

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Xarelto

Rivaroxabán

15 mg comprimidos recubiertos

20 mg comprimidos recubiertos

Versión 07

Basada en la decisión del GLC fechada: 14 de Julio de 2015

*ejemplos de nombres de marcas nacionales: Xarelto

Índice

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO	3
2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA	3
3. FORMA FARMACÉUTICA	3
4. DATOS CLÍNICOS	4
4.1 Indicaciones	4
4.2 Posología y forma de administración	4
4.3 Contraindicaciones	12
4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.....	12
4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción	16
4.6 Embarazo y lactancia.....	19
4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas	20
4.8 Eventos Adversos	20
4.9 Sobredosis.....	25
5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.....	26
5.1 Propiedades farmacodinámicas	26
5.2 Propiedades farmacocinéticas.....	36
5.3 Datos preclínicos sobre seguridad	40
6. DATOS FARMACÉUTICOS.....	42
6.1 Lista de excipientes	42
6.2 Incompatibilidades.....	42
6.3 Periodo de validez	42
6.4 Precauciones especiales de conservación	42
6.5 Instrucciones de uso/manipulación.....	43
7. APÉNDICES.....	44
7.1 Apéndice 1	44
8. REFERENCIAS.....	45

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xarelto 15 mg comprimidos recubiertos

Xarelto 20 mg comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Xarelto 15 mg ¹

Cada comprimido recubierto contiene 15 mg de rivaroxabán.

Cada comprimido recubierto de 15 mg contiene 25.4 mg de lactosa monohidrato (= 24.1 mg de lactosa) por comprimido.

<Para la lista completa de excipientes, ver la sección "Lista de excipientes">

Xarelto 20 mg ²

Cada comprimido recubierto contiene 20 mg de rivaroxabán.

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene 22.9 mg de lactosa monohidrato (= 21.8 mg de lactosa) por comprimido.

< Para la lista completa de excipientes, ver la sección "Lista de excipientes">

3. FORMA FARMACÉUTICA

Xarelto 15 mg ³

Comprimidos recubiertos, redondos, de color rojo y biconvexos con un triángulo hacia abajo sobre un "15" marcado en una cara y "Xa" en la otra

.

Xarelto 20 mg⁴

Comprimidos recubiertos, triangulares y de color rojo oscuro con un triángulo apuntando hacia abajo sobre un “20” marcado en una cara y “Xa” en la otra

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones

Xarelto está indicado para la prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con uno más factores de riesgo, tales como falla cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular previo o accidente isquémico transitorio.

Xarelto está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP), y para la prevención de la TVP y el embolismo pulmonar (EP) recurrentes.

4.2 Posología y forma de administración

Prevención de ACV en FA - Posología y método de administración

4.2.1 Prevención de ACV en FA: Forma de administración

Vía oral

4.2.2 Prevención de ACV en FA: Dosis habitual recomendada

La dosis recomendada es de 20 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina [CrC]): <50-30 ml/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

4.2.3 Prevención de ACV en FA: Duración del tratamiento

La terapia debe continuarse mientras que persistan los factores de riesgo para accidente cerebrovascular y embolismo sistémico.

4.2.4 Prevención de ACV en FA: Forma y frecuencia de administración

Un comprimido de 20 mg de Xarelto se debe tomar una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrC: <50-30 ml/min) un comprimido de 15 mg de Xarelto se debe tomar una vez al día.

Los comprimidos de Xarelto de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos (*ver la sección "Propiedades farmacocinéticas"*).

En pacientes que no pueden tragar comprimidos enteros, se pueden triturar los comprimidos de Xarelto y mezclarlos con agua o alimentos blandos, como el puré de manzana, inmediatamente antes de su uso y administración por vía oral. La administración de los comprimidos triturados de Xarelto de 15 a 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentos.

El comprimido triturado de Xarelto se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda nasogástrica en el estómago se debe confirmar antes de administrar Xarelto. El comprimido triturado se debe administrar en un volumen pequeño de agua por la sonda nasogástrica, irrigándola posteriormente con agua para su vaciado en el estómago. La administración de los comprimidos triturados de Xarelto de 15 mg o 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentación entérica (*ver la sección "Propiedades farmacocinéticas"*).⁵

4.2.5 Prevención de ACV en FA: Dosis olvidadas

Si se ha olvidado una dosis, el paciente debe tomar Xarelto inmediatamente y continuar con la toma una vez al día, como se recomienda para el día siguiente.

No se debe tomar una dosis doble el mismo día para compensar una dosis olvidada.

4.2.6 Prevención de ACV en FA: Dosis diaria máxima

La dosis máxima diaria recomendada es de 20 mg.

4.2.7 Prevención de ACV en FA: Información adicional sobre poblaciones especiales

4.2.7.1 Prevención de ACV en FA: Pacientes con insuficiencia hepática^{6 7}

Xarelto está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía llevando a un riesgo de hemorragia clínicamente relevante (*ver sección "Contraindicaciones"*).

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con otras enfermedades hepáticas (*ver sección "Propiedades farmacocinéticas"*).

Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica.

No se dispone de datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) (*ver sección "Contraindicaciones", "Propiedades farmacocinéticas"*).

4.2.7.2 Prevención de ACV en FA: Pacientes con insuficiencia renal ^{8 9}

No se requiere ningún ajuste de la dosis si Xarelto se administra en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina (CrC): ≤ 80 -50 ml/min) (*ver la sección "Propiedades farmacocinéticas"*).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrC: <50 -30 ml/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día (*ver la sección "Propiedades farmacocinéticas"*).

Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia renal severa (CrC: < 30 -15 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán están aumentadas significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto, Xarelto 15 mg debe emplearse con precaución en estos pacientes (*ver la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Propiedades farmacocinéticas"*). ¹⁰

El uso de Xarelto no se recomienda en pacientes con CrC < 15 ml/min (*ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo", "Propiedades farmacocinéticas"*).

4.2.7.3 Prevención de ACV en FA: Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a Xarelto

El tratamiento con AVK debe interrumpirse y la terapia con Xarelto debe iniciarse una vez que el INR es ≤ 3.0 .

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"*).

4.2.7.4 Prevención de ACV en FA: Cambio de Xarelto a antagonistas de la vitamina K (AVK) ¹¹

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"*).

4.2.7.5 Prevención de ACV en FA: 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).

4.2.7.6 Prevención de ACV en FA: 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.

4.2.7.7 Prevención de ACV en FA: Cardioversión

La administración de Xarelto puede ser iniciada o mantenida en pacientes que podrían requerir de una cardioversión.

Para cardioversión guiada por ecocardiografía transesofágica (TEE) en pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, el tratamiento con Xarelto debe iniciarse al menos 4 horas antes de la cardioversión para asegurar una anticoagulación adecuada (*ver sección "Propiedades Farmacodinámicas"/ "Propiedades Farmacocinéticas"*).¹²

4.2.7.8 Prevención de ACV en FA: 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.

4.2.7.9 Prevención de ACV en FA: Pacientes geriátricos^{13 14}

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

4.2.7.10 Prevención de ACV en FA: Sexo^{15 16 17}

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

4.2.7.11 Prevención de ACV en FA: Peso corporal¹⁸

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

4.2.7.12 Prevención de ACV en FA: Diferencias étnicas¹⁹

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

Tratamiento de la TVP y el EP - Posología y forma de administración

4.2.8 Tratamiento de la TVP y el EP: Vía de administración

Vía oral

4.2.9 Tratamiento de la TVP y el EP: Dosis habitual recomendada

La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP y el EP agudos es de 15 mg de Xarelto **dos veces al día** durante las primeras tres semanas, seguidos de 20 mg de Xarelto **una vez al día** para el tratamiento continuado y la prevención de TVP recurrente y EP.

4.2.10 Tratamiento de la TVP y el EP: Duración del tratamiento

La terapia debe continuarse mientras persista el riesgo de TEV (*ver sección “Propiedades farmacodinámicas/Eficacia y seguridad clínicas”*).

4.2.11 Tratamiento de la TVP y el EP: Forma y frecuencia de administración

Durante las 3 semanas iniciales de tratamiento agudo deben tomarse 15 mg de Xarelto dos veces al día.

Después de las 3 semanas iniciales, el tratamiento con Xarelto debe continuarse con 20 mg una vez al día.

Los comprimidos de Xarelto de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos. (*ver la sección “Propiedades farmacocinéticas”*).

En pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, es posible triturar los comprimidos de Xarelto y mezclarlos con agua o alimentos blandos, como el puré de manzana, inmediatamente

antes de su uso y administración oral. La administración de los comprimidos triturados de Xarelto de 15 mg o 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentos.

El comprimido triturado de Xarelto se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda en el estómago se debe confirmar antes de administrar Xarelto. Se debe administrar el comprimido triturado en un pequeño volumen de agua por la sonda nasogástrica, irrigándola posteriormente con agua para su vaciado en el estómago. La administración de los comprimidos triturados de Xarelto de 15 mg o 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentación entérica (*ver la sección "Propiedades farmacocinéticas"*).²⁰

4.2.12 Tratamiento de la TVP y el EP: Dosis olvidadas

Es esencial cumplir la pauta posológica indicada.

Si se olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día, el paciente debe tomar Xarelto inmediatamente, para asegurarse que toma 30 mg de Xarelto al día. En este caso pueden tomarse dos comprimidos de 15 mg a la vez. El paciente debe continuar con la toma regular de 15 mg dos veces al día, como se recomienda, al día siguiente.

Si se olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 20 mg una vez al día, el paciente debe tomar Xarelto inmediatamente, para asegurarse que toma 20 mg al día. El paciente debe continuar con la toma regular de 20 mg una vez al día, como se recomienda, al día siguiente.

4.2.13 Tratamiento de la TVP y el EP: Dosis diaria máxima

La dosis diaria máxima recomendada es de 30 mg durante las primeras 3 semanas de tratamiento. En la fase siguiente de tratamiento, la dosis diaria máxima recomendada es de 20 mg.

4.2.14 Tratamiento de la TVP y el EP: Información adicional sobre poblaciones especiales

4.2.14.1 Tratamiento de la TVP y el EP: Pacientes con insuficiencia hepática^{21 22}

Xarelto está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía llevando a un riesgo de hemorragia clínicamente relevante (*ver sección "Contraindicaciones"*).

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con otras enfermedades hepáticas (*ver sección "Propiedades farmacocinéticas"*).

Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica (*ver la sección "Propiedades farmacocinéticas"*).

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) (ver sección “Contraindicaciones”, “Propiedades farmacocinéticas”).

4.2.14.2 Tratamiento de la TVP y el EP: Pacientes con insuficiencia renal ^{23 24}

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

Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia renal severa (CrC: < 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 (ver las secciones “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y “Propiedades farmacocinéticas”).

El uso de Xarelto no se recomienda en pacientes con CrC < 15 ml/min (ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”, “Propiedades farmacocinéticas”).

4.2.14.3 Tratamiento de la TVP y el EP: Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a Xarelto

El tratamiento con AVK debe interrumpirse y la terapia con Xarelto debe iniciarse una vez que el INR es ≤ 2.5 .

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”).

4.2.14.4 Tratamiento de la TVP y el EP: Cambio de Xarelto a antagonistas de la vitamina K (AVK) ²⁵

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 la sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

4.2.14.5 Tratamiento de la TVP y el EP: 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).

4.2.14.6 Tratamiento de la TVP y el EP: 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.

4.2.14.7 Tratamiento de la TVP y el EP: 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.

4.2.14.8 Tratamiento de la TVP y el EP: Pacientes geriátricos^{26 27}

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

4.2.14.9 Tratamiento de la TVP y el EP: Sexo^{28 29 30}

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

4.2.14.10 Tratamiento de la TVP y el EP: Peso corporal³¹

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

4.2.14.11 Tratamiento de la TVP y el EP: Diferencias étnicas³²

No se requiere ajustar la dosis en función de las diferencias étnicas (*ver 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 hemorragia activa, clínicamente significativa (por ejemplo, hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal).

Xarelto está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática la cual se asocia a coagulopatía llevando a un riesgo de hemorragia clínicamente relevante, incluyendo cirróticos con Child-Pugh ByC (*ver la sección "Propiedades farmacocinéticas"*).

Tratamiento concomitante con cualquier otro coagulante, p. ejemplo heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatran etexilato, apixaban, etc.), excepto bajo 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 mujeres embarazadas. Los datos en animales demuestran que rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria.³³ Por lo tanto, el uso de Xarelto está contraindicado durante el embarazo (*ver sección "Embarazo y lactancia", "Datos preclínicos sobre seguridad"*).

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.³⁴ 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

La seguridad y eficacia de Xarelto no se ha estudiado en pacientes con válvulas protésicas cardíacas; por tanto, no hay datos que apoyen que Xarelto 20 mg (15 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave) proporciona anticoagulación adecuada en esta población de pacientes.

4.4.2 Medicación concomitante

Xarelto no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol^{35 36}) o inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir³⁷). 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 hemorragia (*ver la sección "Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción"*).

Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del CYP 3A4, tiene menos efecto sobre la exposición a rivaroxabán y puede coadministrarse (*ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"*).³⁸

4.4.3 Tratamiento de la TVP y el EP: Insuficiencia renal

Xarelto se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (CrC: < 50 a 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"*).

4.4.4 Tratamiento del ACV en FA, TVP y EP: Insuficiencia renal

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

Debido a datos clínicos limitados, Xarelto debe usarse con precaución en pacientes con CrC < 30 a 15 ml/min (*ver la sección "Propiedades farmacocinéticas"*).

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa (CrC: < 15 ml/min). Por tanto, no se recomienda el uso de Xarelto en estos pacientes (*ver sección "Posología y forma de administración", "Propiedades farmacocinéticas"*).

Los pacientes con insuficiencia renal grave 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 la sección "Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción"*).

4.4.5 Riesgo de hemorragia

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

- trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos
- hipertensión arterial grave y no controlada
- enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa
- ulceraciones gastrointestinales recientes
- retinopatía vascular
- hemorragia intracraneal o intracerebral reciente
- anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas
- cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica
- bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar ³⁹

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.

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 inexplicado de la hemoglobina o de la presión arterial deberá llevar a una búsqueda de un sitio de sangrado.

4.4.5.1 Cirugía e intervenciones

Si se requiere un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, Xarelto debe interrumpirse al menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y con base en la valoración clínica del médico.

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

Xarelto debe reiniciarse lo antes posible, después del procedimiento invasivo o de la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la situación clínica y se haya establecido una hemostasia adecuada (*ver sección “Propiedades farmacocinéticas”*).

4.4.5.2 Anestesia neuroaxial (epidural/espinal) ^{40 41}

Cuando se realiza una anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o una punción lumbar, los pacientes tratados con antiotrombóticos para prevenir complicaciones tromboembólicas corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que puede tener como resultado una parálisis de largo plazo.

El riesgo de estos eventos aumenta más aún con el empleo de catéteres epidurales permanentes o del uso concomitante de fármacos que afectan la hemostasia. El riesgo también puede aumentar a causa de punciones epidurales o lumbares traumáticas o repetidas.

Los pacientes deben ser controlados con frecuencia para detectar signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, entumecimiento o debilidad de los miembros inferiores, disfunción intestinal o de la vejiga urinaria). Si se observan déficit neurológicos, es necesario un diagnóstico y tratamiento urgente.

El médico debe considerar el beneficio potencial en comparación con el riesgo antes de una intervención neuroaxial en pacientes anticoagulados o que serán anticoagulados con fines de trombopprofilaxis.

No se dispone de experiencia clínica con el uso de 15 mg y 20 mg de rivaroxabán en estos casos.

Para disminuir el riesgo potencial de hemorragia asociado con el uso concomitante de rivaroxabán y anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o punción lumbar, se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxabán. La colocación o retiro de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando el efecto anticoagulante de rivaroxabán se considera bajo ⁴². Sin embargo, se desconoce el momento exacto para alcanzar un efecto anticoagulante suficientemente bajo en cada paciente.

Para extraer un catéter epidural, y en base a las características farmacocinéticas generales de rivaroxabán, debe transcurrir al menos 2 veces la vida media, es decir, al menos 18 horas en los pacientes jóvenes y 26 horas en pacientes de edad avanzada luego de la última administración de Xarelto (ver sección “Propiedades Farmacocinéticas”).

Xarelto debe administrarse inmediatamente después de pasadas 6 horas del retiro del catéter.

Si ocurre una punción traumática, la administración de Xarelto debe postergarse por 24 horas.

4.4.6 Mujeres en edad fértil

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

4.4.7 Prolongación del intervalo QTc

No se ha observado efecto de prolongación del intervalo QTc con Xarelto (*ver la sección “Propiedades farmacocinéticas”*).^{43 44 45 46 47 48 49 50 51}

4.4.8 Información sobre los excipientes

Dado que este medicamento contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la lactosa o a la galactosa (por ejemplo, deficiencia de lactasa de lapp o malabsorción de glucosa-galactosa) no deberían tomar Xarelto (*ver sección “Composición cualitativa y cuantitativa”*).

4.4.9 Tratamiento de la TVP y EP: Pacientes con EP que están hemodinámicamente inestables o pacientes que requieren trombólisis o embolectomía pulmonar

No se recomienda Xarelto como una alternativa de la heparina no fraccionada en pacientes con embolismo pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que podrían ser sometidos a trombólisis o embolectomía pulmonar, ya que no se han establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en estas situaciones clínicas.⁵²

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

4.5.1 Interacciones farmacocinéticas

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).⁵³

4.5.1.1 Inhibición del CYP^{54 55}

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

4.5.1.2 Inducción del CYP⁵⁶

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 3A4⁵⁷ y de la gp-P^{58 59 60 61 62} 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 $C_{m\acute{a}x}$ media de rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.^{63 64 65}

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 $C_{m\acute{a}x}$ media de rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.^{66 67}

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”*).

Otros principios activos que inhiben potentemente sólo una de las vías de eliminación de rivaroxabán, el CYP3A4 o la gp-P, son de esperar que aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán en menor extensión.

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 1.5 veces del ABC media de rivaroxabán y un aumento de 1.4 veces de la $C_{m\acute{a}x}$. Este aumento, próximo a la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la $C_{m\acute{a}x}$, se considera no relevante clínicamente.⁶⁸

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 $C_{m\acute{a}x}$ medias de rivaroxabán. Este aumento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la $C_{m\acute{a}x}$ y se considera clínicamente no relevante.⁶⁹

En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1.8 veces del ABC media y de 1.6 veces de la $C_{m\acute{a}x}$ de rivaroxabán comparados con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2.0 veces del ABC media y de 1.6 veces de la $C_{m\acute{a}x}$ de rivaroxabán comparados con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante (*ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”*).⁷⁰

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 $C_{m\acute{a}x}$ media. Este aumento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la $C_{m\acute{a}x}$.

$C_{\text{máx}}$ y se considera clínicamente no relevante (ver la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).⁷¹

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 de rivaroxabán, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos (ver 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.

Los inductores potentes del CYP 3A4 deben coadministrarse con precaución. (ver la sección “Propiedades farmacocinéticas”).⁷²

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”).⁷³

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”).^{74 75}

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.⁷⁶ No obstante, puede haber personas con una respuesta farmacodinámica más pronunciada (ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, debido a que estos medicamentos aumentan el riesgo de hemorragia.

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 (Neoplastin) 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.⁷⁷

Si se desea analizar los efectos farmacodinámicos de Xarelto durante el periodo de conversión, pueden utilizarse la actividad anti-factor Xa, el PiCT y HepTest, pues estas pruebas no se afectaron por la warfarina. A partir del día 4 en adelante, después de interrumpir la warfarina, todas las pruebas (incluyendo el TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y el PET) reflejaron sólo el efecto de Xarelto (*ver sección “Posología y forma 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_{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.

4.5.3 Alimentos y productos lácteos ⁷⁸

Los comprimidos de Xarelto de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos (*ver sección “Propiedades farmacocinéticas”*).

4.5.4 Ausencia demostrada de interacciones

No hubo interacciones farmacocinéticas mutuas entre rivaroxabán y el midazolam ⁷⁹ (sustrato del CYP 3A4), la digoxina ⁸⁰ (sustrato de la glucoproteína P) ni la atorvastatina ⁸¹ (sustrato del CYP 3A4 y la gp-P).

La administración concomitante del inhibidor de la bomba de protones omeprazol ⁸², del antagonista de los receptores H₂ ranitidina ⁸³, del antiácido hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio ⁸⁴, naproxeno ⁸⁵, clopidogrel ^{86 87} o enoxaparina ⁸⁸ no afectó la biodisponibilidad ni la farmacocinética de rivaroxabán.

No se observó ninguna interacción farmacocinética ni farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró Xarelto concomitantemente con 500 mg de ácido acetilsalicílico. ⁸⁹

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 la 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 sólo con medidas anticonceptivas efectivas.

4.6.2 Embarazo

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 sección “Datos preclínicos sobre seguridad”*). No se ha identificado ningún potencial teratígeno primario. Debido al riesgo intrínseco de hemorragia 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 Lactancia

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en madres lactantes. En ratas, rivaroxabán se secreta por la leche materna.⁹⁰ Por lo tanto, Xarelto sólo 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 reportado síncope y mareos y pueden afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas (*ver sección “Reacciones adversas”*). Los pacientes que experimenten estos eventos adversos no deben conducir ni utilizar máquinas.

4.8 Eventos Adversos⁹¹

4.8.1 Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de Xarelto en cuatro estudios de fase III, con 6,097 pacientes expuestos a 10 mg de Xarelto sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores (reemplazo total de la cadera o reemplazo total de la rodilla) en 3,997 pacientes médicamente enfermos y hospitalizados, tratados durante un periodo de hasta 39 días, y en tres ensayos de fase III de tratamiento de la TEV con 4,556 pacientes expuestos a 15 mg de Xarelto dos veces al día durante 3 semanas seguidos de 20 mg una vez al día o expuestos a 20 mg una vez al día, tratados durante un periodo de hasta 21 meses.

Más aún, también se evaluó la seguridad de Xarelto en 7,750 pacientes con fibrilación auricular no valvular procedentes de dos ensayos clínicos de fase III con al menos una dosis de Xarelto así como en 10,225 pacientes con SCA con al menos una dosis de 2.5 mg (dos veces al día) o 5 mg (dos veces al día) de Xarelto además de ASA o ASA más clopidogrel o ticlopidina.

En total, se notificaron eventos adversos emergentes del tratamiento en aproximadamente el 67 % de los pacientes expuestos al menos a una dosis de rivaroxabán. Aproximadamente el 22 % de los

pacientes experimentaron eventos adversos que se consideraron relacionados con el tratamiento, según se evaluó por los investigadores. En pacientes tratados con 10 mg de Xarelto, sometidos a cirugía de reemplazo de rodilla o cadera y en pacientes médicamente enfermos y hospitalizados, se presentaron eventos hemorrágicos en aproximadamente el 6.8 % y 12.6 % de los pacientes, respectivamente, y anemia en aproximadamente el 5.9 % y 2.1 % de los pacientes, respectivamente. En pacientes tratados con 15 mg dos veces al día de Xarelto, seguidos de 20 mg una vez al día, para el tratamiento de TVP o EP, o con 20 mg una vez al día para la prevención de TVP recurrente y EP, se presentaron eventos hemorrágicos en aproximadamente el 27.8 % de los pacientes y anemia en aproximadamente el 2.2 % de los pacientes. En los pacientes tratados para la prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico se reportó hemorragia de cualquier tipo o gravedad, con una tasa de eventos de 28 por 100 pacientes/año, y anemia con una tasa de eventos de 2.5 por 100 pacientes/año. En pacientes tratados para la prevención de muerte de origen cardiovascular y de infarto de miocardio después de un síndrome coronario agudo (SCA), se informó hemorragia de cualquier tipo o gravedad con una tasa de eventos de 22 por 100 pacientes/año. La anemia se informó con una tasa de eventos de 1.4 por 100 pacientes/año.

Debido al mecanismo de acción farmacológico, Xarelto puede asociarse a un aumento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta de cualquier tejido y órgano, que puede producir anemia posthemorrágica. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en algunos grupos de pacientes, por ejemplo, pacientes con hipertensión arterial grave 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 gravedad (incluso desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la magnitud de la hemorragia y/o anemia (*ver sección “Sobredosis/Tratamiento de hemorragias”*).

Pueden presentarse complicaciones hemorrágicas como debilidad, palidez, mareos, cefalea o hinchazón inexplicada, disnea y choque 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 reportado de Xarelto complicaciones conocidas secundarias a hemorragia grave, como síndrome compartimental e insuficiencia renal por hipoperfusión. Por lo tanto, al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado, deberá plantearse la posibilidad de una hemorragia.

4.8.2 Resumen tabulado de eventos adversos

Las frecuencias de los EA reportados con Xarelto se resumen en la tabla siguiente. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad 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 medicamento, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios en fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET, J—ROCKET, MAGELLAN, ATLAS y EINSTEIN (TVP/EP/Extension))

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	Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)		
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gingival Hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia 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		Función hepática anómala	Ictericia
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica Dermatitis alérgica	

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

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones tras procedimientos terapéuticos	Hemorragia después de la intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida) Contusión	Secreción por la herida ^A	Pseudoaneurisma 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 conjuntivo	Dolor en las extremidades ^A	Hemartrosis	Hemorragia muscular
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefalea	Hemorragia cerebral e intracraneal Síncope	
Trastornos renales y urinarios	Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia ^B) Insuficiencia renal (incl. aumento de la creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre) ^A		

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

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos del tracto respiratorio	Epistaxis Hemoptisis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito (incl. casos poco frecuentes de prurito generalizado) Exantema Equimosis Hemorragia cutánea y subcutánea	Urticaria	
Trastornos vasculares	Hipotensión Hematoma		

^A observado después de cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores

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

^C observado como poco frecuente en la terapia preventiva de SCA (después de una intervención percutánea)

4.8.2.1 Observaciones posteriores a la comercialización

Los siguientes eventos adversos han sido reportados después de la comercialización en relación temporal con el uso de Xarelto. No se puede calcular la frecuencia de estos eventos adversos a partir de la experiencia posterior a la comercialización.

Trastornos del sistema inmunológico: Angioedema y edema alérgico.

(En los ensayos de fase III combinados, estos eventos fueron poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)).⁹²

Trastornos hepatobiliares: colestasis, hepatitis (incl. lesión hepatocelular) (En los ensayos de fase III combinados, estos eventos fueron raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$))⁹³

Trastornos hematológicos y del sistema linfático: trombocitopenia (En los estudios de fase III combinados, estos eventos fueron poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$).) ⁹⁴

4.9 Sobredosis

Se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 600 mg sin complicaciones hemorrágicas ni otros eventos adversos. ⁹⁵ 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 de hemorragias

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

Si la hemorragia no puede controlarse por las medidas anteriores, puede considerarse la administración de un agente reversor procoagulante específico, como concentrado de complejo de protrombina (PCC) ⁹⁶, 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 sección “Propiedades farmacodinámicas”*).

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

Hay poca experiencia con ácido tranexámico y ninguna con ácido aminocaproico y 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. ⁹⁷

5. 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) por medio de las vías intrínseca y extrínseca desempeña una función fundamental en la cascada de la coagulación de la sangre.^{98 99} El FXa convierte directamente la protrombina en trombina por medio del complejo protrombinasa y, finalmente, esta reacción lleva a la formación de coágulos de fibrina y a la activación de plaquetas por la trombina. Una molécula de FXa puede generar más de 1,000 moléculas de trombina debido a la naturaleza de amplificación de la cascada de la coagulación. Además, la tasa de reacción del FXa unido a la protrombinasa aumenta en 300,000 veces, en comparación con la del FXa libre, y causa una explosión de generación de trombina.^{100 101 102 103 104} Los inhibidores selectivos del FXa pueden terminar con la explosión de la generación de trombina. En consecuencia, varias pruebas específicas y globales de la coagulación son afectadas por rivaroxabán. En seres humanos se ha observado la inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa.^{105 106 107 108 109}

5.1.2 Efectos farmacodinámicos

En humanos se observó inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa. El tiempo de protrombina (TP) es influenciado por rivaroxabán de manera dependiente de la dosis, con una correlación estrecha con las concentraciones plasmáticas (el valor de r es igual a 0.98) si se emplea Neoplastina para el análisis. Otros reactivos proporcionarían resultados diferentes. La lectura del TP debe hacerse en segundos, porque el INR (Índice Internacional Normalizado) sólo se ha calibrado y validado para cumarinas y no puede utilizarse para ningún otro anticoagulante.

En un estudio de farmacología clínica sobre la reversión de la farmacodinámica del rivaroxabán en sujetos adultos sanos ($n=22$), se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 IU/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 los valores medios del TP Neoplastin® en aproximadamente 1.0 segundos a los 30 minutos, comparado con reducciones de aproximadamente 3.5 segundos observadas con el PCC de 4 factores. En contraste, el PCC de 3 factores tuvo un efecto general mayor y más rápido para revertir los cambios de la generación de trombina endógena que el PCC de 4 factores (*ver sección "Sobredosis"*).¹¹⁰

En los pacientes que reciben rivaroxabán para el tratamiento de TVP y EP y la prevención de TVP recurrente y EP, los percentiles 5/95 del TP (Neoplastina) 2 a 4 horas después de tomar el

comprimido (es decir, en el momento del efecto máximo), variaban entre 17 y 32 segundos para 15 mg dos veces al día o 15 a 30 segundos para 20 mg una vez al día, respectivamente.¹¹¹

En los pacientes con fibrilación auricular no valvular que reciben rivaroxabán para la prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico, los percentiles 5/95 del TP (Neoplastina) 1 a 4 horas después de tomar el comprimido (es decir, en el momento del efecto máximo), variaban entre 14 y 40 segundos en pacientes tratados con 20 mg una vez al día o entre 10 y 50 segundos en pacientes con insuficiencia renal moderada, tratados con 15 mg una vez al día.

El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el HepTest también están prolongados, de manera dependiente de la dosis; sin embargo, estos no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico de rivaroxabán. La actividad anti-factor Xa también es afectada por rivaroxabán; sin embargo, no se dispone de un patrón para la calibración.¹¹²

No es necesario monitorizar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento clínico de rutina con Xarelto.

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

No es necesario monitorizar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento clínico de rutina con Xarelto. No obstante, si está clínicamente indicado, pueden medirse las concentraciones de rivaroxabán mediante pruebas cuantitativas calibradas anti-factor Xa (*ver sección “Propiedades farmacodinámicas”*).

5.1.3 Prevención de ACV en FA: Eficacia clínica y seguridad

El programa clínico de Xarelto se diseñó para demostrar la eficacia de Xarelto para la prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular.

En el ensayo pivote a doble ciego ROCKET FA, 14,264 pacientes fueron asignados a 20 mg de Xarelto una vez al día por vía oral (15 mg una vez al día por vía oral en pacientes con insuficiencia renal moderada (CrC: < 50-30 ml/min)) o a warfarina ajustada a un INR meta de 2.5 (intervalo terapéutico 2.0 a 3.0). La mediana del tiempo en tratamiento fue 19 meses y la duración total del tratamiento fue de hasta 41 meses.

34,9% de los pacientes fueron tratados con AAS y 11,4% con antiarrítmicos de clase III, incluyendo amiodarona.

Con respecto a la warfarina, Xarelto disminuyó significativamente el criterio primario de evaluación de eficacia combinado de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico fuera del SNC. Adicionalmente, criterios secundarios importantes de evaluación de eficacia (combinación de accidente cerebrovascular, embolismo sistémico fuera del SNC y muerte vascular y combinación de

accidente cerebrovascular, embolismo sistémico fuera del SNC, IM y muerte vascular) también disminuyeron significativamente (*ver* Tabla 2). Las tasas de incidencia del criterio primario de evaluación de seguridad (eventos de sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante) fueron similares en ambos grupos de tratamiento (*ver* Tabla 3).

Tabla 2: Resultados de eficacia del estudio fase III ROCKET AF

Población del estudio	Pacientes con fibrilación auricular no valvular^{a)}		
Pauta posológica	Xarelto 20 mg una vez al día, vía oral (15 mg una vez al día vía oral en pacientes con CrC: < 50-30 ml/min) N = 7,061 Tasa de eventos (100 pac-año)	Warfarina ajustada a INR meta de 2.5 (intervalo terapéutico 2.0 a 3.0) N = 7,082 Tasa de eventos (100 pac-año)	Índice de riesgo (IC del 95 %) valor de p
Accidente cerebrovascular y embolismo sistémico fuera del SNC*	189 (1.70)	243 (2.15)	0.79 (0.65-0.95) 0.015
Accidente cerebrovascular, embolismo sistémico fuera del SNC y muerte vascular*	346 (3.11)	410 (3.63)	0.86 (0.74-0.99) 0.034
Accidente cerebrovascular, embolismo sistémico fuera del SNC, muerte vascular e IM*	433 (3.91)	519 (4.62)	0.85 (0.74-0.96) 0.010
Accidente cerebrovascular	184 (1.65)	221 (1.96)	0.85 (0.70-1.03) 0.092
Embolismo sistémico fuera del SNC**	5 (0.04)	22 (0.19)	0.23 (0.09-0.61) 0.003

a) población de seguridad, en tratamiento

* estadísticamente superior

** nominalmente significativo

Tabla 3: Resultados de seguridad del estudio Fase III ROCKET AF

Población del estudio	Pacientes con fibrilación auricular no valvular^{a)}		
Pauta posológica	Xarelto 20 mg una vez al día, vía oral (15 mg una vez al día, vía oral en pacientes con CrC: < 50-30 ml/min) N = 7,111 Tasa de eventos (100 pac-año)	Warfarina ajustada a INR meta de 2.5 (intervalo terapéutico 2.0 a 3.0) N = 7,125 Tasa de eventos (100 pac-año)	Índice de riesgo (IC del 95 %) valor de p
Eventos de sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante	1475 (14.91)	1449 (14.52)	1.03 (0.96-1.11) 0.442
Eventos hemorrágicos mayores	395 (3.60)	386 (3.45)	1.04 (0.90-1.20) 0.576
Muerte**	27 (0.24)	55 (0.48)	0.50 (0.31-0.79) 0.003
Sangrado de órganos críticos**	91 (0.82)	133 (1.18)	0.69 (0.53-0.91) 0.007
Hemorragia intracraneal**	55 (0.49)	84 (0.74)	0.67 (0.47-0.93) 0.019
Disminución de la hemoglobina**	305 (2.77)	254 (2.26)	1.22 (1.03-1.44) 0.019
Transfusión de 2 o más unidades de concentrado de eritrocitos o de sangre completa**.	183 (1.65)	149 (1.32)	1.25 (1.01-1.55) 0.044
Eventos de sangrado no mayor clínicamente relevante	1185 (11.80)	1151 (11.37)	1.04 (0.96-1.13) 0.345

a) población de seguridad, en tratamiento

** nominalmente significativo

5.1.3.1 Prevención de ACV en FA: Cardioversión

Se realizó un estudio exploratorio, multicéntrico, abierto, aleatorizado, prospectivo con evaluación ciega del criterio de valoración (X-VERT) en 1504 pacientes (pacientes sin tratamiento y con tratamiento previo con anticoagulantes orales) con fibrilación auricular no valvular programada para cardioversión para comparar rivaroxabán con una dosis ajustada de AVK (aleatorizado 2:1), para la prevención de eventos cardiovasculares. Se emplearon estrategias de cardioversión guiada por TEE (1-5 días de pre tratamiento) o cardioversión convencional (al menos tres semanas de pre-tratamiento). El criterio primario de valoración de eficacia (todas las muertes, ataques isquémicos transitorios, embolismo sistémico fuera del SNC, IM y muerte cardiovascular) ocurrieron en 5 (0.5%) de los pacientes en el grupo de rivaroxabán (n=978) y 5 (1.0%) pacientes en el grupo de AVK (n=492; RR 0.50; 95% CI 0.15-1.73; población ITT modificada). El criterio primario de valoración de seguridad (hemorragia principal) ocurre en 6 (0.6%) y 4 (0.8%) pacientes en los grupos de rivaroxabán (n=988) y AVK (n=499), respectivamente (RR 0.76; 95% CI 0.21-2.67; población de seguridad). Este estudio exploratorio mostró una eficacia y seguridad comparables entre los grupos de tratamiento de rivaroxabán y AVK para el procedimiento de cardioversión.¹¹³

5.1.4 Tratamiento de la TVP y el EP: 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 9,400 pacientes en tres ensayos clínicos controlados y aleatorizados de fase III (EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE y EINSTEIN Extension) 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 DVT 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 PE se estudiaron 4832 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 DVT como en el Einstein PE, 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 (\geq

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 Extension 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.

Los tres estudios EINSTEIN en fase III utilizaron los mismos criterios primarios y secundarios preespecificados de evaluación de la eficacia. El criterio primario de evaluación de eficacia fue el TEV sintomático recurrente, definido como la combinación de TVP o EP fatal o no fatal.

En el estudio EINSTEIN DVT (*ver* Tabla 4) se demostró que Xarelto no era inferior a enoxaparina/AVK para el criterio primario de evaluación. El NCB (beneficio clínico neto) preespecificado (criterio primario de evaluación de eficacia más eventos hemorrágicos mayores) se reportó con un HR de 0.67 (CI 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 PE (*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 preespecificado (criterio primario de evaluación de eficacia más eventos hemorrágicos mayores) se reportó con un HR de 0.85 (CI 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 DVT y PE (*ver* la Tabla 6).

En el estudio EINSTEIN Extension (*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.

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

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 ó 12 meses N = 1731	Enoxaparina durante 5 días seguida de AVK 3, 6 ó 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 fatal/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)

HR: 0.68 (0.44-1.04)

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

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 ó 12 meses N = 2419	Enoxaparina durante 5 días seguida de AVK 3, 6 ó 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 fatal/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)

HR: 1.12 (0.75-1.68)

Tabla 6: Resultados de eficacia y seguridad de los estudios combinados EINSTEIN de fase III EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE

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 fatal/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); HR: 0.89 (0.66-1.19)

Tabla 7: 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 ó 12 meses N = 602	Placebo 6 ó 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 fatal/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); HR: 0.19 (0.09-0.39)

5.1.5 Poblaciones especiales de pacientes

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^{114 115}

(ver sección “Propiedades farmacocinéticas”)

5.1.5.6 Insuficiencia renal^{116 117}

(ver sección “Propiedades farmacocinéticas”)

5.1.5.7 Efecto sobre el intervalo QTc^{118 119 120 121 122 123 124 125 126}

No se observó ningún efecto de prolongación del intervalo QTc en varones y mujeres sanos, mayores de 50 años.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

5.2.1 Absorción y biodisponibilidad

Rivaroxabán se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas ($C_{\text{máx}}$) de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido.¹²⁷

La absorción oral de rivaroxabán es casi completa y la biodisponibilidad oral es alta (80-100 %) para la dosis del comprimido de 10 mg, con independencia de las condiciones de ayuno/alimento. La toma con alimento no afecta el ABC ni la $C_{\text{máx}}$ de rivaroxabán a la dosis de 10 mg.¹²⁸ Los comprimidos de 10 mg de Xarelto pueden tomarse con o sin alimento (ver sección “Posología y forma de administración”). Debido a un grado reducido de absorción, se determinó una biodisponibilidad oral de 66 % para el comprimido de 20 mg bajo condiciones de ayuno. Cuando los comprimidos de Xarelto de 20 mg se toman con alimentos se observaron aumentos del ABC promedio del 39 %, en comparación con la toma de comprimidos en ayunas, lo que indica absorción casi completa y biodisponibilidad oral alta.¹²⁹ Xarelto 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos (ver sección “Posología y forma de administración”).

En condiciones de alimentación, los comprimidos de Xarelto de 10, 15 y 20 mg demostraron proporcionalidad de la dosis.

La variabilidad de la farmacocinética de rivaroxabán es moderada con una variabilidad interindividual (CV %) entre el 30 % y el 40 %.^{130 131}

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 la porción proximal del intestino delgado. 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 medicamento.

La biodisponibilidad (ABC y $C_{máx}$) de 20 mg de rivaroxabán administrados por vía oral como comprimido triturado y mezclado con 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.¹³²

5.2.2 Distribución¹³³

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

5.2.3 Metabolismo y eliminación

De la dosis administrada de rivaroxabán, aproximadamente 2/3 se eliminan por degradación metabólica, siendo la mitad eliminada renalmente y la otra mitad se elimina por vía fecal. El otro 1/3 de la dosis administrada se elimina por excreción directa renal como principio activo inalterado en la orina, principalmente por secreción renal activa.^{134 135 136}

Rivaroxabán es metabolizado mediante el CYP 3A4, CYP 2J2 y mecanismos independientes del CYP.¹³⁷ La degradación oxidativa del grupo morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida son los sitios principales de biotransformación.¹³⁸ En base a las investigaciones *in vitro*, rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras gp-P- (glucoproteína P)¹³⁹ y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama).¹⁴⁰

Rivaroxabán inalterado es el compuesto más importante en el plasma humano, sin presencia de metabolitos circulantes principales o activos.¹⁴¹ Con una depuración sistémica de alrededor de 10 l/h, rivaroxabán puede clasificarse como fármaco de baja depuración. La eliminación de rivaroxabán del plasma se produjo con una vida media terminal de 5 a 9 horas en individuos jóvenes y con una vida media terminal de 11 a 13 horas en personas de edad avanzada.

5.2.4 Pacientes geriátricos¹⁴²

Los pacientes de edad avanzada presentaron concentraciones plasmáticas más altas que los pacientes más jóvenes, y los valores medios del ABC fueron aproximadamente 1.5 veces más altos, principalmente debido a la disminución (aparente) de la depuración total y renal (*ver sección "Posología y forma de administración"*).

5.2.5 Sexo

No hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas entre los pacientes varones y las mujeres (*ver sección “Posología y forma de administración”*).

5.2.6 Peso corporal

Los extremos en el peso corporal (< 50 kg en comparación con > 120 kg) sólo tuvieron un efecto pequeño en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (menos del 25 %) (*ver sección “Posología y forma de administración”*).

5.2.7 Niños y adolescentes

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

5.2.8 Diferencias étnicas

No se observaron diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre los pacientes de raza blanca, afro-americana, latina, japonesa o china, en cuanto a las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas (*ver sección “Posología y forma de administración”*).

5.2.9 Insuficiencia hepática^{143 144}

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

Los pacientes con cirrosis y con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A) sólo presentaron cambios menores en la farmacocinética de rivaroxabán (aumento de 1.2 veces del ABC de rivaroxabán en promedio), lo que es casi comparable a su grupo de control sano pareado. No se observó ninguna diferencia de importancia en las propiedades farmacodinámicas entre estos grupos.

En los pacientes con cirrosis y con insuficiencia hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el ABC promedio de rivaroxabán estaba aumentado significativamente en 2.3 veces, en comparación con los voluntarios sanos, debido a una depuración significativamente alterada del fármaco, lo que indica una enfermedad hepática significativa. El ABC libre aumentó 2.6 veces. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática severa. La inhibición de la actividad del factor Xa aumentó en un factor de 2.6 en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP también aumentó, en un factor de 2.1. El TP, una prueba de coagulación global, evalúa la vía extrínseca, que comprende los factores de la coagulación VII, X, V, II y I, que se sintetizan en el hígado. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada eran más sensibles a rivaroxabán, dando lugar a una relación FC/FD más pronunciada entre la concentración y el TP.

No se dispone de datos en cuanto a los pacientes Child Pugh C (*ver sección “Posología y forma de administración”, “Contraindicaciones”*).

5.2.10 Insuficiencia renal ^{145 146}

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

En las personas con insuficiencia renal leve (CrC: \leq 80-50 ml/min), moderada (CrC: $<$ 50-30 ml/min) o severa (CrC: $<$ 30-15 ml/min) las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (ABC) estuvieron aumentadas 1.4, 1.5 y 1.6 veces, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos (*ver sección “Posología y forma de administración”, “Advertencias y precauciones especiales de empleo”*).

Los aumentos correspondientes de los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados (*ver sección “Posología y forma de administración”, “Advertencias y precauciones especiales de empleo”*).

En las personas con insuficiencia renal leve, moderada o severa, la inhibición total de la actividad del factor Xa aumentó en un factor de 1.5, 1.9 y 2.0, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP aumentó, respectivamente, en factores de 1.3, 2.2 y 2.4. No hay datos de pacientes con CrC $<$ 15 ml/min.

No se recomienda el uso en pacientes con depuración de creatinina $<$ 15 ml/min. Xarelto se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave y depuración de creatinina de $<$ 30-15 ml/min (*ver sección “Posología y forma de administración”, “Advertencias y precauciones especiales de empleo”*).

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

5.2.11 Administración concomitante de inhibidores potentes del CYP 3A4

En un ensayo de fase I, la administración concomitante de Xarelto con el inductor potente del CYP 3A4 y de la gp-P rifampicina produjo una disminución de aproximadamente el 50 % del ABC media de rivaroxabán, con disminuciones paralelas de los efectos farmacodinámicos (*ver sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”*).¹⁴⁷

En un ensayo de fase IIa, se estudió la FC/FD de un régimen de dosis adaptado con rivaroxabán (30 mg dos veces al día en las primeras 3 semanas de tratamiento, seguidos de 20 mg dos veces al día) en 19 pacientes tratados para la TVP o el EP que recibían tratamiento concomitante con un inductor potente del CYP 3A4 y de la gp-P (rifampicina o fenitoína). El régimen de dosis adaptado en estos pacientes derivó en una exposición y farmacodinámica similar en comparación con pacientes tratados por TVP (15 mg dos veces al día en las primeras 3 semanas de tratamiento, seguidos de 20 mg una vez al día) sin la administración concomitante de un inductor potente del CYP 3A4.¹⁴⁸

5.2.12 Datos farmacocinéticos en pacientes¹⁴⁹

<En los países que disponen de un ensayo anti-factor Xa aprobado se debe emplear el siguiente párrafo 5.2.12 junto con el párrafo pertinente de 5.1.2 (Efectos farmacodinámicos):>

En pacientes que recibieron rivaroxabán 20 mg una vez al día para el tratamiento de TVP aguda, la media geométrica de la concentración (intervalo de 90%) a las 2-4 horas y aproximadamente 24 horas después de la administración (que representan aproximadamente las concentraciones máxima y mínima durante el intervalo de administración) fue de 215 (22 - 535) y 32 (6 - 239) µg/l, respectivamente.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

No se observó con rivaroxaban ninguna toxicidad específica de órganos hasta la dosis más alta estudiada.

5.3.1 Farmacología de seguridad¹⁵⁰

Las funciones cardiovasculares, respiratorias y del SNC no se afectaron. No se observó ningún potencial proarritmogénico.

No se observó ningún efecto clínicamente relevante sobre la motilidad gastrointestinal, la función hepática, la función renal ni la glucemia.

5.3.2 Toxicidad con dosis agudas y repetidas

Rivaroxabán mostró toxicidad aguda baja en ratas y ratones.

Rivaroxabán se examinó en estudios con dosis repetidas, hasta 6 meses, en ratas ¹⁵¹, y hasta 12 meses, en perros ¹⁵². A partir del mecanismo de acción farmacológico, no se pudo establecer un nivel de NOEL (No Observable Effect Level), debido a los efectos sobre el tiempo de coagulación. Todos los resultados adversos, salvo una ligera reducción del aumento del peso en ratas y perros, pudieron estar relacionados con un efecto farmacológico exagerado del compuesto. En perros, a exposiciones muy altas, se observaron hemorragias espontáneas graves. Los NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect Level) después de la exposición crónica son 12.5 mg/kg en ratas y 5 mg/kg en perros.

5.3.3 Carcinogénesis ^{153 154}

Se estudió rivaroxabán a dosis de hasta 60 mg/kg/día, alcanzando niveles de exposición similares a los humanos (en ratones) o de hasta 3.6 veces mayores (en ratas) que en los humanos.

Rivaroxabán no mostró potencial carcinogénico en ratas y ratones

5.3.4 Toxicología reproductiva ^{155 156 157 158 159 160}

Se examinó rivaroxabán en estudios de toxicidad del desarrollo, a niveles de exposición de hasta 14 veces (rata), y de hasta 33 veces (conejo) superiores a la exposición terapéutica en los seres humanos. El perfil toxicológico se caracteriza principalmente por toxicidad materna debido a efectos farmacodinámicos exagerados. Hasta la dosis más alta examinada, no se identificó ningún potencial teratígeno primario (*ver sección “Embarazo y lactancia”*).

La radiactividad relacionada con rivaroxabán marcado con [¹⁴C] penetró la barrera placentaria en ratas. En ninguno de los órganos y tejidos fetales, la exposición, en cuanto a las concentraciones máximas o ABC, sobrepasó la exposición en la sangre materna. La exposición promedio en los fetos, basada en el ABC (0-24), alcanzó aproximadamente el 20 % de la exposición en la sangre materna. Las glándulas mamarias tuvieron un ABC aproximadamente equivalente al de la sangre, lo que indica la secreción de radiactividad en la leche (*ver sección “Embarazo y lactancia”*).

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

5.3.5 Lactancia ¹⁶¹

Rivaroxabán marcado con [¹⁴C] se administró por vía oral a ratas Wistar lactantes (8° a 10° días después del parto) como dosis única, por vía oral, de 3 mg/kg de peso corporal.

La radiactividad relacionada con rivaroxabán marcado con [¹⁴C] se secretó en la leche de ratas lactantes, solo en menor grado, en relación con la dosis administrada: la cantidad estimada de

radiactividad excretada en la leche fue del 2.12 % de la dosis materna, en las 32 horas siguientes a la administración (*ver sección “Embarazo y lactancia”*).

5.3.6 Genotoxicidad ^{162 163 164}

No se observó genotoxicidad en una prueba de mutación génica en bacterias (prueba de Ames), una prueba *in vitro* de aberraciones cromosómicas, ni en la prueba de micronúcleos *in vivo*.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes ^{165 166}

Excipientes

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

Película de recubrimiento

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

6.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

6.3 Periodo de validez ^{167 168 169}

De acuerdo a lo aprobado en el registro.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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 Descripción ¹⁷⁰

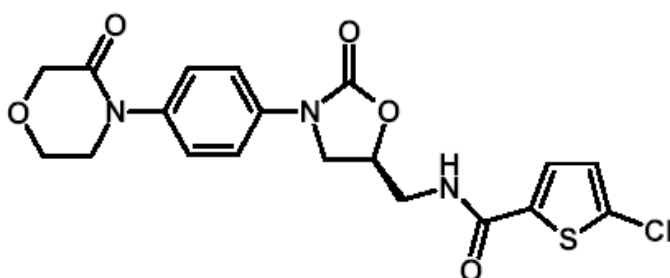
Rivaroxabán es un enantiómero S puro. Es un polvo inodoro, no higroscópico, de color blanco a amarillento.

Nombre químico: 5-cloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3 oxazolidin-5 il}metil)-2-tiofeno-carboxamida

Fórmula empírica: C₁₉ H₁₈ Cl N₃ O₅ S

Peso molecular: 435,89

7.1.2 Estructura química ¹⁷¹



8. Referencias

- 1 “Exact composition of the drug product / rivaroxaban coated tablet 15 mg “, TRD T.01.02-01
- 2 “Exact composition of the drug product / rivaroxaban coated tablet 20 mg “, TRD T.01.02-01
- 3 Rivaroxaban coated tablet 15 mg, Description of the Drug Product, T.01.04
- 4 Rivaroxaban coated tablet 20 mg, Description of the Drug Product, T.01.04
- 5 JD 019 (Justification document), Stampfuss, Crushed tablets, valid as per Jan 2013, Changes from CCDS 03 to CCDS 04
- 6 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, non-controlled, non-blinded, observational study with group stratification (SN 11003): Bayer HealthCare AG; 2006, report No. PH-34521
- 7 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. report No. PH-34655
- 8 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
- 9 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. Bayer

- HealthCare AG; 2006. Study-no. bay 59-7936 / 011002, bay 59-7936 / 011003, report No. PH-34655
- 10 Paolini John: 012 JD (Justification document) valid as per 30 JUN 2011 Update (section: 4.2.7.2) Changes from CCDS 01 to 02
- 11 Kubitza Dagmar: 008 JD (Justification document) valid as per 28 JUN 2011 "Converting from Xarelto to Vitamin K antagonists (VKA)" (sections: 4.2.7.4, 4.2.14.4, 4.5.2) Changes from CCDS 01 to 02
- 12 JD 030, LingMeng I., Inclusion of Sub-Sections in section 4.2 and 5.1 for cardioversion, valid as per 02 Sep 2014, Change from CCDS 05 to CCDS 06
- 13 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
- 14 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. Report No.: MMRR-1656 // Module 1-5
- 15 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
- 16 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. Report No.: MMRR-1656 // Module 1-5
- 17 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. report No. PH-34035
- 18 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. report No. PH-34035
- 19 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. Report No. MRR-1678 (2007)

- 20 JD 019 (Justification document), Stampfuss, Crushed tablets, valid as per Jan 2013, Changes from CCDS 03 to CCDS 04
- 21 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, non-controlled, non-blinded, observational study with group stratification (SN 11003): Bayer HealthCare AG; 2006, report No. PH-34521
- 22 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. report No. PH-34655
- 23 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
- 24 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. Bayer HealthCare AG; 2006. Study-no. bay 59-7936 / 011002, bay 59-7936 / 011003, report No. PH-34655
- 25 Kubitza Dagmar: 008 JD (Justification document) valid as per 28 JUN 2011 "Converting from Xarelto to Vitamin K antagonists (VKA)" (sections: 4.2.7.4, 4.2.14.4, 4.5.2) Changes from CCDS 01 to 02
- 26 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
- 27 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. Report No.: MMRR-1656 // Module 1-5
- 28 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
- 29 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. Report No.: MMRR-1656 // Module 1-5
- 30 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. report No. PH-34035
- 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. report No. PH-34035
- 32 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. Report No. MRR-1678 (2007)
- 33 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
- 34 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
- 35 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)

- 36 Kubitza D, Mueck W, Becka M, Angerstein W: Non-randomized, non-blinded, non-placebo-controlled 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
- 37 Kubitza D, Mueck W, Becka M, Froede C: Non-randomized, non-blinded, non-placebo-controlled 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. PH- PH-34879
- 38 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
- 39 Schomakers Gesa: 009 JD (Justification Document) valid as per 27 jun 2011 “bronchiectasis” (4.4) - Changes from CCDS version 1 to 2
- 40 JD 022 (Justification document), Spiro T, Inclusion of new paragraph on neuraxial (epidural/spinal) anesthesia, valid as per 11 Dec 2013, Change from CCDS 04 to CCDS 05
- 41 JD 033, Berkowitz S., Further specification of new “Paragraph on neuraxial (epidural/spinal) anesthesia”, valid as per Jul 2015, Change from CCDS 06 to CCDS 07
- 42 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
- 43 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, report no. MRR-00086. // modul 1-4
- 44 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, report no. MRR-00135 // modul 1-4
- 45 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, report no. Ph-33957
- 46 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 59-7939/10945 - ODIXa-KNEE). study no. BAY 59-7939 / 10944, BAY 59-7939 / 10945, report no. PH-34168
- 47 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, report no. PH-34298
- 48 Irwin M, Nadel A, Murray A: Oral direct factor Xa inhibitor BAY 59-7939 in the prevention of 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, report no. MRR-00161 // modul 1-4
- 49 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 knee replacement (BAY 59-7939/10945 ODIXa-KNEE). study no. 59-7939 / 10945, report No. PH-34169
- 50 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, report no. MRR-00174. // modul 1-4
- 51 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. International Study Register No. (ISRN): 11275, Report No.: PH-34050
- 52 015 JD (Justification Document), Berkowitz, “Haemodynamically unstable PE patients or patients who require thrombolysis or pulmonary embolectomy”, valid as per Jan 2013, Changes from CCDS 03 to CCDS 04
- 53 CTD-Rivaroxaban, Pharmacokinetics written summary 2.6.4
- 54 Radtke M: Determination of the inhibitory potency of BAY 59-7939 towards human CYP isoforms: Bayer HealthCare AG; 2001. report No. PH-31634

- 55 Radtke M: BAY 59-7939: Determination of the Inhibitory Potency of BAY 59-7939 Towards Human CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2J2, and 3A4. Report No. PH-31634
- 56 Kern A: BAY 59-7939 - Evaluation of the CYP induction potential of BAY 59-7939 in cultured human hepatocytes: Bayer HealthCare AG; 2005. report No. PH-33718
- 57 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
- 58 Gnoth MJ, Buethorn U: BAY 59-7939 (Rivaroxaban): *In vitro* Studies in L-MDR1 Cells to Evaluate the P-gp-substrate Characteristics. Product Report PH-34986
- 59 Gnoth MJ, Buethorn 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
- 60 Gnoth MJ, Buethorn 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
- 61 Boerngen K, Gnoth MJ, Buethorn 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
- 62 Boerngen K, Gnoth MJ, Buethorn 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
- 63 Kubitz 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
- 64 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

- 65 Kubitza D, Mueck W, Becka M, Angerstein W: Non-randomized, non-blinded, non-placebo-controlled 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
- 66 Kubitza D, Mueck W, Becka M, Froede C: Non-randomized, non-blinded, non-placebo-controlled 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
- 67 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
- 68 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, Report No.: PH-35302
- 69 Kubitza D, Mueck W, Becka M, Maschke C: Randomized, non-blinded, non-placebo-controlled, 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
- 70 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
- 71 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
- 72 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. PH-35044
- 73 Kubitza D, Voith B, Becka M, Zuehlsdorf M: Single dose, non-blinded, randomized, non-placebo-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
- 74 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
- 75 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
- 76 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
- 77 Kubitza Dagmar: 008 JD (Justification document) valid as per 28 JUN 2011 "Converting from Xarelto to Vitamin K antagonists (VKA)" (sections: 4.2.7.4, 4.2.14.4, 4.5.2) Changes from CCDS 01 to 02
- 78 Kubitza D, Voith B, Becka M, Zuehlsdorf M: Single dose, non-blinded, randomized, non-placebo-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. report No. PH-32952 // modul 1-5
- 79 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
- 80 Kubitza D, Mueck W, Becka M: Randomized, non-blind, non-placebo-controlled, 2-fold cross-over 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
- 81 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
- 82 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
- 83 Kubitza 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
- 84 Kubitza 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
- 85 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
- 86 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
- 87 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
- 88 Kubitza D, Voith B, Becka M, Zuehlendorf M: Single dose, non-blinded, randomized, non-placebo-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
- 89 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
- 90 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
- 91 Horvat-Broecker: 014 JD (Justification Document) valid as per DD MMM 2012, Changes (section 4.8), Xarelto (DVT/PE-treatment, SPAF) CCDS version 02 to 03 valid for all Xarelto indications/strengths
- 92 JD 017 (Justification document), Dyszynski, "angioedema" in section 4.8, valid as per Jan 2013, Changes version 03 to 04⁹³ JD 031, Horvat-Broecker A.; Cholestasis and Hepatitis, valid as per 02 Sep2014, Change from CCDS 05 to CCDS 06
- 94 JD 032, Dyszynski T., Thrombocytopenia, valid as per 02 Sep 2014, Change from CCDS 05 to CCDS 06

- 95 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
- 96 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
- 97 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
- 98 Mann KG, Butenas S, Brummel K: The dynamics of thrombin formation. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol.* 2003 Jan 1;23(1):17-25
- 99 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
- 100 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
- 101 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
- 102 Perzborn E: BAY 59-7939: Antithrombotic activity in an arteriovenous shunt model in rabbits: Bayer HealthCare AG; 2001. Report No. PH-31614
- 103 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
- 104 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
- 105 Perzborn E: BAY 59-7939: In vitro studies of biochemical and pharmacological properties: Bayer HealthCare AG; 2002. Report No. PH-32009
- 106 Perzborn E: BAY 59-7939: Effect on tissue plasminogen activator (t-PA): Bayer HealthCare AG; 2005. Report No. PH-33906

- 107 Perzborn E: BAY 59-7939: Effect on human alpha-chymotrypsin: Bayer HealthCare AG; 2005. Report No. PH-33916
- 108 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
- 109 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
- 110 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
- 111 Gebel M, Homering M, Vogtlaender K: Explorative analysis of prothrombin time measured by Neoplastin reagent in subjects treated with rivaroxaban (BAY 59-7939) in study 11702 DVT (EINSTEIN DVT). PH-36329
- 112 JD 024 (Justification document), Kubitza D, Update of the information about anti-factor Xa test, valid as per 10 Dec 2013, Change from CCDS 04 to CCDS 05
- 113 JD 030, LingMeng I., Inclusion of Sub-Sections in section 4.2 and 5.1 for cardioversion, valid as per 02 Sep 2014, Change from CCDS 05 to CCDS 06
- 114 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, non-controlled, non-blinded, observational study with group stratification (SN 11003): Bayer HealthCare AG; 2006. report No. PH-34521
- 115 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, report No. PH-34655
- 116 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
- 117 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. Bayer HealthCare AG; 2006. Study-no. bay 59-7936 / 011002, bay 59-7936 / 011003 report No. PH-34655
- 118 Kubitz 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, Report no. PH-34050
- 119 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, report no. MRR-00086 // modul 1-4
- 120 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, report no. MRR-00135 // modul 1-4
- 121 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, report no. Ph-33957
- 122 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 59-7939/10945 - ODIXa-KNEE). study no. BAY 59-7939 / 10944, BAY 59-7939 / 10945, report no. PH-34168
- 123 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, report no. PH-34298
- 124 Irwin M, Nadel A, Murray A: Oral direct factor Xa inhibitor BAY 59-7939 in the prevention of 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, report no. MRR-00161 // modul 1-4
- 125 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 knee replacement (BAY 59-7939/10945 ODIXa-KNEE). study no. 59-7939 / 10945, report No. PH-34169
- 126 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, report no. MRR-00174 // modul 1-4
- 127 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
- 128 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
- 129 Kubitza D, Mueck W, Becka M. 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 20 mg BAY 59-7939 / rivaroxaban tablet given to healthy male subjects.(Study No.11938): Bayer HealthCare AG; 2008. Report No. PH-35231
- 130 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
- 131 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

- 132 JD 019 (Justification document), Stampfuss, Crushed tablets, valid as per Jan 2013, Changes from CCDS 03 to CCDS 04
- 133 Kohlsdorfer C, Buetehorn 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. report No. PH-32966
- 134 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
- 135 Kubitza D, Voith B, Becka M, Zuehlsdorf 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
- 136 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
- 137 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
- 138 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
- 139 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
- 140 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
- 141 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
- 142 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. report No. MRR-00183 // modul 1-5
- 143 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, non-controlled, non-blinded, observational study with group stratification (SN 11003): Bayer HealthCare AG; 2006. report No. PH-34521
- 144 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. report No. PH-34655
- 145 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
- 146 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. Bayer HealthCare AG; 2006. Study-no. bay 59-7936 / 011002, bay 59-7936 / 011003, report No. PH-34655
- 147 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
- 148 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
- 149 JD 024 (Justification document), Kubitza D, Update of the information about anti-factor Xa test, valid as per 10 Dec 2013, Change from CCDS 04 to CCDS 05

- 150 CTD-Rivaroxaban Toxicology written summary 2.6.6
- 151 L. Schladt: BAY 59-7939 Chronic Toxicity Study in Wistar Rats (6 Months Administration by Gavage) Study No: T0073127 Bayer Product report PH-33611152¹ 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
- 153 Dr. E. Potthoff, Dr. U. Bach: BAY 59-7939 Carcinogenicity Study in Wistar Rats (2 Years Administration by Gavage) Study No.: T8076429 PH-36242
- 154 Schladt L, Hartmann E: BAY59-7939 Carcinogenicity Study in CD-1 Mice (2 Year Administration by Gavage) Study No.: T3076596 PH-36243
- 155 Langewische FW: BAY 59-7939 Study of Fertility and Early Embryonic Development in Rats after Oral Administration. Study No.: T 2062789, Report NO.: PH-33273
- 156 Klaus AM: BAY 59-7939 Developmental Toxicity Study in Rats after Oral Administration. Study No.: T 3063590, Report NO.: PH-33582
- 157 Langewische FW, Bütehorn U: BAY 59-7939 Developmental Toxicity Study in Rabbits after Oral Administration. Study No.: T 0062930, Report NO.: PH-33380
- 158 Bütehorn U, Langewische FW: BAY 59-7939: Plasma Concentrations of BAY 59-7939 in a Developmental Toxicity Study on Rabbits. Study No.: T 0062930, Report NO.: PH-33368
- 159 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, Report NO.: PH-34608
- 160 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
- 161 Schwarz TH, 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.: I 3001741, Report NO. PH-33434
- 162 Herbold B: BAY 59-7939. Salmonella/Microsome test. Plate incorporation and preincubation method (Study No. T 1070545): Bayer HealthCare AG; 2002. Report No. PH-31770
- 163 Herbold B: BAY 59-7939. In vitro chromosome aberration test with Chinese hamster V79 cells. Study No.: T 2070546: Bayer HealthCare AG; 2001. Report No. PH-31537

- 164 Herbold B: BAY 59-7939. Micronucleus-test on the male mouse (Study No.
T3070547): Bayer HealthCare AG; 2001. Report No. PH-31536
- 165 "Exact composition of the drug product / rivaroxaban coated tablet 15 mg ", TRD
T.01.02-01
- 166 "Exact composition of the drug product / rivaroxaban coated tablet 20 mg ", TRD
T.01.02-01
- 167 "Shelf Life / rivaroxaban coated tablet 15 mg ", TRD T.04.01-01
- 168 "Shelf Life / rivaroxaban coated tablet 20 mg ", TRD T.04.01-01
- 169 JD 019 (Justification document), Stampfuss, Crushed tablets, valid as per Jan 2013,
Changes from CCDS 03 to CCDS 04
- 170 CTD-Rivaroxaban, Non-clinical-summary 2.6.1.
- 171 CTD-Rivaroxaban, Non-clinical-summary 2.6.1.

