

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL XARELTO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xarelto comprimidos recubiertos 10 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Xarelto 10 mg ¹

Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de rivaroxabán.

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene 27.90 mg de lactosa monohidrato (= 26.51 mg de lactosa) por comprimido.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Xarelto 10 mg ²

Comprimidos recubiertos, redondos, biconvexos, rojo claro, de liberación inmediata, de 6 mm de diámetro y 9 mm de radio de curvatura, para uso oral.

La cruz de Bayer en una cara y 10 y un triángulo en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones

Xarelto está indicado para la prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica ortopédica mayor de las extremidades inferiores. ^{3 4 5 6 7 8 9 10}

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (PE), y la prevención de la TVP recurrente y la EP en adultos.

4.2 Posología y método de administración

Prevención del TEV en adultos sometidos a una intervención quirúrgica ortopédica mayor de las extremidades inferiores: ^{11 12 13 14 15 16}

La dosis recomendada es de 10 mg de Rivaroxaban, 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 tratamiento de 5 semanas.
- 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 inmediatamente y seguir al día siguiente con la toma una vez al día, como antes.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (PE), y la prevención de la TVP recurrente y la EP en adultos

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 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 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.

	Período	Programa de dosificación total diaria	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

Para facilitar el cambio de dosis de 15 mg a 20 mg después del día 21, está disponible un envase para el inicio del tratamiento de Xarelto en las primeras 4 semanas para el tratamiento de la TVP/EP.

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 para garantizar una toma de 30 mg de Xarelto 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.

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de una vez al día, deberá tomar inmediatamente Xarelto, 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.

4.2.1 Información adicional sobre poblaciones especiales

4.2.1.1 Pacientes con disfunción hepática^{22 23 24}

Xarelto está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.

4.2.1.2 Pacientes con disfunción renal^{25 26 27}

No se requiere ningún ajuste de la dosis si Xarelto se administra a pacientes con insuficiencia renal leve (Depuración de creatinina (CrCl): ≤ 80 -50 mL/min) o moderada (CrCl: < 50 -30 mL/min) (*ver la sección “Propiedades farmacocinéticas”*).

Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia renal severa (CrCl: < 30 -15 mL/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán están aumentadas significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto, Xarelto debe emplearse con precaución en estos pacientes.

- 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).

- Para el tratamiento de la TP 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 creatinina de 50 a 8 mL/min) (*ver sección 5.2*).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 mL/min) o grave (aclaramiento de 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.

Cuando la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día, no es necesario un ajuste de la dosis a partir de la dosis recomendada.

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

Cuando los pacientes cambien de AVK a Xarelto, los valores del INR estarán falsamente elevados después de tomar Xarelto. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de Xarelto y, por tanto, no debe emplearse (*ver sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”*).

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

Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de Xarelto a AVK. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que Xarelto puede contribuir a un INR elevado.

En los pacientes que cambian de Xarelto a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea ≥ 2.0 . Durante los dos primeros días del periodo de cambio, deben emplearse dosis estándar de AVK, seguidas por dosis de AVK orientadas por la determinación del INR. Mientras que los pacientes están con Xarelto y AVK, el INR no se debe determinar antes de 24 horas después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de Xarelto. Después de discontinuar Xarelto, la determinación del INR puede hacerse de manera fiable 24 horas después de la última dosis (*ver sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”*).

4.2.1.5 Cambio de anticoagulantes parenterales a Xarelto

Para los pacientes que reciben actualmente un anticoagulante por vía parenteral, empezar Xarelto 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (por ejemplo, HBPM) o en el momento de la interrupción de un fármaco administrado continuamente por vía parenteral (por ejemplo, heparina no fraccionada por vía intravenosa).

4.2.1.6 Cambio de Xarelto a anticoagulantes parenterales

Suspender Xarelto y administrar la primera dosis de anticoagulante por vía parenteral cuando hubiera correspondido la dosis siguiente de Xarelto.

4.2.1.7 Niños y adolescentes (desde el nacimiento hasta 16 o 18 años, en función de la ley local)

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

4.2.1.8 Pacientes geriátricos ^{28 29}

No se requiere ajustar la dosis en función de la edad (*ver la sección “Propiedades farmacocinéticas”*).

4.2.1.9 Género ^{30 31 32}

No se requiere ajustar la dosis en función del género (*ver la sección “Propiedades farmacocinéticas”*).

4.2.1.10 Peso corporal ³³

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

4.2.1.11 Diferencias étnicas ³⁴

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

4.3 Contraindicaciones

Xarelto está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido (*ver sección “DATOS FARMACÉUTICOS”*).

Xarelto está contraindicado en los pacientes con sangrado activo, clínicamente significativo (por ejemplo, sangrado intracraneal, sangrado gastrointestinal).

Xarelto está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía llevando a un riesgo de sangrado clínicamente relevante, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C (*ver la sección “Propiedades farmacocinéticas”*).³⁵

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en mujeres embarazadas. Los datos en animales demuestran que rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria.³⁶ Por lo tanto, el uso de Xarelto está contraindicado durante el embarazo (*ver sección “Embarazo y lactancia”, “Datos preclínicos sobre seguridad”*).

Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej., heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparin, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatran etexilato, apixaban, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en madres lactantes. Los datos en animales indican que rivaroxabán se secreta por la leche materna.³⁷ Por lo tanto, Xarelto solo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna (*ver sección “Embarazo y lactancia”, “Datos preclínicos sobre seguridad”*).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

4.4.1 Pacientes con válvulas protésicas cardíacas^{38 39 40}

Xarelto no se recomienda para la tromboprolifaxis en pacientes que recientemente se han sometido a un reemplazo de válvula aórtica transcáteter (RVAT) con base en los datos de un estudio clínico controlado aleatorizado que compara un régimen de Xarelto a un régimen antiplaquetario (*ver Sección “Propiedades farmacodinámicas”*).

La seguridad y eficacia de Xarelto no se ha estudiado en pacientes con otras válvulas protésicas cardíacas u otros procedimientos de válvula; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Xarelto proporciona anticoagulación adecuada en esas poblaciones de pacientes.

4.4.2 Medicación concomitante³⁵

Xarelto no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol^{41 42}) o inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir⁴³). Estos fármacos son potentes inhibidores de CYP3A4 y gp-P. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2.6 veces) lo cual puede ocasionar un riesgo aumentado de sangrado (*ver sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”*).

Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A4, tiene menos efecto sobre la exposición a rivaroxabán y puede coadministrarse (*ver sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”*).⁴⁴

4.4.3 Insuficiencia renal⁴⁵

Xarelto se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl: <50 - 30 mL/min) que reciben comedición causante de un aumento en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (*ver sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”*).

En pacientes con insuficiencia renal severa (CrCl: <30 mL/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (en promedio 1.6 veces) y ocasionar un riesgo aumentado de sangrado. Debido a la enfermedad subyacente, aumenta el riesgo tanto de sangrado como de trombosis en estos pacientes.

Debido a los datos clínicos limitados, Xarelto debería usarse con precaución en pacientes con CrCl <30 - 15 mL/min (*ver sección “Propiedades farmacocinéticas”*).

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa (CrCl <15 mL/min). Por tanto, no se recomienda el uso de Xarelto en estos pacientes. (*ver sección “Posología y método de administración”, “Propiedades farmacocinéticas”*).

Los pacientes con insuficiencia renal severa o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH se han de monitorizar cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento (*ver sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”*).⁴⁶

Esto puede realizarse por exámenes físicos regulares de los pacientes, observación estrecha del drenaje de la herida quirúrgica y determinaciones periódicas de hemoglobina.

4.4.4 Prevención del TEV: Cirugía de fractura de cadera⁴⁷

Xarelto no se ha estudiado en ensayos clínicos de intervención en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera. Hay datos clínicos limitados de un estudio de no intervención en pacientes sometidos a cirugía de los miembros inferiores relacionada con una fractura, como cirugía por fractura de cadera (*ver la sección “Propiedades farmacodinámicas”*).⁴⁸

4.4.5 Riesgo de sangrado

Xarelto, al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un riesgo aumentado de sangrado, por ejemplo:

- trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos
- hipertensión arterial severa y no controlada
- enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa
- ulceraciones gastrointestinales recientes
- retinopatía vascular
- sangrado intracraneal o intracerebral reciente

- anomalías vasculares intracerebrales o intrarraquídeas⁵⁰
- cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica
- bronquiectasia o antecedentes de sangrado pulmonar

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos, así como con los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de recaptación de serotonina norepinefrina (IRSN) (ver sección *"Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"*).⁵¹

Los pacientes en tratamiento con Xarelto y AAS o con Xarelto y AAS más clopidogrel/ticlopidina solamente deberían recibir tratamiento crónico concomitante con AINEs si el beneficio compensa el riesgo de sangrado.

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

Cualquier descenso inexplicable de la hemoglobina o de la presión arterial deberá llevar a una búsqueda de un sitio de sangrado.

Se investigó la eficacia y la seguridad de Xarelto en combinación con los agentes antiplaquetarios AAS solo o AAS más clopidogrel/ticlopidina. No se estudió el tratamiento en combinación con otros agentes antiplaquetarios, por ejemplo, prasugrel o ticagrelor y, por lo tanto, no se recomienda.⁵²

4.4.5.1 Prevención del TEV: Anestesia neuroaxial (epidural/espinal)^{53 54}

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 (por ejemplo, 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.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado relacionado con el uso concomitante de rivaroxabán y anestesia neuraxial (epidural/espinal) o punción espinal, considere el perfil farmacocinético de rivaroxabán. La colocación o retiro de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando el efecto coagulante de rivaroxabán se considera bajo (ver la sección *'Propiedades Farmacocinéticas'*).⁵⁵

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.

4.4.5.2 Cirugía e intervenciones ⁶⁰

Si se requiere un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, se debería interrumpir la administración de Xarelto 10 mg cuando menos 24 horas antes de la intervención, siempre y cuando sea posible y con base en el juicio clínico del médico.

Si un paciente que recibe de manera concomitante inhibidores de la agregación plaquetaria será sometido a cirugía electiva y no se desea el efecto antiplaquetario, se deberá interrumpir la administración de inhibidores de la agregación plaquetaria según las instrucciones de la información de prescripción del fabricante.

Si no se puede posponer el procedimiento, se debería evaluar el riesgo de sangrado contra la urgencia de la intervención.

Se debe reiniciar el tratamiento con Xarelto tan pronto como sea posible después del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la situación clínica y que se haya establecido una hemostasia adecuada (*ver sección “Propiedades farmacocinéticas”*).

4.4.6 Pacientes con síndrome antifosfolipídico triple positivo de alto riesgo⁶¹

Xarelto no está recomendado en pacientes con historial de trombosis que han sido diagnosticados con síndrome antifosfolipídico y son triple positivo persistentemente (para anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas y anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína I) ya que el tratamiento con rivaroxabán está asociado con un aumento en la tasa de eventos trombóticos recurrentes en comparación con los antagonistas de la vitamina K (VKA, Vitamin K Antagonists) (*ver la sección “Propiedades farmacodinámicas”*).

4.4.7 Mujeres en edad fértil

Xarelto deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil solo con medidas anticonceptivas efectivas.

4.4.8 Prolongación del QTc

No se observó un efecto de prolongación del QTc con Xarelto (*ver sección “Propiedades farmacocinéticas”*). ^{62 63 64 65 66 67 68 69 70}

4.4.9 Información sobre excipientes

Debido a que este producto medicinal contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la lactosa o a la galactosa (es decir la deficiencia a la lactasa de Lapp o la malabsorción de glucosa – galactosa) no deben tomar Xarelto (*ver sección “COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA”*).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

4.5.1 Interacciones farmacocinéticas⁷¹

Rivaroxabán se depura principalmente por medio del metabolismo hepático, mediado por el citocromo P450 (CYP 3A4, CYP 2J2), y por excreción renal del fármaco no modificado, en que intervienen los sistemas transportadores de glucoproteína P (gp-P) / y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (Bcrp).⁷²

4.5.1.1 Inhibición del CYP⁷³

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

4.5.1.2 Inducción del CYP⁷⁴

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

4.5.1.3 Efectos sobre Rivaroxabán

El uso concomitante de Xarelto con inhibidores potentes del CYP 3A4⁷⁵ y de la gp-P^{76 77 78 79 80} 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 gp-P, produjo un aumento de 2.6 veces del ABC media de rivaroxabán, en estado de equilibrio, y un aumento de 1.7 veces de la $C_{\text{máx}}$ media de rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.^{81 82 83}

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 gp-P, produjo un aumento de 2.5 veces del ABC media de rivaroxabán y un aumento de 1.6 veces de la $C_{\text{máx}}$ media de rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.^{84 85}

Por lo tanto, Xarelto no está recomendado en los pacientes que reciben tratamiento concomitante, por vía sistémica con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH (*ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”*).⁸⁶

Se prevé que otras sustancias activas que inhiben potentemente solo a una de las vías de eliminación de rivaroxabán, ya sea CYP 3A4 o gp-P, aumentarán las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán en menor medida.

La claritromicina (500 mg dos veces al día), considerada como inhibidora potente del CYP 3A4 e inhibidora moderada de la gp-P, ocasionó un aumento de 1.5 veces del ABC media de rivaroxabán y un aumento de 1.4 veces de la $C_{\text{máx}}$. Este aumento, próximo a la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la $C_{\text{máx}}$, se considera no relevante clínicamente.^{87 88}

La eritromicina (500 mg cada 8 horas), que inhibe moderadamente el CYP 3A4 y la gp-P, produjo un aumento de 1.3 veces del ABC y la $C_{\text{máx}}$ medias de rivaroxabán. Este aumento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la $C_{\text{máx}}$ y se considera clínicamente no relevante.⁸⁹

En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg, tres veces al día) produjo un aumento de 1.8 veces en el ABC media de rivaroxabán y un aumento de 1.6 veces en la $C_{\text{máx}}$, en comparación con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2.0 veces en el ABC media de rivaroxabán y un aumento de 1.6 veces en la $C_{\text{máx}}$, en comparación con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante (*ver la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”*).⁹⁰

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado como inhibidor moderado del CYP 3A4, ocasionó un aumento de 1.4 veces del ABC media de rivaroxabán y un aumento de 1.3 veces de la $C_{\text{máx}}$ media. Este aumento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la $C_{\text{máx}}$ y se considera clínicamente no relevante (*ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”*).⁹¹

La administración concomitante de Xarelto con rifampicina, un potente inductor del CYP 3A4 y de la gp-P, produjo una disminución aproximada del 50% del ABC media del rivaroxabán, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos (*ver la sección “Propiedades farmacocinéticas”*).

El uso concomitante de Xarelto con otros inductores potentes del CYP 3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hipérico) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxabán.⁹²

Se consideró que la disminución en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán fue clínicamente irrelevante⁹³ en pacientes tratados con 10 mg de Xarelto una vez al día para la prevención del TEV después de cirugías ortopédicas mayores en las extremidades inferiores.

4.5.2 Interacciones farmacodinámicas

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con Xarelto (dosis única de 10 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de rivaroxabán (*ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”*).⁹⁴

El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguido de 75 mg, dosis de mantenimiento) no mostró ninguna interacción farmacocinética (con Xarelto 15 mg), pero se observó un aumento relevante de los tiempos de sangrado en un subgrupo de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, ni las concentraciones de P-selectina ni de los receptores GPIIb/IIIa (*ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”*).^{95 96}

No se ha observado ninguna prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de Xarelto (15 mg) y 500 mg de naproxeno.⁹⁷ No obstante, puede haber personas con una respuesta farmacodinámica más pronunciada (*ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”*).

El cambio de los pacientes de warfarina (INR 2.0 a 3.0) a Xarelto (20 mg) o de Xarelto (20 mg) a warfarina (INR 2.0 a 3.0) aumentó el tiempo de protrombina/INR (Neoplastina) más que aditivamente (pueden observarse valores individuales de INR 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 solo el efecto de Xarelto (*ver sección “Posología y método de administración”*).

Si se desea analizar los efectos farmacodinámicos de la warfarina durante el periodo de conversión, puede utilizarse la determinación del INR 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.

Como con otros anticoagulantes, podría existir la posibilidad de que los pacientes tengan un riesgo incrementado de sangrado en caso del uso concomitante con IRSN o ISRS debido a su efecto reportado en las plaquetas. Cuando se usan concomitantemente en el programa clínico de rivaroxabán, las tasas numéricamente más altas de sangrado mayor o no mayor clínicamente relevante fueron observadas en todos los grupos de tratamiento.⁹⁸

4.5.3 Alimentos y productos lácteos ⁹⁹

Xarelto 10 mg puede tomarse con o sin alimentos (*ver sección “Propiedades farmacocinéticas”*).

4.5.4 Interacciones que se han probado en la práctica

No hubo interacciones farmacocinéticas mutuas entre rivaroxabán y midazolam ¹⁰⁰ (sustrato de CYP 3A4), digoxina ¹⁰¹ (sustrato de glucoproteína P) o atorvastatina ¹⁰² (sustrato de CYP 3A4 y gp-P).

La administración conjunta del inhibidor de la bomba de protones omeprazol ¹⁰³, el receptor antagonista H_2 ranitidina ¹⁰⁴, el antiácido hidróxido de aluminio / hidróxido de magnesio ¹⁰⁵, naproxeno ¹⁰⁶, clopidogrel ^{107 108} o enoxaparina ¹⁰⁹ no afectó la biodisponibilidad y farmacocinética de rivaroxabán.

No se observaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas clínicamente significativas cuando se administró Xarelto conjuntamente con 500 mg de ácido acetilsalicílico. ¹¹⁰

4.5.5 Interacciones con parámetros de laboratorio

Las pruebas de los parámetros de la coagulación (TP, TTPa, HepTest[®]) se afectan de la manera esperada por el mecanismo de acción de Xarelto (*ver sección “Propiedades farmacodinámicas”*).

4.6 Embarazo y lactancia

4.6.1 Mujeres en edad fértil / anticoncepción

Xarelto deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil solo con medidas anticonceptivas efectivas.

4.6.2 Embarazo ¹¹¹

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

En ratas y conejos, rivaroxabán demostró una toxicidad materna marcada con cambios placentarios relacionados con su mecanismo de acción farmacológico (por ejemplo, complicaciones hemorrágicas) que ocasiona toxicidad en la reproducción (*ver “Datos preclínicos sobre seguridad”*). No se ha

identificado ningún potencial teratógeno primario. Debido al riesgo intrínseco de sangrado y a la evidencia de que rivaroxabán atraviesa la placenta, Xarelto está contraindicado en el embarazo (*ver sección “Contraindicaciones”, “Datos preclínicos sobre seguridad”*).

4.6.3 Lactancia¹¹²

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en madres lactantes. En ratas, rivaroxabán se secreta por la leche materna.¹¹³ Por lo tanto, Xarelto solo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna (*ver sección “Contraindicaciones”, “Datos preclínicos sobre seguridad”*).

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas

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

4.8 Eventos Adversos^{114 115 116}

4.8.1 Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de rivaroxabán ha sido evaluada en trece estudios de fase III incluyendo a 53,103 pacientes expuestos a rivaroxabán, como se enlista en la siguiente tabla:

El número de pacientes estudiado, dosis diaria total y la duración máxima de tratamiento en los estudios de fase III de Xarelto se establecen a continuación:

Indicación	Número de pacientes*	Dosis diaria total	Duración máxima del tratamiento
Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos que se someten a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.	6,097	10 mg	39 días
Prevención de tromboembolismo venoso en pacientes no quirúrgicos médicamente enfermos	3,997	10 mg	39 días
Tratamiento de TVP, EP y prevención de TVP y EP recurrentes	6,790	Día 1 - 21: 30 mg Día 22 y en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7,750	20 mg	41 meses
Prevención de un evento aterotrombótico en pacientes después de un SCA.	10,225	5 mg o 10 mg respectivamente, coadministrado en combinación ya sea con AAS o AAS más clopidogrel o ticlopidina	31 meses

*Pacientes expuestos a al menos una dosis de rivaroxabán

En total, aproximadamente el 65% de los pacientes expuestos al menos a una dosis de rivaroxabán fueron reportados con eventos adversos emergentes del tratamiento. Alrededor del 21% de los pacientes experimentaron eventos adversos considerados relacionados con el tratamiento según la evaluación de los investigadores.

Tasas de eventos de sangrado y anemia en pacientes expuestos a Xarelto a través de los estudios completados de Fase III:

Indicación	Cualquier sangrado	Anemia
Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos que se someten a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.	6.8% de pacientes	5.9% de pacientes
Prevención de tromboembolismo venoso en pacientes no quirúrgicos médicamente enfermos	12.6% de pacientes	2.1% de pacientes
Tratamiento de TVP, EP y prevención de TVP y EP recurrentes	23% de pacientes	1.6% de pacientes
Prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular	28 por 100 años paciente	2.5 por 100 años paciente
Prevención de un evento aterotrombótico en pacientes después de un SCA.	22 por 100 años paciente	1.4 por 100 años paciente

Debido al mecanismo de acción farmacológico, Xarelto puede asociarse con un aumento de riesgo de sangrando oculto o manifiesto de cualquier tejido y órgano que puede producir anemia posthemorrágica. El riesgo de sangrado puede estar aumentado en algunos grupos de pacientes, por ejemplo, pacientes con hipertensión arterial severa no controlada y/o en tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia (*ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”*).

Los signos, síntomas y severidad (incluso desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la magnitud del sangrado y/o anemia (*ver sección “Sobredosis/Tratamiento de sangrado”*).

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

Se han notificado de Xarelto complicaciones conocidas, secundarias a sangrado mayor, como síndrome compartimental e insuficiencia renal por hipoperfusión. Por lo tanto, al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado, deberá plantearse la posibilidad de un sangrado.

4.8.2 Lista tabulada de eventos adversos

Las frecuencias de los EA reportados con Xarelto se resumen en la tabla siguiente. Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de severidad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como:

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

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al fármaco, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET AF, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS, EINSTEIN (TVP /EP/Extension / CHOICE) y COMPASS*)

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (incl. parámetros de laboratorio respectivos)	Trombocitosis (incl. aumento del recuento de plaquetas) ^A	
Trastornos cardiacos		Taquicardia	
Trastornos oculares	Sangrado ocular (incl. sangrado conjuntival)		
Trastornos gastrointestinales	Sangrado gingival Sangrado del tracto gastrointestinal (incl. sangrado rectal) Dolores gastrointestinales y abdominales Dispepsia Náuseas Estreñimiento ^A Diarrea Vómitos ^A	Sequedad de boca	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre ^A Edema periférico Disminución general de energía y fuerza (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar	Edema localizado ^A
Trastornos hepatobiliares		Disfunción hepática	Ictericia

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al fármaco, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET AF, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS, EINSTEIN (TVP /EP/Extension / CHOICE) y COMPASS*)

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica Dermatitis alérgica	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones tras procedimientos terapéuticos	Sangrado después de la intervención (incl. anemia postoperatoria y sangrado de la herida) Contusión	Secreción por la herida ^A	Seudoaneurisma vascular ^C
Exploraciones complementarias	Aumento de las transaminasas	Aumento de la bilirrubina Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre ^A Aumento de la LDH ^A Aumento de la lipasa ^A Aumento de la amilasa ^A Aumento de la GGT ^A	Aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento concomitante de la ALT)
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo	Dolor en las extremidades ^A	Hemartrosis	Sangrado muscular
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefalea	Sangrado cerebral e intracraneal Síncope	
Trastornos renales y urinarios	Sangrado del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia ^B) Insuficiencia renal (incl. aumento de la creatinina en la sangre, aumento de la urea en la sangre) ^A		
Trastornos del tracto respiratorio	Epistaxis Hemoptisis		

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al fármaco, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET AF, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS, EINSTEIN (TVP /EP/Extension / CHOICE) y COMPASS*)

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito (incl. casos poco frecuentes de prurito generalizado) Exantema Equimosis Sangrado cutáneo y subcutáneo	Urticaria	
Trastornos vasculares	Hipotensión Hematoma		

A observado después de cirugía ortopédica mayor en las extremidades inferiores

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

C observado infrecuentemente en la terapia de prevención en el SCA (después de la intervención percutánea)

* Se aplicó un enfoque selectivo previamente especificado para la recopilación de eventos adversos. Como la incidencia de reacciones adversas a la droga (RAD) no aumentó y no se identificaron nuevos RAD, los datos del estudio COMPASS no se incluyeron para el cálculo de frecuencia en esta tabla

4.8.2.1 Observaciones posteriores a la comercialización

Los siguientes eventos adversos se han reportado después de la comercialización en asociación temporal con el uso de Xarelto. La frecuencia de estos eventos adversos reportados a partir de la experiencia posterior a la comercialización no se puede estimar.

Alteraciones del sistema inmunológico: angioedema y edema alérgico (en los ensayos combinados de fase III, estos eventos fueron poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)).¹¹⁷

Alteraciones hepatobiliares: Colestasis, Hepatitis (incluyendo lesión hepática) (en los ensayos fase III mezclados, estos eventos fueron raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)).¹¹⁸

Trastornos linfáticos y sanguíneos: Trombocitopenia (en los ensayos de fase III mezclados, estos eventos fueron poco comunes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)).¹¹⁹

4.9 Sobredosis

Se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 600 mg sin complicaciones hemorrágicas ni otros eventos adversos¹²⁰. 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 rivaroxabán sea dializable.

4.9.1 Tratamiento del sangrado

Si se presentara una complicación hemorrágica en un paciente que recibe rivaroxabán, la próxima administración debe retrasarse o el tratamiento debe suspenderse, según sea necesario. Rivaroxabán tiene una vida media de aproximadamente 5 a 13 horas. El tratamiento debe individualizarse en función de la severidad y localización del sangrado. Puede realizarse tratamiento sintomático adecuado, según sea necesario, como compresión mecánica (por ejemplo, para la epistaxis severa), hemostasia quirúrgica con procedimientos de control del sangrado, reemplazo de líquidos y soporte hemodinámico, hemoderivados (concentrado de eritrocitos o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o coagulopatía asociada) o plaquetas.

Si el sangrado no puede controlarse por las medidas anteriores, puede considerarse la administración de un agente reversor procoagulante específico, como concentrado de complejo de protrombina (PCC)¹²¹, concentrado de complejo de protrombina activada (APCC) o factor VIIa recombinante (r-FVIIa). Sin embargo, actualmente hay una experiencia clínica muy limitada con el uso de estos productos en las personas que reciben Xarelto (*ver la sección “Propiedades farmacodinámicas”*).

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

Hay experiencia limitada con el ácido tranexámico y no hay experiencia con el ácido aminocaproico y la aprotinina en las personas que reciben Xarelto. No hay ni justificación científica para el beneficio ni experiencia con el hemostático sistémico desmopresina en personas que reciben Xarelto.¹²²

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores Directos del factor Xa

Código ATC: B01AF01

5.1.1 Mecanismo de acción

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

La activación del factor X a factor Xa (FXa) mediante la vía intrínseca y extrínseca juega una función central en la cascada de coagulación de sangre.^{123 124} El FXa convierte la protrombina directamente a trombina a través del complejo protombinasa y en última instancia, esta reacción deriva en la formación de coágulos de fibrina y la activación de plaquetas por la trombina. Una molécula del FXa es capaz de generar más de 1000 moléculas de trombina debido a la naturaleza amplificadora de la cascada de coagulación. Además, la tasa de reacción del FXa unido a la protombinasa, aumenta 300,000 veces en comparación la del FXa libre, y causa una explosión generadora de trombina.^{125 126 127 17 18} Los inhibidores selectivos del FXa pueden eliminar la explosión amplificada generadora de trombina. Como consecuencia, varias pruebas de coagulación específicas y globales se ven afectadas por rivaroxabán. En seres humanos, se observó inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa.^{130 131 19 20 21}

5.1.2 Efectos farmacodinámicos

En seres humanos, se observó inhibición dosis-dependiente de la actividad del factor Xa.⁸⁶ Rivaroxabán afecta el tiempo de protrombina (TP) de una manera dosis-dependiente, con una correlación cercana a las concentraciones plasmáticas (valor r equivale a 0.98), si se usa Neoplastina para el ensayo. Otros reactivos arrojarían distintos resultados. La lectura del TP se debe realizar en segundos ya que el índice internacional normalizado, INR (Índice Internacional Normalizado) está calibrado y validado únicamente para cumarinas y no se puede usar para ningún otro anticoagulante. En pacientes sometidos a cirugías ortopédicas mayores, los 5/95 percentiles para el TP (Neoplastina), de 2 a 4 horas después de la administración del comprimido (es decir, en el momento del efecto máximo), variaron de 13 a 25 segundos.

En un estudio de farmacología clínica sobre la reversión de la farmacodinámica de rivaroxabán en sujetos adultos sanos ($n = 22$), se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 UI/kg) de dos tipos diferentes de PCC, un PCC de 3 factores (Factores II, IX y X) y un PCC de 4 factores (Factores II, VII, IX y X). El PCC de 3 factores redujo la media de los valores del TP de Neoplastin[®] en, aproximadamente, 1.0 segundo dentro de los 30 minutos, en comparación con reducciones de, aproximadamente, 3.5 segundos observadas con el PCC de 4 factores. En cambio, el PCC de 3 factores tuvo un efecto global más rápido y mayor en la reversión de los cambios en la generación de trombina endógena respecto del PCC de 4 factores (*ver la sección "Sobredosis"*).

135

El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el HepTest también están prolongados de manera dependiente de la dosis; sin embargo, no se los recomienda para evaluar el efecto farmacodinámico de rivaroxabán.

No es necesario monitorear los parámetros de coagulación durante el tratamiento clínico de rutina con Xarelto. Sin embargo, si se indica clínicamente, las concentraciones de rivaroxabán se pueden medir mediante pruebas del antifactor Xa cuantitativas calibradas (*ver la sección Propiedades farmacocinéticas*).

5.1.3 Prevención de ETV: Eficacia y seguridad clínica¹³⁷

La prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores.

El programa clínico de rivaroxabán fue diseñado para demostrar la eficacia de Xarelto en la prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV), es decir, trombosis proximal y distal de venas profundas (TVP), embolia pulmonar (EP), en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores. Se evaluaron más de 9,500 pacientes (7,050 con cirugía de remplazo total de caderas, 2,531 con cirugía de remplazo total de rodilla) en estudios clínicos controlados, aleatorizados, a doble ciego, de fase III, en el programa RECORD.

Se compararon 10 mg de Xarelto una vez al día, todos los días, comenzando no antes de 6 horas posoperatorias con 40 mg de enoxaparina, una vez al día, todos los días, comenzando 12 horas preoperatorias.

En tres estudios de fase III (ver Tabla 2) rivaroxabán redujo significativamente la tasa de TEV total (cualquier TVP detectado venográficamente o sintomático, EP no mortal o muerte) y TEV mayor (TVP proximal, EP no mortal y muerte asociada con TEV), los criterios de valoración primaria especificados con anticipación y los criterios de valoración secundarios de eficacia más importantes. Más aún, en los tres estudios, la tasa de TEV sintomática (TVP sintomática, EP no mortal y muerte

asociada con TEV) fue inferior en los pacientes tratados con Xarelto en comparación con los pacientes tratados con enoxaparina.

El criterio primario de valoración de seguridad, sangrado mayor, mostró tasas comparables entre los pacientes tratados con 10 mg de Xarelto y los tratados con 40 mg de enoxaparina.

Tabla 2: Resultados de eficacia y seguridad de los estudios clínicos de fase III

Población del estudio	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
	4541 pacientes sometidos a cirugía de remplazo total de cadera			2509 pacientes sometidos a cirugía de remplazo total de cadera			2531 pacientes sometidos a cirugía de remplazo total de rodilla		
Tratamiento Posología y Duración	Riva- roxabán 10 mg una vez al día 35 ± 4 días	Enoxa- parina 40 mg una vez al día 35 ± 4 días	p	Riva- roxabán 10 mg una vez al día 35 ± 4 días	Enoxa- parina 40 mg una vez al día 12 ± 2 días	p	Riva- roxabán 10 mg una vez al día 12 ± 2 días	Enoxa- parina 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
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%)	
Sangrados mayores	6 (0.3%)	2 (0.1%)		1 (0.1%)	1 (0.1%)		7 (0.6%)	6 (0.5%)	

El análisis de los resultados combinados de los ensayos de fase III corroboró los datos obtenidos en los estudios individuales acerca de la reducción en la TEV total y la TEV mayor y la TEV sintomática con 10 mg de Xarelto, una vez al día, todos los días, en comparación con 40 mg de enoxaparina una vez al día, todos los días.

Además del programa RECORD de fase III, se realizó un estudio abierto de cohortes, de no intervención posterior a la autorización (XAMOS) en 17,413 pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor de cadera o rodilla, para comparar rivaroxabán con otros tipos de tromboprofilaxis farmacológica estándar en un entorno de la vida real. Se produjo TEV sintomático en 57 (0.6%) pacientes en el grupo de rivaroxabán (n = 8,778) y en 88 (1.0%) pacientes en el grupo del estándar de atención (n = 8,635; RR 0.63; IC del 95% 0.43-0.91); población de seguridad. Se produjo sangrado mayor en 35 (0.4%) y 29 (0.3%) pacientes en los grupos de rivaroxabán y del estándar de tratamiento (RR 1.10; IC del 95% 0.67-1.80). Este estudio de no intervención confirmó los resultados de eficacia y seguridad que se observaron en el programa RECORD.¹³⁸

Un subanálisis *post hoc* del estudio abierto de cohortes, de no intervención posterior a la autorización (XAMOS) incluyó 790 pacientes que se sometían a una cirugía relacionada con una fractura de

miembros inferiores que recibían rivaroxabán u otra trombopprofilaxis farmacológica estándar. Se produjo TEV sintomático en 2 (0.6%) pacientes en el grupo de rivaroxabán (n = 350) y en 5 (1.1%) de los pacientes del grupo del estándar de tratamiento (n = 440; RR 0.51; IC del 95% 0.10-2.61; población de seguridad). Se produjo sangrado mayor en 1 (0.3%) y 2 (0.5%) de los pacientes en los grupos de rivaroxabán y del estándar de atención (RR 0.97; IC del 95% 0.06-15.53). En este subanálisis, las incidencias de TEV y sangrado mayor en pacientes que se sometían a cirugía de los miembros inferiores relacionada con una fractura son comparables a las incidencias observadas en el programa RECORD en pacientes con reemplazo electivo de cadera y rodilla.

5.1.4 Tratamiento y prevención de la TVP y del EP recurrentes: Eficacia clínica y seguridad

El programa clínico de Xarelto se diseñó para demostrar la eficacia de Xarelto en el tratamiento inicial y continuado de TVP y EP agudos y la prevención de TVP y EP recurrentes. Se estudiaron más de 12,800 pacientes en cuatro ensayos clínicos controlados y aleatorizados de fase III (EINSTEIN TVP, EINSTEIN EP, EINSTEIN Extensión y EINSTEIN CHOICE) y además se hizo un análisis predefinido de los estudios combinados Einstein TVP y Einstein EP (*ver* la Tabla 6). La duración global del tratamiento combinado en todos los estudios fue de hasta 21 meses.

En EINSTEIN TVP se estudiaron 3,449 pacientes con TVP aguda para el tratamiento de TVP y la prevención TEV recurrente (definido como TVP o EP). La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses, dependiendo de la valoración clínica del investigador. Para las 3 semanas iniciales de tratamiento de la TVP aguda se administraron 15 mg de Xarelto dos veces al día. Que fueron seguidos por 20 mg de Xarelto una vez al día.

En EINSTEIN EP se estudiaron 4,832 pacientes con EP agudo para el tratamiento del EP y la prevención de TEV recurrente (definido como TVP o EP). La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses según el criterio clínico del investigador.

Para el tratamiento inicial del EP agudo, se administraron 15 mg de Rivaroxabán dos veces al día durante tres semanas. Esto fue seguido de 20 mg de Rivaroxabán una vez al día.

Tanto en el estudio EINSTEIN TVP como en el Einstein EP, el régimen de tratamiento comparador consistió en enoxaparina administrada durante al menos 5 días, en combinación con un tratamiento con antagonistas de la vitamina K hasta que TP/INR estuviera dentro del intervalo terapéutico (≥ 2.0). El tratamiento se continuó con un antagonista de la vitamina K en dosis ajustadas para mantener los valores de TP/INR dentro del intervalo terapéutico de 2.0 a 3.0.

En el EINSTEIN Extensión se estudiaron 1.197 pacientes con TVP o EP para la prevención de TVP y EP recurrentes. La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses, dependiendo de la valoración clínica del investigador. Se comparó Xarelto 20 mg una vez al día con placebo.

En el estudio EINSTEIN TVP, EP y Extensión se utilizaron los mismos criterios de eficacia primarios y secundarios pre-definidos. El criterio primario de eficacia fue TEV recurrente sintomático definido como el compuesto de TVP recurrente o EP mortal o no mortal. El criterio de eficacia secundaria fue definido como el compuesto de TVP recurrente, EP no mortal y mortalidad por todas las causas.¹²⁹

En el estudio EINSTEIN CHOICE, 3,396 pacientes con TVP y/o EP sintomáticos confirmados que completaron 6-12 meses de tratamiento con anticoagulantes fueron estudiados para la prevención de EP mortal o TVP o EP recurrentes sintomáticos no mortales. Los pacientes con una indicación para

anticoagulación a dosis terapéutica continua fueron excluidos del estudio. La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses dependiendo de la fecha de aleatorización individual (mediana: 351 días). Xarelto 20 mg una vez al día y Xarelto 10 mg una vez al día fueron comparados con ácido acetilsalicílico 100 mg una vez al día.

El criterio primario de valoración de eficacia fue TEV sintomático recurrente definido como el compuesto de las recurrencias de TVP o EP mortal o no mortal. El criterio secundario de valoración de eficacia fue el compuesto del criterio primario de eficacia, IM, accidente cerebrovascular isquémico o embolismo sistémico fuera del SNC.²²

En el estudio EINSTEIN TVP (*ver* Tabla 4) se demostró que Xarelto no era inferior a enoxaparina/AVK para el criterio primario de evaluación. El NCB (beneficio clínico neto) pre especificado (criterio primario de evaluación de eficacia más eventos hemorrágicos mayores) se reportó con un RR de 0.67 (IC del 95% = 0.47-0.95), valor nominal de $p = 0.027$) a favor de rivaroxabán. Las tasas de incidencia para el criterio primario de evaluación de seguridad (eventos hemorrágicos mayores o clínicamente relevantes no mayores), así como el criterio secundario de evaluación de seguridad (eventos hemorrágicos mayores), fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

En el estudio EINSTEIN EP (*ver* Tabla 5) se demostró que Xarelto no era inferior a enoxaparina/AVK para el criterio primario de evaluación de eficacia ($p = 0.0026$ (prueba de no inferioridad); índice de riesgo: 1.12 (0.75-1.68)).

El NCB pre especificado (criterio primario de evaluación de eficacia más eventos hemorrágicos mayores) se reportó con un RR de 0.85 (IC del 95 % = 0.63-1.14), valor nominal de $p = 0.275$).

Se realizó un análisis predefinido combinado de los resultados de los estudios EINSTEIN TVP y EP (*ver* la Tabla 6).

En el estudio EINSTEIN Extensión (*ver* Tabla 7), Xarelto fue superior al placebo en los criterios primarios y secundarios de evaluación de eficacia. Para el criterio primario de evaluación de seguridad (eventos hemorrágicos mayores) hubo una tasa de incidencia numéricamente mayor, no significativa para los pacientes tratados con Xarelto 20 mg una vez al día, en comparación con el placebo. El criterio secundario de evaluación de seguridad (eventos hemorrágicos mayores o no mayores clínicamente relevantes) presentó tasas mayores para los pacientes tratados con Xarelto 20 mg una vez al día, en comparación con el placebo.

En el estudio EINSTEIN CHOICE, Xarelto 20 mg y 10 mg fueron superiores al ácido acetilsalicílico 100 mg para el criterio primario de valoración de eficacia. El criterio de valoración secundario de eficacia se redujo significativamente cuando se comparó Xarelto 20 mg o 10 mg con ácido acetilsalicílico 100 mg. El criterio primario de valoración de seguridad (eventos de sangrado mayor) fue similar para los pacientes tratados con Xarelto 20 mg y 10 mg una vez al día en comparación con ácido acetilsalicílico 100 mg. El criterio secundario de valoración de seguridad (sangrado no mayor asociado con discontinuación del tratamiento de más de 14 días) fue similar cuando se comparó con Xarelto 20 mg o 10 mg vs. ácido acetilsalicílico 100 mg. Los resultados fueron consistentes a través de los pacientes con TEV provocado o no provocado (*ver* Tabla 8).

En un análisis de beneficio clínico neto pre especificado (NCB) (criterio primario de valoración de eficacia más eventos de sangrado mayor) de EINSTEIN CHOICE, se reportó una RR de 0.44 (IC del 95% 0.27 – 0.71, $p=0.0009$) para Xarelto de 20 mg una vez al día vs. ácido acetilsalicílico 100 mg una

vez al día y RR de 0.32 (IC del 95% 0.18 – 0.55, $p < 0.0001$) para Xarelto 10 mg una vez al día vs. ácido acetilsalicílico 100 mg una vez al día.²³

Tabla 4: Resultados de eficacia y seguridad del estudio Fase III EINSTEIN TVP

Población del estudio	3,449 pacientes con trombosis venosa profunda aguda sintomática	
Posología y duración del tratamiento	Xarelto 15 mg dos veces al día durante 3 semanas seguidos de 20 mg una vez al día 3, 6 o 12 meses N = 1731	Enoxaparina durante 5 días seguida de AVK 3, 6 o 12 meses N = 1718
TEV sintomático recurrente*	36 (2.1 %)	51 (3.0 %)
EP sintomático recurrente	20 (1.2 %)	18 (1.0 %)
TVP sintomática recurrente	14 (0.8 %)	28 (1.6 %)
EP y TVP sintomáticos	1 (0.1 %)	0
EP mortal/muerte donde no puede excluirse EP	4 (0.2 %)	6 (0.3 %)
Eventos hemorrágicos mayores	14 (0.8 %)	20 (1.2 %)

* $p < 0.0001$ (no inferioridad); $p = 0.076$ (superioridad) RR: 0.68 (0.44-1.04)

Tabla 5: Resultados de eficacia y seguridad del estudio Fase III EINSTEIN EP

Población del estudio	4,832 pacientes con embolismo pulmonar sintomático agudo	
Posología y duración del tratamiento	Xarelto 15 mg dos veces por día durante 3 semanas seguidos de 20 mg una vez al día 3, 6 o 12 meses N = 2419	Enoxaparina durante 5 días seguida de AVK 3, 6 o 12 meses N = 2413
TEV sintomático recurrente*	50 (2.1 %)	44 (1.8 %)
EP sintomático recurrente	23 (1.0 %)	20 (0.8 %)
TVP sintomática recurrente	18 (0.7 %)	17 (0.7 %)
EP y TVP sintomáticos	0	2 (< 0.1 %)
EP mortal/muerte donde no puede excluirse EP	11 (0.5 %)	7 (0.3 %)
Eventos hemorrágicos mayores	26 (1.1 %)	52 (2.2 %)

*p:< 0.0026 (no inferioridad) RR:1.12 (0.75-1.68)

Tabla 1: Resultados de eficacia y seguridad de los estudios combinados EINSTEIN de fase III EINSTEIN TVP y EINSTEIN EP

Población del estudio	8,281 pacientes con trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar agudo sintomático	
Posología y duración del tratamiento	Xarelto 15 mg dos veces al día durante 3 semanas seguido por 20 mg una vez al día durante 3, 6 o 12 meses N = 4150	Enoxaparina durante 5 días seguida por AVK, 3, 6 o 12 meses N = 4131
TEV sintomático recurrente*	86 (2.1 %)	95 (2.3 %)
EP sintomático recurrente	43 (1.0 %)	38 (0.9 %)
TVP sintomática recurrente	32 (0.8 %)	45 (1.1 %)
EP y TVP sintomáticos	1 (< 0.1 %)	2 (< 0.1 %)
EP mortal/muerte donde no puede excluirse EP	15 (0.4 %)	13 (0.3 %)
Eventos hemorrágicos mayores	40 (1.0 %)	72 (1.7 %)

* p < 0.001 (no-inferioridad); RR: 0.89 (0.66-1.19)

Tabla 2: Resultados de eficacia y seguridad del estudio EINSTEIN EXTENSION de fase III

Población del estudio	1,197 pacientes continuaron el tratamiento y la prevención de tromboembolismo venoso recurrente	
Posología y duración del tratamiento	Xarelto 20 mg una vez al día 6 o 12 meses N = 602	Placebo 6 o 12 meses N = 594
TEV sintomático recurrente*	8 (1.3 %)	42 (7.1 %)
EP sintomático recurrente	2 (0.3 %)	13 (2.2 %)
TVP sintomática recurrente	5 (0.8 %)	31 (5.2 %)
EP mortal/muerte donde no puede excluirse EP	1 (0.2 %)	1 (0.2 %)
Eventos hemorrágicos mayores	4 (0.7 %)	0 (0.0 %)

* p < 0.0001 (superioridad); RR: 0.19 (0.09-0.39)

Tabla 8: Resultados de eficacia y seguridad del estudio fase III EINSTEIN CHOICE

Población del estudio	3,396 pacientes continuaron con la prevención del tromboembolismo venoso recurrente		
Dosis del tratamiento	Xarelto 20 mg una vez al día N=1,107	Xarelto 10 mg una vez al día N=1,127	AAS 100 mg una vez al día N=1,131
Duración del tratamiento, mediana [intervalo intercuartílico]	349 [189-362] días	353 [190-362] días	350 [186-362] días
TEV recurrente sintomático	17 (1.5%)*	13 (1.2%)**	50 (4.4%)
EP recurrente sintomático	6 (0.5%)	6 (0.5%)	19 (1.7%)
TVP recurrente sintomático	9 (0.8%)	8 (0.7%)	30 (2.7%)
EP mortal/muerte donde el EP no puede descartarse	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
Eventos de sangrado mayor	6 (0.5%)	5 (0.4%)	3 (0.3%)

*p<0.001(superioridad) Xarelto 20 mg una vez al día vs AAS 100 mg una vez al día; RR=0.34 (0.20–0.59)

** p<0.001 (superioridad) Xarelto 10 mg una vez al día vs AAS 100 mg una vez al día; RR=0.26 (0.14–0.47)

Además del programa del estudio fase III EINSTEIN, un estudio de cohorte abierta, no intervencionista, prospectivo (XALIA) con adjudicación del resultado central incluyendo TEV recurrente, sangrado mayor y muerte fue realizado. 5,142 pacientes con TVP agudo fueron reclutados para investigar la seguridad a largo plazo de rivaroxabán en comparación con la terapia de anticoagulación del estándar de cuidado bajo condiciones reales. Las tasas de sangrado mayor, TEV recurrente y mortalidad por cualquier causa para rivaroxabán fueron del 0.7%, 1.4% y 0.5% respectivamente. La razón de riesgo comparando rivaroxabán con el estándar de tratamiento fue ajustada para considerar las diferencias en las características del paciente en la línea basal. Las razones de riesgo ajustadas para sangrado mayor, TEV recurrente y mortalidad por cualquier causa fueron de 0.77 (IC del 95% 0.40-1.50), 0.91 (IC del 95% 0.54-1.54) y 0.51 (IC del 95% 0.24-1.07), respectivamente.²⁴

Rivaroxabán mostró una seguridad y eficacia similares en comparación con la anticoagulación estándar.

Estos resultados en pacientes que fueron observados en la práctica clínica de rutina son consistentes con aquéllos observados en el estudio EINSTEIN TVP.²⁵

5.1.5 Poblaciones con pacientes especiales

5.1.5.1 Diferencias étnicas

(ver sección “Propiedades farmacocinéticas”)

5.1.5.2 Pacientes geriátricos

(ver sección “Propiedades farmacocinéticas”)

5.1.5.3 Sexo

(ver sección “Propiedades farmacocinéticas”)

5.1.5.4 Peso corporal

(ver sección “Propiedades farmacocinéticas”)

5.1.5.5 Insuficiencia hepática^{139 140}

(ver sección “Propiedades farmacocinéticas”)

5.1.5.6 Insuficiencia renal^{141 142}

(ver sección “Propiedades farmacocinéticas”)

5.1.5.7 Efecto sobre el QTc^{143 144 145 26 27 28 29 30 31}

No se observó un efecto de prolongación del QTc en hombres y mujeres sanos mayores de 50 años de edad.

5.1.5.8 Pacientes con válvulas protésicas cardíacas que se han sometido recientemente a un RVAT^{38 39}

En el estudio GALILEO fase III, multicéntrico, orientado por eventos, controlado por activos, de etiqueta abierta, aleatorizado, 1644 pacientes fueron asignados de forma aleatoria a una estrategia basada en rivaroxabán o a una estrategia antiplaquetaria 1-7 días después de un remplazo de transcáteter de válvula aórtica. Los pacientes con fibrilación auricular previa o con una indicación en curso de anticoagulantes orales fueron excluidos.

El objetivo principal era evaluar la eficacia y seguridad de una estrategia de tratamiento basada en rivaroxabán (10 mg de rivaroxabán vía oral más 75-100 mg de ácido acetilsilícico (AAS) vía oral durante 90 días, seguidos de 10 mg de rivaroxabán una vez al día). El estudio se finalizó de manera temprana debido a un desbalance en muerte y eventos tromboembólicos.

En el análisis de intención de tratamiento (ITT), el criterio de valoración principal de eficacia, es decir, muerte y eventos tromboembólicos, ocurrió en 105 pacientes (9.8 por 100 años-paciente) en grupo del rivaroxabán y en

78 pacientes (7.21 por 100 años-paciente) en el grupo del antiplaquetario; HR fue de 1.35 (IC de 95%: 1.01; 1.81). En el análisis en tratamiento, el resultado primario de eficacia ocurrió en 68 pacientes (8.11 por 100 años-paciente) en el grupo del rivaroxabán en comparación con 63 (6.6 por 100 años-paciente) en el grupo del antiplaquetario; HR fue de 1.21 (IC de 95%: 0.86, 1.70).

En el análisis ITT, el criterio de valoración principal de seguridad, es decir, el compuesto de hemorragia mortal, incapacitante o mayor, ocurrió en 46 pacientes (4.29 por 100 años-paciente) en el grupo de rivaroxabán en comparación con 31 (2.83 por 100 años-paciente) en el grupo del antiplaquetario, HR fue de 1.50 (IC de 95%: 0.95, 2.37).

5.1.5.9 Pacientes con síndrome antifosfolipídico triple positivo de alto riesgo⁶¹

En un estudio multicéntrico de etiqueta abierta, aleatorizado, patrocinado por un investigador con adjudicación de criterio de valoración ciego, Rivaroxabán se comparó con la warfarina en pacientes con un historial de trombosis, diagnosticados con síndrome antifosfolipídico y en alto riesgo de eventos tromboembólicos (positivos para las tres pruebas de antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas y anticuerpo anti-beta-2glicoproteína I). El ensayo se suspendió prematuramente después de reclutar a 120 pacientes debido a un exceso de eventos entre pacientes en el brazo de rivaroxabán. El seguimiento medio fue 569 días. Se aleatorizaron cincuenta y nueve pacientes para recibir 20 mg de rivaroxabán (15 mg de los pacientes con depuración de creatinina <50 ml/min) y 61 para recibir warfarina (INR 2.0-3.0). Ocurrieron eventos tromboembólicos en 12% de los pacientes aleatorizados para recibir rivaroxabán (4 embolias isquémicas y 3 infartos de miocardio). No se reportaron eventos en los pacientes aleatorizados para recibir warfarina. Se presentó un sangrado grave en 4 pacientes (7%) del grupo de rivaroxabán y 2 pacientes (3%) del grupo de warfarina.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

5.2.1 Absorción y biodisponibilidad ¹⁵²

Rivaroxabán se absorbe rápidamente y las concentraciones máximas ($C_{\text{máx}}$) aparecen entre 2-4 horas después de la administración del comprimido. ¹⁵³

La absorción oral de rivaroxabán es casi completa y la biodisponibilidad oral es alta (80-100%) para la dosis en comprimidos de 2.5 mg y 10 mg, independientemente de las condiciones de ayuno/alimento. La ingesta de alimentos no afecta el ABC o $C_{\text{máx}}$ de rivaroxabán a la dosis de 10 mg. ¹⁵⁴ Los comprimidos de Xarelto de 2.5 mg y 10 mg se pueden tomar con y sin alimentos (*ver sección "Posología y método de administración"*).

La variabilidad en la farmacocinética de rivaroxabán es moderada con variabilidad entre individuos (CV%) que va del 30% al 40%. ^{155 156}

La absorción de rivaroxabán depende del sitio de liberación del medicamento en el tubo digestivo. Se reportó una disminución del 29% y del 56% en el ABC y $C_{\text{máx}}$ en comparación con el comprimido cuando se libera rivaroxabán granulado en el intestino delgado proximal. La exposición disminuye adicionalmente si se libera el medicamento en la porción distal del intestino delgado o en el colon ascendente. Evítese la administración de rivaroxabán distal al estómago ya que puede disminuir la absorción y la exposición correspondiente al fármaco.

La biodisponibilidad (ABC y $C_{\text{máx}}$) de 20 mg de rivaroxabán administrados por vía oral como comprimido triturado y mezclado en puré de manzana o suspendido en agua y administrado por sonda nasogástrica y seguido de una comida líquida, fue comparable a la del comprimido entero. Dado el perfil farmacocinético predecible y proporcional a la dosis de rivaroxabán, los resultados de biodisponibilidad de este estudio probablemente sean aplicables a dosis más bajas de rivaroxabán.¹⁵⁷

5.2.2 Distribución¹⁵⁸

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

5.2.3 Metabolismo y eliminación¹⁵⁹

De la dosis de rivaroxabán administrada, aproximadamente 2/3 sufre una degradación metabólica, cuya mitad se elimina entonces renalmente y la otra mitad se elimina a través de la materia fecal. El último 1/3 de la dosis administrada se elimina mediante la excreción renal directa como sustancia activa inalterada en la orina, fundamentalmente a través de la secreción renal activa.^{160 161 162}

Rivaroxabán se metaboliza vía CYP 3A4, CYP 2J2 y los mecanismos independientes de CYP.¹⁶³ La degradación oxidativa de la porción de morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amidas son las principales vías de biotransformación.¹⁶⁴ En base a investigaciones in vitro, rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras gp-P (glucoproteína P)¹⁶⁵ y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama).¹⁶⁶

Rivaroxabán inalterado es el compuesto más importante en el plasma humano, sin metabolitos circulantes principales ni activos presentes.¹⁶⁷ Con una depuración sistémica de alrededor de 10 L/h, rivaroxabán se puede clasificar como un fármaco de depuración baja. La eliminación de rivaroxabán del plasma ocurrió con vidas medias terminales de 5 a 9 horas en individuos jóvenes, y con vidas medias terminales de 11 a 13 horas en los ancianos.

5.2.4 Pacientes geriátricos¹⁶⁸

Los pacientes ancianos exhibieron mayores concentraciones plasmáticas que los pacientes jóvenes, con valores medios del ABC alrededor de 1.5 veces más altos, principalmente debido a la depuración total y renal reducida (aparente) (*ver sección “Posología y método de administración”*).

5.2.5 Género

No hubo diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes entre pacientes hombres y mujeres (*ver sección “Posología y método de administración”*).

5.2.6 Peso corporal

Pesos corporales extremos (<50 kg vs. >120 kg) influenciaron poco las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (menos del 25%) (*ver sección “Posología y método de administración”*).

5.2.7 Niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años (*ver sección “Posología y método de administración”*).

5.2.8 Diferencias étnicas

No se observaron diferencias étnicas entre pacientes de origen caucásico, afroamericanos, hispanos, japoneses o chinos en cuanto a la farmacocinética y farmacodinámica (*ver sección “Posología y método de administración”*).

5.2.9 Disfunción hepática^{169 170 171}

El efecto de la disfunción hepática sobre la farmacocinética de rivaroxabán se ha estudiado en sujetos categorizados de acuerdo con la clasificación de Child Pugh, un procedimiento estándar en el desarrollo clínico. El propósito original de la clasificación de Child Pugh es evaluar el pronóstico de la enfermedad hepática crónica, principalmente cirrosis. En los pacientes en los que el objetivo es la anticoagulación, el aspecto crucial de la disfunción hepática es la síntesis reducida de los factores de coagulación normales. Debido a que solamente una de las cinco mediciones clínicas/bioquímicas que componen el sistema de clasificación de Child Pugh captura este aspecto, el riesgo de sangrado en pacientes puede no tener correlación clara con este esquema de clasificación. Por lo tanto, la decisión de tratar a los pacientes con un anticoagulante debería tomarse independientemente de la clasificación de Child Pugh.

Xarelto está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con la coagulopatía que conlleva un riesgo de sangrado clínicamente relevante, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.

Los pacientes cirróticos con disfunción hepática leve (clasificada como Child Pugh A) exhibieron solamente cambios menores en la farmacocinética de rivaroxabán (un aumento 1.2 veces en el ABC de rivaroxabán, en promedio), casi comparable con el correspondiente grupo sano de control. No se observaron diferencias relevantes en las propiedades farmacodinámicas entre estos grupos.

En los pacientes cirróticos con disfunción hepática moderada (clasificada como Child Pugh B), la media del ABC de rivaroxabán aumentó significativamente en 2.3 veces, en comparación con voluntarios sanos, debido al deterioro significativo de la depuración del fármaco, que indica enfermedad hepática importante. El ABC libre aumentó en 2.6 veces. No existen datos de pacientes con disfunción hepática severa. La inhibición de la actividad del factor Xa aumentó por un factor de 2.6 comparada con voluntarios sanos; la prolongación de TP aumentó similarmente por un factor de 2.1. La prueba de coagulación global TP evalúa la vía extrínseca que consiste en los factores de coagulación VII, X, V, II y I que se sintetizan en el hígado.¹⁷² Los pacientes con disfunción hepática moderada fueron más sensibles al rivaroxabán, lo que resultó en una relación FC/FD más abrupta entre la concentración y el TP.

No existen datos disponibles sobre pacientes clasificados como Child Pugh C (*ver sección “Posología y método de administración”, “Contraindicaciones”*).

5.2.10 Disfunción renal^{173 174 175}

Hubo un aumento en la exposición a rivaroxabán inversamente correlacionado con la disminución en la función renal, según se evaluó mediante las mediciones de depuración de creatinina.

En individuos con disfunción renal leve (CrCl : ≤ 80 -50 mL/min), moderada (CrCl : < 50 -30 mL/min) o severa (CrCl : < 30 -15 mL/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (ABC) fueron 1.4, 1.5 y 1.6 veces mayores respectivamente, comparado con voluntarios sanos (*ver sección "Posología y Método de administración", "Advertencias y precauciones especiales de empleo"*).

Los aumentos correspondientes en cuanto a los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados (*ver sección "Posología y Método de administración", "Advertencias y precauciones especiales de empleo"*).

En individuos con disfunción renal leve, moderada o severa, la inhibición general de la actividad del factor Xa aumentó por un factor de 1.5, 1.9 y 2.0 respectivamente, comparada con la de voluntarios sanos; la prolongación del TP aumentó similarmente por un factor de 1.3, 2.2 y 2.4 respectivamente. No hay datos de pacientes con $\text{CrCl} < 15$ 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 severa y depuración de creatinina de < 15 -30 mL/min (*ver sección "Posología y método de administración", "Advertencias y precauciones especiales de empleo"*).

Debido a la enfermedad subyacente, los pacientes con disfunción renal grave corren un mayor riesgo tanto de sangrado como de trombosis.

5.2.11 Administración concomitante de inductores potentes del CYP 3A4¹⁷⁶

En un estudio de fase I, la administración concomitante de Xarelto con el inductor potente del CYP 3A4 y la gp-P rifampicina dio lugar a una disminución aproximada de un 50% en el ABC media de rivaroxabán, con disminución paralela en sus efectos farmacodinámicos (*ver la sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"*).¹⁷⁷

En un estudio de fase IIa, se estudió la FC/FD de un régimen de dosis adaptado de rivaroxabán (30 mg dos veces al día en las primeras 3 semanas de tratamiento, seguido de 20 mg dos veces al día) en 19 pacientes tratados por TVP o EP y quienes fueron medicados de forma concomitante con un inductor potente del CYP 3A4 y la gp-P (rifampicina o fenitoína). El régimen de dosis adaptado en estos pacientes condujo a una exposición y farmacodinámica similares, en comparación con pacientes tratados por TVP (15 mg dos veces al día en las primeras 3 semanas de tratamiento, seguido de 20 mg una vez al día) sin la administración concomitante de un inductor potente del CYP 3A4.¹⁷⁸

5.2.12 Datos farmacocinéticos en pacientes¹⁷⁹

En pacientes que recibían rivaroxabán 10 mg, una vez al día, para la prevención del TEV, la concentración media geométrica (intervalo del 90%) a 2 - 4 h y a aproximadamente 24 h después de la dosis (que representa, en líneas generales, las concentraciones máxima y mínima durante el intervalo de la dosis) fue de 101 (7 - 273) y 14 (4 - 51) $\mu\text{g/L}$, respectivamente.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La evaluación de seguridad no clínica de los datos de estudios convencionales y apropiados sobre seguridad farmacológica, estudios de toxicidad de dosis única y repetida, sobre genotoxicidad, fototoxicidad y carcinogenicidad y toxicidad en la reproducción, no revela riesgos especiales para los seres humanos.

No se observó toxicidad específica en relación con algún órgano hasta las dosis más altas investigadas.

5.3.1 Farmacología de seguridad ¹⁸⁰

La función cardiovascular, respiratoria y del sistema nervioso central no se vio afectada. No se observó un potencial pro-arritmogénico.

No se observaron efectos clínicamente relevantes en relación con la motilidad gastrointestinal, la función hepática, la función renal y los niveles de glucosa en sangre.

5.3.2 Toxicidad aguda y dosis repetidas

Rivaroxabán demostró toxicidad aguda baja en ratas y ratones.

Rivaroxabán se investigó en estudios de dosis repetidas de hasta 6 meses en ratas¹⁸¹ y de hasta 12 meses en perros³². En base al mecanismo de acción farmacológico, no se pudo establecer un NOEL debido a los efectos en el tiempo de coagulación. Todo hallazgo adverso, excepto por una ligera reducción en el aumento de peso en ratas y en perros, se pudo relacionar con un efecto farmacológico exagerado del compuesto. En perros a niveles de exposición muy altos, se observaron sangrados espontáneos severos. Los NOAEL posteriores a la exposición crónica son de 12.5 mg/kg en ratas y 5 mg/kg en perros.

5.3.3 Carcinogenicidad ^{183 184}

Rivaroxabán se investigó hasta 60 mg/kg/día, alcanzando niveles de exposición similares a los de seres humanos (ratones) o hasta 3.6 veces más (ratas) que en seres humanos.

Rivaroxabán no demostró potencial carcinogénico en ratas y ratones.

5.3.4 Toxicología reproductiva^{185 186 187 188 189 190}

Rivaroxabán se investigó en estudios de toxicidad en el desarrollo a niveles de exposición de hasta 14 veces (ratas) y hasta 33 veces (conejos) por encima de la exposición terapéutica en seres humanos. El perfil toxicológico se caracteriza principalmente por la toxicidad materna debido a efectos farmacodinámicos exagerados. Hasta la dosis más alta investigada, no se identificó ningún potencial teratogénico primario (*ver sección "Embarazo y lactancia"*).

[¹⁴C]La radioactividad relacionada con rivaroxabán penetró la barrera placentaria en las ratas. En ninguno de los órganos y tejidos fetales, la exposición en términos de concentraciones máximas o ABC, excedió la exposición en la sangre materna. La exposición promedio en los fetos, en base a un ABC (0-24), alcanzó cerca del 20% de la exposición en la sangre materna. Las glándulas mamarias tuvieron un ABC aproximado equivalente en sangre, lo que indica la secreción de radioactividad en la leche (*ver sección "Embarazo y lactancia"*),

Rivaroxabán no mostró un efecto sobre la fertilidad masculina o femenina hasta 200 mg/kg (*ver sección “Embarazo y lactancia”*).

5.3.5 Lactancia ¹⁹¹

[¹⁴C] Rivaroxabán se administró por vía oral a ratas Wistar lactantes (día 8 a 10 posparto), en forma de una dosis oral única de 3 mg/kg de peso corporal.

[¹⁴C] La radioactividad relacionada con rivaroxabán se excretó en la leche de las ratas lactantes solo en poca medida, en relación con la dosis administrada: La cantidad calculada de radioactividad excretada con la leche fue del 2.12% de la dosis materna dentro de las 32 horas posteriores a la administración (*ver sección “Embarazo y lactancia”*).

5.3.6 Genotoxicidad ^{192 193 194}

No se observó genotoxicidad en una prueba de detección de mutación genética en bacteria (prueba de Ames), ni en una prueba *in vitro* de aberraciones cromosómicas ni en una prueba *in vivo* del micronúcleo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes ^{195 196}

Excipientes

Celulosa microcristalina,
Croscarmelosa sódica,
Hipromelosa 5 cP,
Lactosa monohidratada,
Estearato de magnesio,
Lauril sulfato sódico

Película de recubrimiento

Óxido férrico rojo,
Hipromelosa 15 cP,
Macrogol 3350,
Dióxido de titanio

6.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

6.3 Vida útil ^{197 198}

De acuerdo a lo aprobado en el registro sanitario.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento^{200 201 202 203 204 205 206}

En cuanto a los comprimidos, no se aplican restricciones en cuanto a la conservación (temperatura, humedad, luz).

6.5 Instrucciones de uso / manipulación

Ninguna

7. APÉNDICES

7.1 Apéndice 1

7.1.1 Descripción²⁰⁹

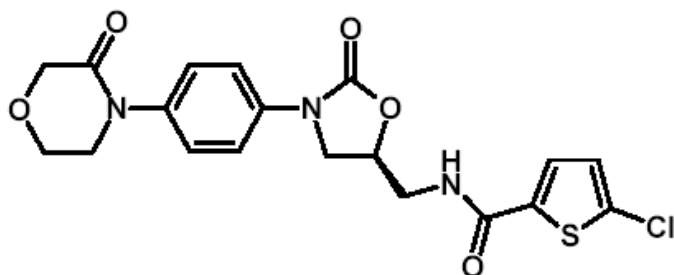
Rivaroxabán es un (S)enantiómero puro. Es un polvo de blanco a amarillento, inoloro, no higroscópico.

Nombre químico: 5-Cloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinilo)fenilo]-1,3-oxazolidino-5-yl}metilo)-2-tiofene-carboxamida

Fórmula empírica: C₁₉H₁₈ClN₃O₅S

Peso molecular: 435.89

7.1.2 Estructura química²¹⁰



8. REFERENCIAS

- 1 „Exact composition of the drug product / rivaroxaban coated tablet 10 mg” TRD T.01.02-01
- 2 „Description of the Drug Product / rivaroxaban coated tablet 10 mg“, TRD T. 01.04-01
- 3 Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA, Jr: Prevention of venous thromboembolism., Chest. 2001 Jan;119(1 Suppl):132S-75S. bayer document no. 200103426
- 4 Muehlhofer E, Migge A, Kubin M, Dierig C, Mueck W: Controlled, double-blind, randomized, dose-ranging study on the prevention of VTE in patients undergoing elective total hip replacement – odixa-hip2 study, study no. Bay 59-7939 – 10944, Product Report No. MRR-00135 // modul 1-4
- 5 Mueck W: Exploratory population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of Bay 59-7939, an oral direct factor Xa inhibitor, in a phase IIb dose-ranging study on the prevention of VTE in patients undergoing elective total hip replacement(Bay 59-7939/10944 - odixa-hip II), study no. Bay 59-7939 / 10944, Product Report No. PH-33957
- 6 Mueck W: Population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of Bay 59-7939, an oral direct factor Xa inhibitor, in two phase IIb dose-ranging studies on the prevention of VTE in patients undergoing elective total hip or total knee replacement (Bay 59-7939/10944 - odixa-hip II and Bay 59-7939/10944 - odixa-knee), study no. Bay 59-7939 / 10944, Bay 59-7939 / 10945, Product Report No. PH-34168
- 7 Mueck W: Population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of Bay 59-7939, an oral direct factor Xa inhibitor, in two phase IIb dose-ranging studies on the prevention of VTE in patients undergoing elective total hip replacement (Bay 59-7939/10944 - odixa-hip II and Bay 59-7939/11527 - odixa-hip OD), study no. Bay 59-7939 / 10944, Bay 59-7939 / 11527, Product Report No. PH-34298
- 8 Irwin M, Nadel A, Murray A: Oral direct factor Xa inhibitor Bay 59-7939 in the prevention VTE in patients undergoing total knee replacement. odixa-knee – a phase IIb dose-ranging trial (SN 010945): Bayer Healthcare AG; 2005. study no. Bay 59-7939 / 10945, Product Report No. MRR-00161 // modul 1-4
- 9 Mueck W: Explanatory population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of Bay 59-7939, an oral direct factor Xa inhibitor, in a phase IIb dose-ranging study on the prevention of VTE in patients undergoing elective total knee replacement (BAY 59-7939/10945 oxida-knee). study no. BAY 59-7939 / 10945, Product Report No. PH-34169
- 10 Muehlhofer E, Dierig C: Controlled, double-blind, randomized, dose-ranging study of once-daily regimen of BAY 59-7939 in the prevention of VTE in patients undergoing elective total hip replacement - ODIxHIP.OD Study (SN 011527): Bayer HealthCare AG; 2005. study no. BAY 59-7939 / 011527, Product Report No. MRR-00174 // modul 1-4

- ¹¹ Muehlhofer E, Dierig C: Controlled, double-blind, randomized, dose-ranging study of once-daily regimen of BAY 59-7939 in the prevention of VTE in patients undergoing elective total hip replacement - ODIXaHIP.OD Study (SN 011527): Bayer HealthCare AG; 2005. study no. BAY 59-7939 / 011527, Product Report No. MRR-00174 // modul 1-4
- ¹² Mueck W: Population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of Bay 59-7939, an oral direct factor Xa inhibitor, in two phase IIb dose-ranging studies on the prevention of VTE in patients undergoing elective total hip replacement (Bay 59-7939/10944 - odixa-hip II and Bay 59-7939/11527 - odixa-hip OD), study no. Bay 59-7939 / 10944, Bay 59-7939 / 11527, Product Report No. PH-34298
- ¹³ Muehlhofer E, Beckmann H: oral direct factor Xa inhibitor Bay 59-7939 in patients with acute symptomatic deep vein thrombosis - odixa-DVT (SN 011223): Bayer Healthcare AG; 2006. Product Report No. MRR-00150 // modul 1-2
- ¹⁴ Sogliani A, Beckmann H: once-daily oral direct factor Xa inhibitor Bay 59-7939 in patients with acute symptomatic deep-vein thrombosis. The einstein-DVT dosefinding study. A phase II evaluation. (SN 011528): Bayer Healthcare AG; 2006. Product Report No. MRR-00223 // modul 1-4
- ¹⁵ Mueck W: exploratory Population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of Bay 59-7939, an oral direct factor Xa inhibitor, in two phase IIb dose-ranging studies in patients with acute symptomatic deep vein thrombosis (Bay 59-7939/11223 - odixa-DVT and Bay 59-7939/11528 - Einstein-DVT). study no. Bay 59-7939 / 12143, Bay 59-7939 / 11223, Bay 59-7939 / 11528, Product Report no. PH-34581
- ¹⁶ Homering M: Integrated analysis of Bay 59-7939 based on data from the studies 11223 and 11528 with regard to exposure-response in adjudicated efficacy events and bleeding events (treatment of venous thromboembolism). Study no. Bay 59-7939 / 11223, Bay 59-7939 / 11528, Product Report no. PH-34764
- ¹⁷ Kubitz D, Mueck W, Becka M: Investigation of pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of 10 mg BAY 59-7939 in male and female patients with hepatic impairment (classified as Child Pugh A or B) and in age- and weight-matched male and female healthy subjects following single-dose administration in a single-center, non-randomized, noncontrolled, non-blinded, observational study with group stratification (SN 11003): Bayer HealthCare AG; 2006, Product Report No. PH-34521
- ¹⁸ Mueck W: Exploratory population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of BAY 59-7939, an oral direct factor Xa Inhibitor, on data from Phase I trial BAY 59-7939/11002 (Influence of Renal Impairment) with specific emphasis on the impact of creatinine clearance and fraction unbound, and on data from Phase I trial BAY 59-7939/11003 (Influence of Hepatic Impairment) with specific emphasis on the impact of Child-Pugh classification and

fraction unbound - pilot investigations. Study-no. bay 59-7936 / 011002, bay 59-7936 / 011003, Bayer HealthCare AG; 2006. Product Report No. PH-34655

¹⁹ JD 005 (Justification document), Theiss G: Xarelto 10 mg tablets, Changes from CCDS 02 to 03 - Responses to CHMP 120 day questions (choose WORD-File in GlobeDoc to view embedded documents) (2008)

²⁰ Kubitz D, Mueck W, Becka M: Investigation of pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of 10 mg BAY 59-7939 in male and female patients with renal impairment and in age comparable male and female subjects with normal renal function following single-dose administration in a multiple-center, nonrandomized, non-controlled, non-blinded, observational study with group stratification (SN 11002): Bayer HealthCare AG; 2006. study no. BAY 59-7939 / 011002, Report No. PH-34327

²¹ Mueck W: Exploratory population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of BAY 59-7939, an oral direct factor Xa Inhibitor, on data from Phase I trial BAY 59-7939/11002 (Influence of Renal Impairment) with specific emphasis on the impact of creatinine clearance and fraction unbound, and on data from Phase I trial BAY 59-7939/11003 (Influence of Hepatic Impairment) with specific emphasis on the impact of Child-Pugh classification and fraction unbound - pilot investigations. Study-no. bay 59-7936 / 011002, bay 59-7936 / 011003, Bayer HealthCare AG; 2006. Product Report No. PH-34655

²² CSR (Clinical Study Report); Rivaroxaban-EINSTEIN CHOICE; 2017

²³ CSR (Clinical Study Report); Rivaroxaban-EINSTEIN CHOICE; 2017

²⁴ Clinical Overview Modul 2.5; Rivaroxaban-Xalia; 2016

²⁵ CSR (Clinical Study Report); Rivaroxaban-EINSTEIN CHOICE; 2017

²⁶ JD 005 (Justification document), Theiss G: Xarelto 10 mg tablets, Changes from CCDS 02 to 03 - Responses to CHMP 120 day questions (choose WORD-File in GlobeDoc to view embedded documents) (2008)

- ²⁷ Kubitza D,Becka M,Mueck W: Investigation of safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single oral dose of 10 mg BAY 59-7939 in male and female subjects older than 75 years compared to young subjects of both genders in a randomized, singleblind, placebo-controlled trial. Study-no. bay 59-7936 / 11569, Bayer HealthCare AG; 2005. Report no. PH-34102, Module 5.3.3.2
- ²⁸ Lettieri J, Cihon F, Sundaresan P. The effects of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of BAY 59-7939. Study-no. bay 59-7936 / 10850, Bayer HealthCare AG; 2003. Product Report No.: MMRR-1656 // Module 1-5
- ²⁹ Kubitza D,Becka M,Mueck W: Investigation of safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single oral dose of 10 mg BAY 59-7939 in male and female subjects older than 75 years compared to young subjects of both genders in a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. Study-no. bay 59-7936 / 11569, Bayer HealthCare AG; 2005. Report no. PH-34102, Module 5.3.3.2
- ³⁰ Lettieri J, Cihon F, Sundaresan P. The effects of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of BAY 59-7939. Study-no. bay 59-7936 / 10850, Bayer HealthCare AG; 2003. Product Report No.: MMRR-1656 // Module 1-5
- ³¹ Kubitza D, Mueck W, Becka M: Single-blind, randomized investigation of safety, pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single oral dose of 10 mg BAY 59-7939 in male and female subjects of different weight categories. Study-no. bay 59-7936 / 10568, Bayer HealthCare AG 2005. Product Report No.: PH-34035
- ³² Kubitza D, Mueck W, Becka M: Single-blind, randomized investigation of safety, pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single oral dose of 10 mg BAY 59-7939 in male and female subjects of different weight categories. Study-no. bay 59-7936 / 10568, Bayer HealthCare AG 2005. Product Report No.: PH-3403
- ³⁴ Mazzu A, Bangerter K, Lettieri J: A study to evaluate the single-dose pharmacokinetics of

BAY 59-7939 (rivaroxaban) in Black, Hispanic and Caucasian healthy subjects. Study no. BAY 59-7939 / 12090. Development Product Report No. MRR-1678 (2007)

³⁵ JD 005 (Justification document), Theiss G: Xarelto 10 mg tablets, Changes from CCDS 02 to 03 - Responses to CHMP 120 day questions (choose WORD-File in GlobeDoc to view embedded documents) (2008)

³⁶ Steinke W: BAY 59-7939: Qualitative and Quantitative Whole-body Autoradiography. Distribution of Radioactivity and Elimination from Blood, Organs and Tissues after Single Oral Administration of [¹⁴C]BAY 59-7939 to Pregnant Wistar Rats. Study No.: I 3001589. Product Report 34872

³⁷ Schwarz T, Daehler HP, Busch N: BAY 59-7939: Secretion of radioactivity into milk of lactating rats after single oral administration of [¹⁴C]BAY 59-7939. Study no. I3001741: Bayer HealthCare AG; 2004. Product Report No. PH-33434

³⁸ Dr. Ute-A. Jaenicke (sgjmg); 17938_PH-40182_Final CSR;

³⁹ 039b JD GALILEO Xarelto valid as per 10 Apr 2019

⁴⁰ 037 JD Prosthetic heart valves valid as per 01 Nov 2017

⁴¹ Kubitza D, Mueck W: Randomized, non-blinded, non-placebo-controlled, twofold cross-over study to investigate the influence of a pre- and coadministration of 200 mg ketoconazole once daily on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single oral dose of 10 mg BAY 597939 in comparison to a single oral dose of 10 mg of BAY 59-7939 alone in 12 healthy male subjects. Report No. PH-33159 (2005)

⁴² Kubitza D, Mueck W, Becka M, Angerstein W: Non-randomized, non-blinded, non-placebocontrolled study with intra-individual comparison to investigate the influence of multiple doses

of 400 mg ketoconazole once daily on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of multiple oral doses of 10 mg BAY 59-7939 in comparison to multiple oral doses of 10 mg of BAY 59-7939 alone in healthy male subjects Study no. BAY 59-7939 / 11936. Report No. PH-34812

⁴³ Kubitza D, Mueck W, Becka M, Froede C: Non-randomized, non-blinded, non-placebocontrolled study with inter-individual comparison to investigate the influence of multiple doses of 600 mg Ritonavir bid on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single oral dose of 10 mg BAY 59-7939 in comparison to a single oral dose of 10 mg of BAY 59-7939 alone in healthy male subjects Study no. BAY 59-7939 / 11935. Report No. PHPH-34879

⁴⁴ Kubitza D, Mueck W, Becka M. Randomized, open label, 2-fold cross-over study to investigate the influence of multiple doses of 400 mg fluconazole on safety, tolerability, and pharmacokinetics of a single oral dose of 20 mg rivaroxaban in healthy male subjects: Bayer HealthCare AG; 2010. Report No. PH-36370

⁴⁵ JD 005 (Justification document), Theiss G: Xarelto 10 mg tablets, Changes from CCDS 02 to 03 - Responses to CHMP 120 day questions (choose WORD-File in GlobeDoc to view embedded documents) (2008)

⁴⁶ Dittmar Sabine: 002 JD (Justification Document) valid as per 21 Jan 2008 Update/Correction (section: 4.8) Update (sections 4.4.4, 4.5, 4.9, 5.2.8) - Changes from CCDS version 1 to 2

⁴⁷ JD 005 (Justification document), Theiss G: Xarelto 10 mg tablets, Changes from CCDS 02 to 03 - Responses to CHMP 120 day questions (choose WORD-File in GlobeDoc to view embedded documents) (2008)

⁴⁸ JD 026 (Justification document), Holberg G., 'Inclusion of non-interventional study XAMOS'; valid as per 15 Dec 2013, Change from CCDS 07 to CCDS 08

⁴⁹ JD 016 (Justification document), Jamal, Patients with prior stroke or TIA, valid as per Jan 2013, Changes from CCDS 06 to CCDS 07

⁵⁰ JD 005 (Justification document), Theiss G: Xarelto 10 mg tablets, Changes from CCDS 02 to 03 - Responses to CHMP 120 day questions (choose WORD-File in GlobeDoc to view embedded documents) (2008)

⁵¹ 034b JD SSRIsSNRIs Xarelto valid as per 10 Feb 2017

⁵² JD 020 (Justification document), Stuerzenbecher A., Concomitant use with ticagrelor/prasugrel, valid as per 12 Dec 2013, Change from CCDS 07 to CCDS 08

⁵³ JD 005 (Justification document), Theiss G: Xarelto 10 mg tablets, Changes from CCDS 02 to 03 - Responses to CHMP 120 day questions (choose WORD-File in GlobeDoc to view embedded documents) (2008)

⁵⁴ JD 022 (Justification document), Spiro T, Inclusion of new paragraph on neuraxial (epidural/spinal) anesthesia, valid as per 11 Dec 2013, Change from CCDS 07 to CCDS 08

⁵⁵ JD 029, Berkowitz S., Inclusion of new “Paragraph on neuraxial (epidural/spinal) anesthesia”, valid as per 02 Sep 2014, Change from CCDS 05 to CCDS 06

⁵⁶ JD 005 (Justification document), Theiss G: Xarelto 10 mg tablets, Changes from CCDS 02 to 03 - Responses to CHMP 120 day questions (choose WORD-File in GlobeDoc to view embedded documents) (2008)

⁵⁷ JD 022 (Justification document), Spiro T, Inclusion of new paragraph on neuraxial (epidural/spinal) anesthesia, valid as per 11 Dec 2013, Change from CCDS 07 to CCDS 08

⁵⁸ JD 033, Berkowitz S., Further specification of new “Paragraph on neuraxial (epidural/spinal) anesthesia”, valid as per 14 Jul 2015, Change from CCDS 09 to CCDS 10

⁵⁹ JD 029, Berkowitz S., Inclusion of new “Paragraph on neuraxial (epidural/spinal) anesthesia”, valid as per 02 Sep 2014, Change from CCDS 05 to CCDS 06

⁶⁰ JD 021 (Justificaion document), Spiro T, Inclusion of new paragraph on surgery and interventions, valid as per 11 Dec 2013, Change from CCDS 07 to CCDS 08

⁶¹ 038b JD Patients with Antiphospholipid syndrome valid as per 14 Feb 2019

⁶² Muehlhofer E, Dierig C: Oral direct factor Xa inhibitor BAY 59-7939 in the prevention of VTE in patients undergoing total hip replacement. ODIXa-HIP - a phase II dose escalating proof of principle trial (SN 010942): Bayer HealthCare AG; 2004. study no. BAY 59-7939 / 10942, Product Report no. MRR-00086. // modul 1-4

⁶³ Muehlhofer E, Migge A, Kubin M, Dierig C, Mueck W: Controlled, double-blind, randomized, dose-ranging study on the prevention of VTE in patients undergoing elective total hip replacement – odixa-hip2 study, study no. Bay 59-7939 – 10944, Product Report No. MRR-00135 // modul 1-4

⁶⁴ Mueck W: Exploratory population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of Bay 59-7939, an oral direct factor Xa inhibitor, in a phase IIb dose-ranging study on the prevention of VTE in patients undergoing elective total hip replacement(Bay 59-7939/10944 - odixa-hip II), study no. Bay 59-7939 / 10944, Product Report No. PH-33957

⁶⁵ Mueck W: Population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of Bay 59-7939, an oral direct factor Xa inhibitor, in two phase IIb dose-ranging studies on the prevention of VTE in patients undergoing elective total hip or total knee replacement (Bay 59-7939/10944 - odixahip II and Bay 59-7939/10944 - odixa-knee), study no. Bay 59-7939 / 10944, Bay 59-7939 / 10945, Product Report No. PH-34168

⁶⁶ Mueck W: Population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of Bay 59-7939, an oral

direct factor Xa inhibitor, in two phase IIb dose-ranging studies on the prevention of VTE in patients undergoing elective total hip replacement (Bay 59-7939/10944 - odixa-hip II and Bay 59-7939/11527 - odixa-hip OD), study no. Bay 59-7939 / 10944, Bay 59-7939 / 11527, Product Report No. PH-34298

⁶⁷ Irwin M, Nadel A, Murray A: Oral direct factor Xa inhibitor Bay 59-7939 in the prevention VTE in patients undergoing total knee replacement. odixa-knee – a phase IIb dose-ranging trial (SN 010945): Bayer Healthcare AG; 2005. study no. Bay 59-7939 / 10945, Product Report No. MRR-00161 // modul 1-4

⁶⁸ Mueck W: Explanatory population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of Bay 59-7939, an oral direct factor Xa inhibitor, in a phase IIb dose-ranging study on the prevention of VTE in patients undergoing elective total knee replacement (BAY 59-7939/10945 oxidaknee). study no. BAY 59-7939 / 10945, Product Report No. PH-34169

⁶⁹ Muehlhofer E, Dierig C: Controlled, double-blind, randomized, dose-ranging study of oncedaily regimen of BAY 59-7939 in the prevention of VTE in patients undergoing elective total hip replacement - ODIXaHIP.OD Study (SN 011527): Bayer HealthCare AG; 2005. study no. BAY 59-7939 / 011527, Product Report no. MRR-00174 // modul 1-4

⁷⁰ Kubitza D, Mueck W, Becka M: A randomized, double-blinded, double-dummy, 4-way crossover, placebo- and active-controlled phase-I study to investigate the influence of single doses (15 and 45 mg) of BAY 59-7939 on the QTc interval in healthy male and female subjects (SN 11275): Bayer HealthCare AG 2005, study no. BAY 59-7939 / 011275, Product Report no. PH-34050

⁷¹ CTD-Rivaroxaban, Pharmacokinetics written summary 2.6.4

⁷² CTD-Rivaroxaban, Pharmacokinetics written summary 2.6.4

⁷³ Radtke M: Determination of the inhibitory potency of BAY 59-7939 towards human CYP

isoforms: Bayer HealthCare AG; 2001. Product Report No. PH-31634

⁷⁴ Kern A: BAY 59-7939 - Evaluation of the CYP induction potential of BAY 59-7939 in cultured human hepatocytes: Bayer HealthCare AG; 2005. Product Report No. PH-33718

⁷⁵ Radtke M: BAY 59-7939 (Rivaroxaban): Effects of Drugs on the Oxidative Metabolism of BAY 59-7939 In Vitro. Bayer HealthCare AG; 2003. Product Report No. PH-34973

⁷⁶ Gnoth MJ, Buetehorn U: BAY 59-7939 (Rivaroxaban): In vitro Studies in L-MDR1 Cells to Evaluate the P-gp-substrate Characteristics. Product Report PH-34986

⁷⁷ Gnoth MJ, Buetehorn U: BAY 59-7939 (Rivaroxaban): In vitro Studies to evaluate the inhibitory potential of various drugs on the efflux of BAY 59-7939 across L-MDR1 Cells. Product Report PH-35258

⁷⁸ Gnoth MJ, Buetehorn U: BAY 59-7939 (Rivaroxaban): In vitro Studies to evaluate the inhibitory potential of Quinidine on the efflux of BAY 59-7939 across L-MDR1 Cells Product Report PH-35323

⁷⁹ Boerngen K, Gnoth MJ, Buetehorn U: BAY 59-7939 (Rivaroxaban): In vitro studies to evaluate the inhibitory potential of Fluconazole on the efflux of BAY 59-7939 across L-MDR1 cells Product Report PH-36462

⁸⁰ Boerngen K, Gnoth MJ, Buetehorn U: BAY 59-7939 (Rivaroxaban): BAY 59-7939: In vitro Studies to evaluate the inhibitory potential of Dronedarone on the efflux of BAY 59-7939 across L-MDR1 Cells. Product Report PH-36581

⁸¹ Kubitza D, Mueck W, Becka M: Randomized, non-blinded, non-placebo-controlled, twofold cross-over study to investigate the influence of a pre- and co-administration of 200 mg ketokonazole once daily on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single oral dose of 10 mg Bay 59-7939 in comparison to a single oral dose of 10 mg of Bay 59-7939 alone in 12 healthy male subjects (SN 10992): Bayer HealthCare AG; 2004. study no.

Bay 59-7939 / 010992, report no. PH-33159 // modul 1-5

⁸² Mück W: Exploratory population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of BAY 59-7939, an oral direct factor Xa Inhibitor, on data from Phase I trials BAY 59-7939/11273 (absolute bioavailability), BAY 59-7939/11865 (erythromycin interaction), BAY 59-7939/10992 (ketoconazole 200 mg interaction), BAY 59-7939/11936 (ketoconazole 400 mg interaction) and BAY 59-7939/11935 (ritonavir interaction) with specific emphasis on the impact on BAY 59-7939 hepatic and renal clearance and oral bioavailability – a pilot investigation. Local Study Number: BAY-59-7939-012623, BAY-59-7939-011273, BAY-59-7939-011865, BAY-59-7939-010992, BAY-59-7939-011936, BAY-59-7939-011935. Report-No: PH-34928

⁸³ Kubitza D, Mueck W, Becka M, Angerstein W: Non-randomized, non-blinded, non-placebocontrolled study with intra-individual comparison to investigate the influence of multiple doses of 400 mg ketoconazole once daily on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of multiple oral doses of 10 mg BAY 59-7939 in comparison to multiple oral doses of 10 mg of BAY 59-7939 alone in healthy male subjects Study no. BAY 59-7939 / 11936. Report No. PH-34812

⁸⁴ Kubitza D, Mueck W, Becka M, Froede C: Non-randomized, non-blinded, non-placebocontrolled study with inter-individual comparison to investigate the influence of multiple doses of 600 mg Ritonavir bid on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single oral dose of 10 mg BAY 59-7939 in comparison to a single oral dose of 10 mg of BAY 59-7939 alone in healthy male subjects. Local Study Number: BAY-59-7939-011935, Report No.: PH-34879

⁸⁵ Mück W: Exploratory population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of BAY 59-7939, an oral direct factor Xa Inhibitor, on data from Phase I trials BAY 59-7939/11273 (absolute bioavailability), BAY 59-7939/11865 (erythromycin interaction), BAY 59-7939/10992 (ketoconazole 200 mg interaction), BAY 59-7939/11936 (ketoconazole 400 mg

interaction) and BAY 59-7939/11935 (ritonavir interaction) with specific emphasis on the impact on BAY 59-7939 hepatic and renal clearance and oral bioavailability – a pilot investigation. Local Study Number: BAY-59-7939-012623, BAY-59-7939-011273, BAY-59-7939-011865, BAY-59-7939-010992, BAY-59-7939-011936, BAY-59-7939-011935. Report-No: PH-34928

⁸⁶ JD 005 (Justification document), Theiss G: Xarelto 10 mg tablets, Changes from CCDS 02 to 03 - Responses to CHMP 120 day questions (choose WORD-File in GlobeDoc to view embedded documents) (2008)

⁸⁷ Kubitza D, Becka M, Mueck W: Randomized, non-blinded, non-placebo-controlled, twofold cross-over study to investigate the influence of multiple doses of 500 mg clarithromycin bid on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single dose of 10 mg Rivaroxaban/BAY 59-7939 in comparison to a single dose of 10 mg Rivaroxaban/BAY 59-7939 alone in healthy male subjects. Local Study Number: BAY-59-7939-012612, Product Report No.: PH-35302

⁸⁸ Kubitza Dagmar: JD 004 (Justification document) valid as per 03 Jun 2008“Clarithromycin” (section 4.5.1.3)- Changes from CCDS 02 to 03

⁸⁹ Kubitza D, Mueck W, Becka M, Maschke C: Randomized, non-blinded, non-placebocontrolled, twofold cross-over study to investigate the influence of multiple doses of 500 mg erythromycin tid on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single dose of 10 mg BAY 59-7939 in comparison to a single dose of 10 mg BAY 59-7939 alone in healthy male subjects. Study no. BAY 59-7939 / 11865. Report No. PH-34807

⁹⁰ JD 025 (Justification document), Kubitza D., Additional information on Xarelto in patients with renal impairment concomitantly treated with a moderate CYP3A4 inhibitor, valid as per 10 Dec 2013, Change from CCDS 04 to CCDS 05

⁹¹ Kubitza D, Mueck W, Becka M. Randomized, open label, 2-fold cross-over study to investigate the influence of multiple doses of 400 mg fluconazole on safety, tolerability, and

pharmacokinetics of a single oral dose of 20 mg rivaroxaban in healthy male subjects: Bayer HealthCare AG; 2010. Report No. PH-36370

⁹² Kubitza D, Mueck W, Becka M: Non-randomized, non-blinded, non-placebo-controlled study with intra-individual comparison to investigate the influence of multiple doses of rifampicin qd on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single oral dose of 20 mg BAY 59-7939/rivaroxaban in comparison to a single dose of 20 mg of BAY 59-7939/ rivaroxaban alone in healthy male subjects. Study no. BAY 59-7939 / 12680. Product Report No. PH-35044

⁹³ Dittmar Sabine: 002 JD (Justification Document) valid as per 21 Jan 2008 Update/Correction (section: 4.8) Update (sections 4.4.4, 4.5, 4.9, 5.2.8) - Changes from CCDS version 1 to 2

⁹⁴ Kubitza D, Voith B, Becka M, Zuehlendorf M: Single dose, non-blinded, randomized, nonplacebo-controlled crossover study to investigate the potential influence of 40 mg of enoxaparin on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of 10 mg BAY 59-7939 and vice versa in healthy, male subjects (SN 10848): Bayer HealthCare AG; 2003. report No. PH-32714. // modul 1-5

⁹⁵ Kubitza D, Mueck W, Becka M: Randomized, non-blinded, two-way cross-over study with a clopidogrel run-in period to investigate the influence of two doses of clopidogrel once daily on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single oral dose of 15 mg BAY 59-7939 in 14 healthy male subjects and vice versa (SN 11279): Bayer HealthCare AG; 2005. report No. PH-33951

⁹⁶ Kubitza D, Mueck W, Becka M: This study will investigate the platelet aggregation response of healthy male subjects to Clopidogrel and continue "responders" in a randomized, non-blinded, three-way cross-over study part to investigate the influence of two doses of Clopidogrel once daily on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single oral dose of 15 mg BAY 59-7939. Study no. BAY 59-7939 / 011864, Report no. PH-34763

⁹⁷ Kubitza D, Mueck W, Becka M: Randomized, non-blinded, two-way cross-over study with a naproxen run-in period to investigate the influence of two doses of naproxen once daily on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single oral dose of 15 mg BAY 59-7939 in 14 healthy male subjects and vice versa (SN 11124): Bayer HealthCare AG; 2005. report No. PH-33776

⁹⁸ 034b JD SSRIsSNRIs Xarelto valid as per 10 Feb 2017

⁹⁹ Kubitza D, Voith B, Becka M, Zuehlendorf M: Single dose, non-blinded, randomized, nonplacebo-controlled crossover study to compare safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of 20 mg BAY 59-7939 given either as four 5 mg tablets or one 20 mg tablet and to investigate the effect of a high fat, high calorie or high carbohydrate meal on safety, tolerability and pharmacokinetics of one 20 mg tablet BAY 59-7939 in healthy, male subjects (SN 10989): Bayer HealthCare AG; 2003. Product Report No. PH-32952 // modul 1-5

¹⁰⁰ Kubitza D, Mueck.W., Becka M: Randomized, non-blinded, non-placebo-controlled, 3-fold cross-over study to investigate the influence of the co-administration of 7.5 mg midazolam OD on the safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of a single oral dose of 10 mg BAY 59-7939 in comparison to a single oral dose of 20 mg of BAY 59-7939 alone in 12 healthy male subjects and vice versa (SN 10993): Bayer HealthCare AG; 2004. report No. PH-33240 // modul 1-5

¹⁰¹ Kubitza D, Mueck W, Becka M: Randomized, non-blind, non-placebo-controlled, 2-fold crossover study to investigate the influence of the simultaneous administration of multiple doses of BAY 59-7939 (20 mg bid) and of digoxin (0.375 mg od) on the pharmacokinetics of both drugs and to investigate the safety and tolerability of the combined treatment in 20 healthy male subjects (SN 10999): Bayer HealthCare AG 2005. study no. BAY 59-7939 / 10999, report no. PH-34140

¹⁰² Kubitza D, Mueck W, Becka M, Weller N: Randomized, non-blinded, non-placebo-controlled, three-way crossover study to investigate the influence of multiple doses of 20 mg atorvastatin

once daily on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single oral dose of 20 mg BAY 59-7939 and vice versa in healthy male subjects Study no. BAY 59-7939 / 12359. Report No. PH-35053

¹⁰³ Burton P, Ariyawansa J, Hedli C, Moore K. Open-Label, 2-Way Crossover Study in Healthy Subjects to Determine the Effect of Multiple Doses of Omeprazole on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of a Single Dose of Rivaroxaban Bayer HealthCare AG; 2010. Report No. R-8564

¹⁰⁴ Kubitz D, Mueck W, Becka M: Randomized, non-blinded, non-placebo-controlled, cross-over study to investigate the influence of a 3 day pretreatment with 300 mg of ranitidine on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of 30 mg BAY 59-7939 single oral dose in healthy male subjects (SN 011000): Bayer HealthCare AG; 2004. report No. PH-33600 // modul 1-5

¹⁰⁵ Kubitz D, Mueck W, Becka M: Randomized, non-blinded, non-placebo-controlled, cross-over study to investigate the influence of a co-administration of 10 mL of Maalox(R) on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of 30 mg BAY 59-7939 single oral dose in healthy male subjects (SN 011001): Bayer HealthCare AG; 2004. report No. PH-33601 // modul 1-5

¹⁰⁶ Kubitz D, Mueck W, Becka M: Randomized, non-blinded, two-way cross-over study with a naproxen run-in period to investigate the influence of two doses of naproxen once daily on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single oral dose of 15 mg BAY 59-7939 in 14 healthy male subjects and vice versa (SN 11124): Bayer HealthCare AG; 2005. report No. PH-33776

¹⁰⁷ Kubitz D, Mueck W, Becka M: Randomized, non-blinded, two-way cross-over study with a clopidogrel run-in period to investigate the influence of two doses of clopidogrel once daily on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single oral dose of 15 mg BAY 59-7939 in 14 healthy male subjects and vice versa (SN 11279): Bayer HealthCare AG;

2005. report No. PH-33951

¹⁰⁸ Kubitza D; Mueck W; Becka M: This study will investigate the platelet aggregation response of healthy male subjects to Clopidogrel and continue "responders" in a randomized, non-blinded, three-way cross-over study part to investigate the influence of two doses of Clopidogrel once daily on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single oral dose of 15 mg BAY 59-7939. Study no. BAY 59-7939 / 011864, Report no. PH-34763

¹⁰⁹ Kubitza D, Voith B, Becka M, Zuehlsdorf M: Single dose, non-blinded, randomized, nonplacebo-controlled crossover study to investigate the potential influence of 40 mg of enoxaparin on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of 10 mg BAY 59-7939 and vice versa in healthy, male subjects (SN 10848): Bayer HealthCare AG; 2003. report No. PH-32714 // modul 1-5

¹¹⁰ Kubitza D, Mueck W, Becka M: Randomized, non-blinded, two-way cross-over study with a Aspirin run-in period to investigate the influence of two doses of Aspirin once daily on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single oral dose of 15 mg BAY 59-7939 in 14 healthy male subjects and vice versa (SN 11123): Bayer HealthCare AG; 2005. report No. PH-33775

¹¹¹ JD 005 (Justification document), Theiss G: Xarelto 10 mg tablets, Changes from CCDS 02 to 03 - Responses to CHMP 120 day questions (choose WORD-File in GlobeDoc to view embedded documents) (2008)

¹¹² Schwarz T, Daehler HP, Busch N: BAY 59-7939: Secretion of radioactivity into milk of lactating rats after single oral administration of [14C]BAY 59-7939. Study no. I3001741: Bayer HealthCare AG; 2004. Product Report No. PH-33434

¹¹³ Schwarz T, Daehler HP, Busch N: BAY 59-7939: Secretion of radioactivity into milk of lactating rats after single oral administration of [14C]BAY 59-7939. Study no. I3001741: Bayer HealthCare AG; 2004. report No. PH-33434

¹¹⁴ JD 018 (Justification document), Horvat-Broecker, Changes in section 4.8, valid as per Jan

2013, Changes version 06 to 07

¹¹⁵ 036b JD COMPASS update ADR valid as per 01 Nov 2017

¹¹⁶ 035.1 b JD 4.8 Einstein Choice Xarelto valid as per 22 Feb 2017

¹¹⁷ JD 017 (Justification document), Dyszynski, “angioedema” in section 4.8, valid as per Jan 2013, Changes version 03 to 04

¹¹⁸ JD 031, Horvat-Broecker A.; Cholestasis and Hepatitis, valid as per 02 Sep 2014, Change from CCDS 05 to CCDS 06

¹¹⁹ JD 032, Dyszynski T., Thrombocytopenia, valid as per 02 Sep 2014, Change from CCDS 05 to CCDS 06

¹²⁰ Lensing A.: Oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban in patients with acute symptomatic deep vein thrombosis - The EINSTEIN DVT study - Section 15 Narratives of deaths, serious adverse events and other significant adverse events. Bayer HealthCare AG; 2003. Narrative Subject ID 11702-36001-1013, Study No. 11702 DVT, Product Report No. MRR-00292

¹²¹ Eerenberg ES et al.: Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by Prothrombin Complex Concentrate: A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects
Circulation 2011, 124:1573-1579

¹²² JD 023 (Justification document), Berkowitz S, Update to the information in subsection 4.9.1 (Management of bleeding) regarding Prothrombin Complex Concentrate and Tranexamic Acid, valid as per 17 Dec 2013, Change from CCDS 04 to CCDS 05

¹²³ Mann KG, Butenas S, Brummel K: The dynamics of thrombin formation. Arterioscler. Thromb Vasc Biol. 2003 Jan 1;23(1):17-25

¹²⁴ Mann KG, Jenny RJ, Krishnaswamy S: Cofactor proteins in the assembly and expression of blood clotting enzyme complexes. Annu Rev Biochem. 1988;57:915-56

¹²⁵ Perzborn E: BAY 59-7939: Antithrombotic activity in an arterial thrombosis model induced by ferric chloride in rats: Bayer HealthCare AG; 2003. Report No. PH-32794

¹²⁶ Perzborn E: BAY 59-7939: Its effect on thrombus formation in experimentally induced arterial and venous thrombosis in rats: Bayer HealthCare AG; 2001. Report No. PH-31613

¹²⁷ Perzborn E: BAY 59-7939: Antithrombotic activity in an arteriovenous shunt model in rabbits: Bayer HealthCare AG; 2001. Report No. PH-31614

¹²⁸ Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, Pohlmann J, Roehrig S, Schlemmer KH, STRAUB A: In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939 - an orally active,

direct factor Xa inhibitor. J Thromb Haemost. 2005;3(3):514-21. bayer document no. 200501133

¹²⁹ Kubitza D, Mueck W, Becka M: Randomized, open-label, two-fold cross-over pilot study to investigate the effect of 5 and 30 mg BAY 59-7939 on the thrombin generation in 12 healthy male subjects (SN 11140): Bayer HealthCare AG; 2004. Report No. PH-33444 // modul 1-5

¹³⁰ Perzborn E: BAY 59-7939: In vitro studies of biochemical and pharmacological properties: Bayer HealthCare AG; 2002. Report No. PH-32009

¹³¹ Perzborn E: BAY 59-7939: Effect on tissue plasminogen activator (t-PA): Bayer HealthCare AG; 2005. Report No. PH-33906

¹³² Perzborn E: BAY 59-7939: Effect on human alpha-chymotrypsin: Bayer HealthCare AG; 2005. Report No. PH-33916

¹³³ Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, Pohlmann J, Roehrig S, Schlemmer KH, STRAUB A: In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939 - an orally active, direct factor Xa inhibitor. J Thromb Haemost. 2005;3(3):514-21. bayer document no. 200501133

¹³⁴ Depasse F, Busson J, Mnich J, Le Flem L, Gerotziafas GT, Samama MM: Effect of BAY 59-7939 - a novel, oral, direct factor Xa inhibitor - on clot-bound factor Xa activity in vitro. J Thromb Haemost. 2005;3:abstract P1104

¹³⁵ JD 023 (Justification document), Berkowitz S, Update to the information in subsection 4.9.1 (Management of bleeding) regarding Prothrombin Complex Concentrate and Tranexamic Acid, valid as per 17 Dec 2013, Change from CCDS 04 to CCDS 05

¹³⁶ JD 024 (Justification document), Kubitza D, Update of the information about anti-factor Xa test, valid as per 10 Dec 2013, Change from CCDS 07 to CCDS 08

¹³⁷ JD 005 (Justification document), Theiss G: Xarelto 10 mg tablets, Changes from CCDS 02 to 03 - Responses to CHMP 120 day questions (choose WORD-File in GlobeDoc to view embedded documents) (2008)

¹³⁸ JD 026 (Justification document), Holberg G., 'Inclusion of non-interventional study XAMOS'; valid as per 15 Dec 2013, Change from CCDS 07 to CCDS 08

¹³⁹ Kubitza D, Mueck W, Becka M: Investigation of pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of 10 mg BAY 59-7939 in male and female patients with hepatic impairment

(classified as Child Pugh A or B) and in age- and weight-matched male and female healthy subjects following single-dose administration in a single-center, non-randomized, noncontrolled, non-blinded, observational study with group stratification (SN 11003): Bayer HealthCare AG; 2006, Product Report No. PH-34521

¹⁴⁰ Mueck W: Exploratory population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of BAY 59-7939, an oral direct factor Xa Inhibitor, on data from Phase I trial BAY 59-7939/11002 (Influence of Renal Impairment) with specific emphasis on the impact of creatinine clearance and fraction unbound, and on data from Phase I trial BAY 59-7939/11003 (Influence of Hepatic Impairment) with specific emphasis on the impact of Child-Pugh classification and fraction unbound - pilot investigations. Study-no. bay 59-7936 / 011002, bay 59-7936 / 011003, Bayer HealthCare AG; 2006. Product Report No. PH-34655

¹⁴¹ Kubitza D, Mueck W, Becka M: Investigation of pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of 10 mg BAY 59-7939 in male and female patients with renal impairment and in age comparable male and female subjects with normal renal function following single-dose administration in a multiple-center, nonrandomized, non-controlled, non-blinded, observational study with group stratification (SN 11002): Bayer HealthCare AG; 2006. study no. BAY 59-7939 / 011002, Report No. PH-34327

¹⁴² Mueck W: Exploratory population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of BAY 59-7939, an oral direct factor Xa Inhibitor, on data from Phase I trial BAY 59-7939/11002 (Influence of Renal Impairment) with specific emphasis on the impact of creatinine clearance and fraction unbound, and on data from Phase I trial BAY 59-7939/11003 (Influence of Hepatic Impairment) with specific emphasis on the impact of Child-Pugh classification and fraction unbound - pilot investigations. Study-no. bay 59-7936 / 011002, bay 59-7936 / 011003, Bayer HealthCare AG; 2006. Product Report No. PH-34655

¹⁴³ Kubitza D, Mueck W, Becka M: A randomized, double-blinded, double-dummy, 4-way crossover, placebo- and active-controlled phase-I study to investigate the influence of single doses (15 and 45 mg) of BAY 59-7939 on the QTc interval in healthy male and female subjects (SN 11275): Bayer HealthCare AG 2005, study no. BAY 59-7939 / 011275, Product Report no. PH-34050

¹⁴⁴ Muehlhofer E, Dierig C: Oral direct factor Xa inhibitor BAY 59-7939 in the prevention of VTE in patients undergoing total hip replacement. ODIXa-HIP - a phase II dose escalating proof of

principle trial (SN 010942): Bayer HealthCare AG; 2004. study no. BAY 59-7939 / 10942, Product Report no. MRR-00086. // modul 1-4

¹⁴⁵ Muehlhofer E, Migge A, Kubin M, Dierig C, Mueck W: Controlled, double-blind, randomized, dose-ranging study on the prevention of VTE in patients undergoing elective total hip replacement – odixa-hip2 study, study no. Bay 59-7939 – 10944, Product Report No. MRR-00135 // modul 1-4

¹⁴⁶ Mueck W: Exploratory population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of Bay 59-7939, an oral direct factor Xa inhibitor, in a phase IIb dose-ranging study on the prevention of VTE in patients undergoing elective total hip replacement (Bay 59-7939/10944 - odixa-hip II), study no. Bay 59-7939 / 10944, Product Report No. PH-33957

¹⁴⁷ Mueck W: Population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of Bay 59-7939, an oral direct factor Xa inhibitor, in two phase IIb dose-ranging studies on the prevention of VTE in patients undergoing elective total hip or total knee replacement (Bay 59-7939/10944 - odixahip II and Bay 59-7939/10944 - odixa-knee), study no. Bay 59-7939 / 10944, Bay 59-7939 / 10945, Product Report No. PH-34168

¹⁴⁸ Mueck W: Population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of Bay 59-7939, an oral direct factor Xa inhibitor, in two phase IIb dose-ranging studies on the prevention of VTE in patients undergoing elective total hip replacement (Bay 59-7939/10944 - odixa-hip II and Bay 59-7939/11527 - odixa-hip OD), study no. Bay 59-7939 / 10944, Bay 59-7939 / 11527, Product Report No. PH-34298

¹⁴⁹ Irwin M, Nadel A, Murray A: Oral direct factor Xa inhibitor Bay 59-7939 in the prevention VTE in patients undergoing total knee replacement. odixa-knee – a phase IIb dose-ranging trial (SN 010945): Bayer Healthcare AG; 2005. study no. Bay 59-7939 / 10945, Product Report No. MRR-00161 // modul 1-4

¹⁵⁰ Mueck W: Explanatory population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of Bay 59-7939, an oral direct factor Xa inhibitor, in a phase IIb dose-ranging study on the prevention of VTE in patients undergoing elective total knee replacement (BAY 59-7939/10945 oxidaknee). study no. BAY 59-7939 / 10945, Product Report No. PH-34169

¹⁵¹ Muehlhofer E, Dierig C: Controlled, double-blind, randomized, dose-ranging study of oncedaily regimen of BAY 59-7939 in the prevention of VTE in patients undergoing elective total hip replacement - ODIXaHIP.OD Study (SN 011527): Bayer HealthCare AG; 2005. study no.

BAY 59-7939 / 011527, Product Report No. MRR-00174 // modul 1-4

¹⁵² JD 005 (Justification document), Theiss G: Xarelto 10 mg tablets, Changes from CCDS 02 to 03 - Responses to CHMP 120 day questions (choose WORD-File in GlobeDoc to view embedded documents) (2008)

¹⁵³ Kubitza D, Voith B, Becka M. Randomized, single-blind, placebo-controlled, group comparison (with one cross-over dose step) dose-escalation study in healthy male subjects to investigate the safety, tolerability and pharmacodynamic effect as well as the pharmacokinetics of BAY 59-7939 after single dose starting with 10 mg of BAY 59-7939 as oral solution or tablet (Study No.10842): Bayer HealthCare AG; 2003. Report No. PH-33050 Amendment B

¹⁵⁴ Froede C, Kubitza D, Becka M, Mueck W. Randomized, open-label, two-fold cross-over study to investigate the effect of a high fat, high calorie meal on safety, tolerability and pharmacokinetics of 10 mg BAY 59-7939 tablet given to healthy male subjects (Study No.11937): Bayer HealthCare AG; 2007. Report No. PH-34948

¹⁵⁵ Becka M., Mager H. Pooled analysis of pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in subjects in Phase I clinical trials: Bayer HealthCare AG; 2007. Report No. PH-34982 Version 2

¹⁵⁶ Mueck W. Exploratory population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of BAY 59-7939, an oral direct factor Xa Inhibitor, in Phase II dose-ranging studies in patients with acute symptomatic deep vein thrombosis (BAY 59-7939/11223 – ODIXa-DVT and BAY 59-7939/11528 – EINSTEIN-DVT) (SN 12143): Bayer HealthCare AG; 2008. Report No. PH-34581 Version 3

¹⁵⁷ JD 019 (Justification document), Stampfuss, Crushed tablets, valid as per Jan 2013, Changes from CCDS 03 to CCDS 04

¹⁵⁸ Kohlsdorfer C, Buete Horn U: BAY 59-7939: Investigation of the stability of BAY 59- 7939 in plasma, binding to plasma proteins, reversibility of binding and erythrocyte/plasma partitioning using [¹⁴C]BAY 59-7939 in vitro: Bayer HealthCare AG; 2003. Product Report No. PH-32966

¹⁵⁹ JD 005 (Justification document), Theiss G: Xarelto 10 mg tablets, Changes from CCDS 02 to 03 - Responses to CHMP 120 day questions (choose WORD-File in GlobeDoc to view embedded documents) (2008)

¹⁶⁰ Kubitza D, Mueck.W., Becka M: Single-centre, open, non-randomised, non-placebocontrolled study to investigate the metabolism, excretion pattern, mass balance, safety, tolerability, and

pharmacokinetics after single-dose oral administration of 10 mg [14C] BAY 59-7939 in healthy male subjects (SN 10991): Bayer HealthCare AG; 2004. report No. PH-33229 // modul 1-5

¹⁶¹ Kubitza D, Voith B, Becka M, Zuehlendorf M: Single-centre, randomised, placebocontrolled, single-blind, parallel-group investigation of the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of BAY 59-7939 after multiple dose application of BAY 59-7939 as conventional BAY 59-7939 tablet (SN 10847): Bayer HealthCare AG; 2004. report No. PH-33185 // modul 1-5

¹⁶² Weinz C, Loeffler T, Schmeer K: [14C]BAY 59-7939 - Biotransformation in Man (Metabolite Profiles in Plasma, Urine, and Feces) (Version 2). report No. PH-33230

¹⁶³ Radtke M: BAY 59-7939 (Rivaroxaban): Identification of Human CYP Isoforms Involved in the In Vitro Metabolism of BAY 59-7939. Product Report PH-32627

¹⁶⁴ Weinz C, Loeffler T, Schmeer K: [14C]BAY 59-7939 - Biotransformation in Man (Metabolite Profiles in Plasma, Urine, and Feces) (Version 2). report No. PH-33230

¹⁶⁵ Gnoth MJ, Buetehorn U: BAY 59-7939 (Rivaroxaban): In vitro Studies in L-MDR1 Cells to Evaluate the P-gp-substrate Characteristics. Product Report PH-34986

¹⁶⁶ Gnoth MJ, Buetehorn U: BAY 59-7939 (Rivaroxaban): In vitro Studies in MDCKII-BCRP Cells to Evaluate the Substrate Characteristics of BAY 59-7939 for Human BCRP Bayer Product Report PH-36090

¹⁶⁷ Weinz C, Loeffler T, Schmeer K: [14C]BAY 59-7939 - Biotransformation in Man (Metabolite Profiles in Plasma, Urine, and Feces) (Version 2). report No. PH-33230

¹⁶⁸ Nakajima K, Tanigawa T, Komori T, Okumura K: Randomized, single-blind, placebocontrolled, dose-escalation study in healthy elderly male and female Japanese subjects to investigate the tolerability, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of BAY 59-7939 tablet after single oral doses of 10, 20, 30, 40 and 50 mg under the fed condition (SN 11325): Bayer HealthCare AG; 2006. Product Report No. MRR-00183 // modul 1-5

¹⁶⁹ Kubitza D, Mueck W, Becka M: Investigation of pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of 10 mg BAY 59-7939 in male and female patients with hepatic impairment (classified as Child Pugh A or B) and in age- and weight-matched male and female healthy subjects following single-dose administration in a single-center, non-randomized, noncontrolled, non-blinded, observational study with group stratification (SN 11003): Bayer HealthCare AG; 2006, Product Report No. PH-34521

¹⁷⁰ Mueck W: Exploratory population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of BAY 59-7939, an oral direct factor Xa Inhibitor, on data from Phase I trial BAY 59-7939/11002 (Influence of Renal Impairment) with specific emphasis on the impact of creatinine clearance and fraction unbound, and on data from Phase I trial BAY 59-7939/11003 (Influence of Hepatic Impairment) with specific emphasis on the impact of Child-Pugh classification and fraction unbound - pilot investigations. Study-no. bay 59-7936 / 011002, bay 59-7936 / 011003, Bayer HealthCare AG; 2006. Product Report No. PH-34655

¹⁷¹ JD 005 (Justification document), Theiss G: Xarelto 10 mg tablets, Changes from CCDS 02 to 03 - Responses to CHMP 120 day questions (choose WORD-File in GlobeDoc to view embedded documents) (2008)

¹⁷² Dittmar Sabine: 002 JD (Justification Document) valid as per 21 Jan 2008 Update/Correction (section: 4.8) Update (sections 4.4.4, 4.5, 4.9, 5.2.8) - Changes from CCDS version 1 to 2

¹⁷³ Kubitza D, Mueck W, Becka M: Investigation of pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of 10 mg BAY 59-7939 in male and female patients with renal impairment and in age comparable male and female subjects with normal renal function following single-dose administration in a multiple-center, nonrandomized, non-controlled, non-blinded, observational study with group stratification (SN 11002): Bayer HealthCare AG; 2006. study no. BAY 59-7939 / 011002, Report No. PH-34327

¹⁷⁴ Mueck W: Exploratory population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of BAY 59-7939, an oral direct factor Xa Inhibitor, on data from Phase I trial BAY 59-7939/11002 (Influence of Renal Impairment) with specific emphasis on the impact of creatinine clearance and fraction unbound, and on data from Phase I trial BAY 59-7939/11003 (Influence of Hepatic Impairment) with specific emphasis on the impact of Child-Pugh classification and fraction unbound - pilot investigations. Study-no. bay 59-7936 / 011002, bay 59-7936 / 011003, Bayer HealthCare AG; 2006. Product Report No. PH-34655

¹⁷⁵ JD 005 (Justification document), Theiss G: Xarelto 10 mg tablets, Changes from CCDS 02 to 03 - Responses to CHMP 120 day questions (choose WORD-File in GlobeDoc to view embedded documents) (2008)

¹⁷⁶ JD 027 (Justification document), Kubitza D, Additional information on Xarelto in patients concomitantly treated with strong CYP3A4 inducers, valid as per 10 Dec 2013, Change from CCDS 07 to CCDS 08

¹⁷⁷ Kubitza D, Mueck W, Becka M: Non-randomized, non-blinded, non-placebo-controlled study with intra-individual comparison to investigate the influence of multiple doses of rifampicin qd on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single oral dose of 20 mg BAY 59-7939/rivaroxaban in comparison to a single dose of 20 mg of BAY 59-7939/ rivaroxaban alone in healthy male subjects. Study no. BAY 59-7939 / 12680. Product report PH-35044

¹⁷⁸ A. Lensing: The EINSTEIN CYP cohort study - Oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban in patients with acute symptomatic deep-vein thrombosis or pulmonary embolism using a strong CYP3A4 inducer. Bayer Report No. A50672

¹⁷⁹ JD 024 (Justification document), Kubitza D, Update of the information about anti-factor Xa test, valid as per 10 Dec 2013, Change from CCDS 07 to CCDS 08

¹⁸⁰ CTD-Rivaroxaban Toxicology written summary 2.6.6

¹⁸¹ L. Schladt: BAY 59-7939 Chronic Toxicity Study in Wistar Rats (6 Months Administration by Gavage) Study No: T0073127 Bayer Product report PH-33611

¹⁸² Dr. J. Ruf: BAY 59-7939 Chronic Oral Toxicity Study in Beagle Dogs (52 Week Gavage Study) Study No. T4073149 Bayer Product Report PH-34235

¹⁸³ Dr. E. Potthoff, Dr. U. Bach: BAY 59-7939 Carcinogenicity Study in Wistar Rats (2 Years Administration by Gavage) Study No.: T8076429 PH-36242

¹⁸⁴ Schladt L, Hartmann E: BAY59-7939 Carcinogenicity Study in CD-1 Mice (2 Year Administration by Gavage) Study No.: T3076596 PH-36243

¹⁸⁵ Langewische FW: BAY 59-7939 Study of Fertility and Early Embryonic Development in Rats after Oral Administration. Study No.: T 2062789, Development Product Report No. PH-33273

¹⁸⁶ Klaus AM: BAY 59-7939 Developmental Toxicity Study in Rats after Oral Administration. Study No.: T 3063590, Development Product Report No. PH-33582

¹⁸⁷ Langewische FW, Bütehorn U: BAY 59-7939 Developmental Toxicity Study in Rabbits after Oral Administration. Study No.: T 0062930, Development Product Report No. PH-33380

¹⁸⁸ Bütehorn U, Langewische FW: BAY 59-7939: Plasma Concentrations of BAY 59-7939 in a Developmental Toxicity Study on Rabbits. Study No.: T 0062930, Development Product Report No. PH-33368

¹⁸⁹ Langewische FW: BAY 59-7939 Study for Effects on Pre- and Postnatal Development in Rats Including Maternal Function after Oral Administration. Study No.: T 9062957, Development

Product Report No. PH-34608

¹⁹⁰ Steinke W: BAY 59-7939: Qualitative and Quantitative Whole-body Autoradiography. Distribution of Radioactivity and Elimination from Blood, Organs and Tissues after Single Oral Administration of [14C]BAY 59-7939 to Pregnant Wistar Rats. Study No.: I 3001589. Product Report 34872

¹⁹¹ Schwarz T, Daehler HP, Busch N: BAY 59-7939: Secretion of radioactivity into milk of lactating rats after single oral administration of [14C]BAY 59-7939. Study no. I3001741: Bayer HealthCare AG; 2004. Product Report No. PH-33434

¹⁹² Herbold B: BAY 59-7939. Salmonella/Microsome test. Plate incorporation and preincubation method (Study No. T 1070545): Bayer HealthCare AG; 2002. Development Product Report No. PH-31770

¹⁹³ Herbold B: BAY 59-7939. In vitro chromosome aberration test with Chinese hamster V79 cells. Study No.: T 2070546: Bayer HealthCare AG; 2001. Development Product Report No. PH-31537

¹⁹⁴ Herbold B: BAY 59-7939. Micronucleus-test on the male mouse (Study No. T3070547): Bayer HealthCare AG; 2001. Development Product Report No. PH-31536

¹⁹⁵ „exact composition of the drug product / rivaroxaban coated tablet 10 mg“, TRD T.01.02-01

¹⁹⁶ „exact composition of the drug product / rivaroxaban coated tablet 2.5 mg“, TRD T.01.02

¹⁹⁷ „Shelf Life / rivaroxaban coated tablet 2.5 mg“, TRD T.04.01

¹⁹⁸ „Shelf Life / rivaroxaban coated tablet 10 mg“, TRD T.04.01-01

¹⁹⁹ JD 019 (Justification document), Stampfuss, Crushed tablets, valid as per Jan 2013, Changes from CCDS 06 to CCDS 07

²⁰⁰ „Evaluation of stability data / rivaroxaban coated tablet 10 mg“, TRD T.04.15-01

²⁰¹ „Stability data / Supplement to t.04.02 / rivaroxaban coated tablet 10 mg“, TRD T.04.02-05

²⁰² „Stability data under accelerated test conditions/ Supplement to t.04.02 / rivaroxaban coated tablet 10 mg“, TRD T.04.14.-05

²⁰³ „Stability data / additional impurities / rivaroxaban coated tablet 10 mg“, TRD T.04.13-01

²⁰⁴ „Stability data in bulk container / rivaroxaban coated tablet 10 mg“, TRD T.04.25-01

²⁰⁵ „Stability data / light sensitivity rivaroxaban coated tablet 2.5 mg“, TRD T.04.05

²⁰⁶ „Stability data / light sensitivity / Supplement to t.04.02 / rivaroxaban coated tablet 10 mg“, TRD T.04.05-1

²⁰⁷ „Packaging materials / rivaroxaban coated tablet 10 mg“, TRD T.10.01-01

²⁰⁸ „Description of the packaging materials / rivaroxaban coated tablet 10 mg“, TRD T.11.04-08

²⁰⁹ CTD-Rivaroxaban, Non-clinical-summary 2.6.1.

²¹⁰ CTD-Rivaroxaban, Non-clinical-summary 2.6.1.