

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

En Colombia

Acudir a su centro de atención más cercano.

En Paraguay

Acudir al Centro Nacional de Toxicología

Emergencias Médicas - Telef. 204-800

Tratamiento de hemorragias

Si se presenta una complicación hemorrágica en un paciente que recibe rivaroxabán, la próxima administración debe retrasarse o el tratamiento debe suspenderse, según sea necesario.

El rivaroxabán tiene una semivida de aproximadamente 5 a 13 horas. El tratamiento debe individualizarse en función de la gravedad y localización de la hemorragia.

Puede realizarse el tratamiento sintomático adecuado, según sea necesario, p. ej., compresión mecánica (p. ej., para la epistaxis grave) hemostasia, quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, reemplazo de fluidos y soporte hemodinámico, hemoderivados (concentrado de eritrocitos o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o coagulopatía asociada) o plaquetas.

Si la hemorragia no puede controlarse por las medidas anteriores, puede considerarse la administración de un agente reversor procoagulante específico, como Concentrado de Complejo de Protrombina (CCP), Concentrado de Complejo de Protrombina Activada (CCPA) o factor VIIa recombinante (rF VIIa). Sin embargo, actualmente hay



una experiencia clínica muy limitada con el uso de estos productos en las personas que reciben XARELTO®.

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

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

INCOMPATIBILIDADES

No conocidas a la fecha.

PRESENTACIÓN

XARELTO®: envases con 10 y 30 comprimidos recubiertos.

No todas las presentaciones están 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.

Consérvese a temperatura no mayor a 30 °C.

® Marca registrada de Bayer AG – Alemania.

Fabricado por: Bayer Schering Pharma 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:

Versión XARELTO® CCDSv5

PLB_Xarelto10mg_ccds05

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERÓNICA CAMARGO 21 de 23
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTOR TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 42.444