



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-3049-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 26 de Abril de 2022

Referencia: 1-0047-2000-000397-20-5

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000397-20-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma INVESTITI FARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma INVESTI FARMA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial IF-4315 10 - IF-4315 15 - IF-4315 2,5 - IF-4315 20 y nombre/s genérico/s RIVAROXABAN, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma INVESTI FARMA S.A.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 14/08/2020 10:56:18, INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF - 14/08/2020 10:56:18, INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF - 14/08/2020 10:56:18, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 14/08/2020 10:56:18, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF - 14/08/2020 10:56:18, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF - 14/08/2020 10:56:18, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 14/08/2020 10:56:18, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 14/08/2020 10:56:18, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF - 14/08/2020 10:56:18, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF - 14/08/2020 10:56:18, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 14/08/2020 10:56:18, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 14/08/2020 10:56:18, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF - 14/08/2020 10:56:18, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF - 14/08/2020 10:56:18.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma INVESTI FARMA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 21/02/2022 11:12:20 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 21/02/2022 11:12:20

aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000397-20-5

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.04.26 12:04:37 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.26 12:04:39 -03:00

PROSPECTO: INFORMACION PARA EL PACIENTE

IF-4315 2,5 mg
RIVAROXABAN
Comprimidos recubiertos
Vía oral
VENTA BAJO RECETA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de comenzar a tomar este medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO.
- Este medicamento se le ha recetado a usted sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlo.

QUÉ ES IF-4315 Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

IF-4315 está compuesto por rivaroxaban, que pertenece al grupo de medicamentos denominados agentes antitrombóticos, que actúa bloqueando un factor de la coagulación de la sangre (factor Xa) y reduce así la tendencia de la sangre a formar coágulos.

A Ud. se le ha indicado el uso de **IF-4315** porque:

- Ha sufrido un infarto de corazón (infarto de miocardio),
- Tuvo un dolor importante en el pecho (angina inestable).

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

Es probable que su médico le haya colocado un stent en la arteria del corazón obstruida, para poder reestablecer el flujo de sangre. IF-4315 reduce el riesgo de padecer otro infarto de miocardio en adultos, o bien reduce el riesgo de muerte a causa de una enfermedad del corazón o de los vasos sanguíneos.

Le prescribirán IF-4315 junto a otro medicamento. Su médico también le indicará que tome:

- Ácido acetilsalicílico, o bien
- Ácido acetilsalicílico más clopidogrel o ticlopidina

ANTES DE USAR IF-4315

No tome IF-4315 si usted:

- Es alérgico al rivaroxaban o a cualquiera de los demás componentes del medicamento.
- Si Ud. está sangrando de forma importante.
- Si Ud. padece una enfermedad o problemas en un órgano del cuerpo que aumente el riesgo de hemorragia grave (por ejemplo, úlcera de estómago, lesión o hemorragia en el cerebro, o una intervención quirúrgica reciente en el cerebro o en los ojos).
- Si Ud. tiene una enfermedad del hígado que ocasiona un riesgo aumentado de hemorragia.
- Si Ud. está embarazada o en periodo de lactancia.

No tome IF-4315 si alguna de las situaciones anteriores es aplicable en su caso. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Tenga especial cuidado con IF-4315 si:

Tenga especial cuidado si Ud. tiene:

- Daño moderado o grave en los riñones.
- Un riesgo aumentado a padecer sangrados, tales como:
 - Trastornos hemorrágicos.
 - Presión arterial muy elevada, no controlada con medicación.
 - Problemas con los vasos sanguíneos en el cerebro o en la columna vertebral.
 - Una cirugía reciente en el cerebro, en la columna vertebral o en los ojos.
 - Bronquiectasias (una enfermedad en los bronquios de los pulmones, donde están ensanchados y con contenido de pus) o hemorragia previa en los pulmones.
- Lactosa: IF-4315 contiene lactosa en su formulación. Si Ud. es intolerante a la galactosa, posee insuficiencia total a la lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no debe tomar este medicamento.

Informe a su médico antes de tomar IF-4315 si alguna de estas circunstancias le afecta. Su médico puede decidir si debe ser tratado con IF-4315 o si debe mantenerse bajo observación más estrecha.

Precauciones durante el embarazo y lactancia

Embarazo y lactancia: Si está embarazada o en periodo de lactancia, no tome IF-4315. Si hay alguna posibilidad de que se quede embarazada, utilice un anticonceptivo fiable mientras toma IF-4315. Si se queda embarazada mientras toma IF-4315, informe inmediatamente a su médico, quien decidirá cómo deberá tratarse

Uso en Pediatría: Se desaconseja su uso en menores de 18 años.

Conducción y uso de máquinas: **IF-4315** puede causar mareos (efecto indeseable frecuente) o desvanecimientos (efecto indeseable poco frecuente). No debe conducir ni utilizar máquinas si está afectado por estos síntomas.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si Ud. está tomando o ha tomado recientemente algún medicamento, incluyendo los de venta libre también. Algunos medicamentos pueden influenciar en el uso de **IF-4315** o viceversa.

Es importante que informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente alguno de los siguientes medicamentos:

- Comprimidos de ketoconazol (se usa para tratar infecciones por hongos), excepto que este se aplique en crema para la piel.
- Algún medicamento para una infección por hongos (por ejemplo, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), salvo si sólo se aplican en la piel.
- Algún medicamento para infecciones bacterianas (por ejemplo, claritromicina, eritromicina).
- Algún medicamento antiviral para el VIH / SIDA (por ejemplo, ritonavir)
- Otros medicamentos para disminuir la coagulación de la sangre (por ejemplo, enoxaparina, clopidogrel o antagonistas de la vitamina K, como la warfarina o el acenocumarol, prasugrel y ticagrelor).
- Antiinflamatorios y medicamentos para aliviar el dolor (por ejemplo, naproxeno o ácido acetilsalicílico).
- Dronedarona, un medicamento para el tratamiento del latido cardiaco irregular
- Algunos medicamentos para tratar la depresión (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN)).
- Algún medicamento para el tratamiento de la epilepsia (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital).
- Rifampicina, un antibiótico.
- Informe a su médico si Ud. tiene un riesgo aumentado de padecer úlceras de estómago o intestino, ya que le puede indicar un tratamiento antiulceroso preventivo.

CÓMO TOMAR IF-4315

Siga exactamente las instrucciones que le dio su médico o farmacéutico.

La dosis habitual de **IF-4315** es de 1 comprimido de 2,5 mg, dos veces por día, por vía oral.

Los comprimidos de **IF-4315** se ingieren con agua u otros líquidos antes, durante o después de las comidas.

No exceda la dosis recomendada por su médico.

Debe tomar su medicación a la misma hora cada día.

Le prescribirán **IF-4315** junto a otro medicamento. Su médico le dirá cuánto tomar (en general

entre 75-100 mg de ácido acetilsalicílico al día o una dosis diaria de 75-100 mg de ácido acetilsalicílico sumada a una dosis diaria de 75 mg de clopidogrel o una dosis diaria estándar de ticlopidina).

Si tiene dificultades para tragar el comprimido entero, hable con su médico acerca de otras formas de tomar IF-4315. El comprimido de IF-4315 se puede triturar y mezclar con agua o con alimentos blandos, como el puré de manzana, inmediatamente antes de administrarlo.

Si fuera necesario, el médico puede administrarle el comprimido triturado de IF-4315 por sonda nasogástrica.

Cuándo tomar IF-4315

Tome el primer comprimido de IF-4315 2,5 mg tal como se lo indique el médico.

Luego tome dos comprimidos de IF-4315 2,5 mg todos los días hasta que su médico se lo indique, sin interrumpir el tratamiento.

Trate de tomar los comprimidos de 2,5 mg todos los días a la misma hora.

Su médico le indicará la duración del tratamiento.

Si toma más IF-4315 del que debe

Contacte a su médico o acuda al servicio de urgencias más cercano, ya que existe un mayor riesgo de hemorragias.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Si olvidó tomar IF-4315

No tome más de un comprimido en un solo día para compensar una dosis olvidada. Si ha olvidado tomar una dosis, tome el próximo comprimido de 2,5 mg normalmente.

Si interrumpe el tratamiento con IF-4315

Tome los comprimidos de IF-4315 regularmente y durante el tiempo que le indique su médico. No interrumpa la toma de los comprimidos de IF-4315 sin consultar antes con su médico. Si deja de tomar IF-4315, podrá aumentar su riesgo de sufrir otro infarto de miocardio, un accidente cerebrovascular o morir por una enfermedad relacionada con su corazón o sus vasos sanguíneos. Cualquier otra duda acerca de cómo usar este medicamento, consulte a su médico y/o farmacéutico.

POSIBLES EFECTOS INDESEABLES

Como todos los medicamentos, **IF-4315** puede tener efectos indeseables.

Informe a su médico si sufre alguno de los siguientes efectos indeseables.

Como otros medicamentos similares (antitrombóticos), IF-4315 puede causar hemorragias que pueden ser potencialmente mortales. Una hemorragia excesiva puede causar una caída repentina de su presión arterial (shock). En algunos casos estas hemorragias pueden no ser evidentes.

Posibles efectos indeseables que pueden sugerir algún signo de sangrado

En cualquiera de los siguientes casos, consulte en forma inmediata al médico:

- Sangrado prolongado o excesivo
- Debilidad, cansancio, palidez, mareos, cefalea, hinchazón inexplicada, dificultad al respirar, shock sin explicación y angina de pecho (dolor torácico), ya que pueden ser signos de sangrado.

Su médico puede decidir tenerle bajo observación más estrecha o cambiar la forma de ser tratado

Posibles efectos indeseables que pueden indicar reacción alérgica grave

En cualquiera de los siguientes casos, consulte en forma inmediata al médico:

- Erupciones intensas en la piel que se extienden, ampollas o lesiones en las mucosas (boca o ojos). La frecuencia de este efecto adverso es muy rara.
- Reacción a medicamentos que causa erupción, fiebre, inflamación de los órganos internos, anomalías en las células de la sangre y enfermedad sistémica (síndrome DRESS). La frecuencia de este efecto adverso es muy rara.
- Hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta; dificultad para tragar; ronchas y dificultad para respirar; disminución repentina de la presión arterial. Las frecuencias de estos efectos adversos son muy raras o poco frecuentes.

Otros efectos indeseables descritos con rivaroxaban son:

- Sangrado en el estómago o intestino.
- Sangrado en la orina o menstrual abundante.
- Sangrado de encías, nariz, ojos (sangre en el blanco del ojo),
- Hematomas, moretones en la piel.
- Sangrado después de una operación.
- Hinchazón en las extremidades, dolor en las extremidades.
- Fiebre
- Reducción del recuento de glóbulos rojos que pueden hacer que su piel se vea pálida y causar debilidad o falta de aliento.

- Dolor de estómago, indigestión, sensación de náuseas o vómitos, estreñimiento, diarrea.
- Alteración en la función de los riñones (puede verse en análisis realizados por su médico).
- Presión arterial baja (los síntomas pueden ser sensación de mareo o desmayo al ponerse de pie).
- Debilidad, cansancio (disminución general de energía y fuerza), dolor de cabeza, mareos.
- Erupción o picazón de la piel.
- Alteración de las enzimas hepáticas en sangre.
- Sangrado de la piel o debajo de la piel.
- Sangre al toser.
- Sangrado en el cerebro o dentro del cráneo.
- Sangrado en una articulación que causa dolor e hinchazón.
- Sensación de malestar
- Sequedad de boca.
- Reacciones alérgicas, incluyendo reacciones alérgicas de piel, urticaria.
- Alteración en la función del hígado (puede verse en análisis realizados por su médico), aumento en sangre de la bilirrubina, de algunas enzimas del páncreas.
- Alteración del número de plaquetas.
- Aumento de la frecuencia cardíaca.
- Desmayos.
- Sangrado a nivel del músculo.

Si se observa cualquier otro efecto indeseable no descrito en este prospecto, consulte a su médico.

INFORMACION ADICIONAL

Composición de los comprimidos recubiertos 2,5 mg:

- Ingredientes activos: Rivaroxaban 2,50 mg.
- Ingredientes inactivos: Celulosa Microcristalina; Lactosa monohidrato; Croscarmelosa Sódica; Hidroxipropilmetil celulosa; Sodio Lauril sulfato; Magnesio Estearato; Alcohol polivinílico; Dióxido de titanio; Talco; Polietilenglicol 3000; Óxido de hierro amarillo

PRESENTACIONES

IF-4315 2,5 mg: Envases conteniendo 14, 30, 60, 84, 90 y 100 comprimidos recubiertos.

RECORDATORIO

Este producto ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

MODO DE CONSERVACIÓN

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C**

No utilice IF-4315 después de la fecha de vencimiento que figura en el embalaje.

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

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Viviana Silvia Rivas – Farmacéutica y Bioquímica

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Capital Federal y/o Álvaro Barros 1113 – B1838CMC - Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires

Fecha de última actualización:

INVESTI FARMA S.A.
Lisandro de la Torre 2160 – Capital Federal
Información al consumidor ☎ 4346-9910



RIVAS Viviana Silvia
CUIL 27137357300



D'ANGELO Jorgelina
CUIL 27216990663



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROSPECTO: INFORMACION PARA EL PACIENTE

IF-4315 10
RIVAROXABAN
Comprimidos recubiertos
Vía oral
VENTA BAJO RECETA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de comenzar a tomar este medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO.
- Este medicamento se le ha recetado a usted sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlo.

QUÉ ES IF-4315 Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

IF-4315 está compuesto por rivaroxaban, que pertenece al grupo de medicamentos denominados agentes antitrombóticos, que actúa bloqueando un factor de la coagulación de la sangre (factor Xa) y reduce así la tendencia de la sangre a formar coágulos.

IF-4315 se utiliza para:

- Prevenir la formación de coágulos de sangre en las venas, después de una operación importante en las extremidades inferiores, que puede incluir una operación en la cadera o rodilla. Su médico le ha prescrito este medicamento porque después de una operación, usted tiene un riesgo aumentado de padecer coágulos de sangre.
- Tratar los coágulos de sangre en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda) y en los vasos sanguíneos de los pulmones (embolia pulmonar), y para prevenir que estos coágulos de sangre vuelvan a aparecer en los vasos sanguíneos de las piernas y/o de los pulmones.

ANTES DE USAR IF-4315

No tome IF-4315 si usted:

- Es alérgico al rivaroxaban o a cualquiera de los demás componentes del medicamento.
- Si Ud. está sangrando de forma importante.
- Si Ud. tiene una enfermedad del hígado que ocasiona un riesgo aumentado de hemorragia.
- Si Ud. está embarazada o en periodo de lactancia.

No tome IF-4315 si alguna de las situaciones anteriores es aplicable en su caso. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Tenga especial cuidado con IF-4315 si:

- Si Ud. padece de enfermedad en los riñones moderada o grave.
- Si Ud. tiene un riesgo aumentado de hemorragia o sangrado, lo que podría suceder en situaciones tales como:
 - Trastornos hemorrágicos.
 - Si Ud. tiene presión arterial muy alta, no controlada por tratamiento médico.
 - Si Ud. tiene úlcera activa o úlcera reciente de estómago o duodeno.
 - Si Ud. tiene algún problema en los vasos sanguíneos de la retina (retinopatía).
 - Si Ud. tiene hemorragia intracraneal o intracerebral reciente.
 - Si Ud. tiene problemas con los vasos sanguíneos en el cerebro o en la columna vertebral.
 - Si Ud. tuvo una operación reciente en el cerebro, en la columna vertebral o en los ojos.
 - Si Ud. tiene bronquiectasia (una enfermedad pulmonar en la que sus bronquios se ensanchan y llenan de pus) o hemorragia previa en los pulmones.
- Si Ud. necesita someterse a una operación, es importante que tome IF-4315 antes y después de dicha cirugía, exactamente en los horarios que le indicó su médico.
- Si su operación implica un catéter o una inyección en la columna vertebral (por ejemplo, para anestesia epidural o espinal, o para la reducción del dolor):
 - Es importante tomar IF-4315 antes y después de la inyección o del retiro del catéter, tal como se lo había prescrito el médico.
 - Si tiene adormecimiento o debilidad de las piernas, o problemas en el intestino o la vejiga después de finalizada la anestesia, informe inmediatamente al médico.
- Lactosa: IF-4315 contiene lactosa en su formulación. Si Ud. es intolerante a la galactosa, posee insuficiencia total a la lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no debe tomar este medicamento.

Informe a su médico antes de tomar IF-4315 si alguna de estas circunstancias le afecta. Su médico puede decidir si debe ser tratado con IF-4315 o si debe mantenerse bajo observación más estrecha.

Precauciones durante el embarazo y lactancia

Embarazo y lactancia: Si está embarazada o en periodo de lactancia, no tome IF-4315. Si hay alguna posibilidad de que se quede embarazada, utilice un anticonceptivo fiable mientras toma IF-4315. Si se queda embarazada mientras toma IF-4315, informe inmediatamente a su médico, quien decidirá cómo deberá tratarse

Uso en Pediatría: Se desaconseja su uso en menores de 18 años.

Conducción y uso de máquinas: **IF-4315** puede causar mareos (efecto indeseable frecuente) o desmayos (efecto indeseable poco frecuente). No debe conducir ni utilizar máquinas si está afectado por estos síntomas.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si Ud. está tomando o ha tomado recientemente algún medicamento, incluyendo los de venta libre también. Algunos medicamentos pueden influenciar en el uso de **IF-4315** o viceversa.

Es importante que informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente alguno de los siguientes medicamentos:

- Algún medicamento para una infección por hongos (por ejemplo, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), salvo si sólo se aplican en la piel.
- Comprimidos con ketoconazol (se usan para tratar el síndrome de Cushing, en el que el cuerpo produce un exceso de cortisol).
- Algún medicamento para infecciones bacterianas (por ejemplo, claritromicina, eritromicina).
- Algún medicamento antiviral para el VIH / SIDA (por ejemplo, ritonavir)
- Otros medicamentos para disminuir la coagulación de la sangre (por ejemplo, enoxaparina, clopidogrel o antagonistas de la vitamina K, como la warfarina o el acenocumarol, prasugrel y ticagrelor).
- Antiinflamatorios y medicamentos para aliviar el dolor (por ejemplo, naproxeno o ácido acetilsalicílico).
- Algunos medicamentos para tratar la depresión (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN)).
- Algún medicamento para el tratamiento de la epilepsia (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital).
- Rifampicina, un antibiótico.
- Informe a su médico si Ud. tiene un riesgo aumentado de padecer úlceras de estómago o intestino, ya que le puede indicar un tratamiento antiulceroso preventivo.

CÓMO TOMAR IF-4315

Siga exactamente las instrucciones que le dio su médico o farmacéutico.

La dosis habitual de **IF-4315** es de 1 comprimido de 10 mg por día, por vía oral.

No exceda la dosis recomendada por su médico.

El médico le indicará la duración del tratamiento. Éste no se debe suspender hasta que su médico lo indique.

Debe tomar su medicación a la misma hora cada día.

Tome los comprimidos preferiblemente con agua.

Los comprimidos de IF-4315 10 mg se pueden tomar con o sin alimentos.

Si tiene dificultades para tragar el comprimido entero, hable con su médico acerca de otras formas de tomar IF-4315. El comprimido de IF-4315 se puede triturar y mezclar con agua o alimentos blandos, como el puré de manzana, inmediatamente antes de administrarlo. Si fuera necesario, el médico puede administrarle el comprimido triturado de IF-4315 por sonda nasogástrica.

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

- Tome el primer comprimido 6 a 10 horas después de la cirugía.
- Si se le ha sometido a una cirugía mayor de cadera, deberá tomar normalmente los comprimidos de 10 mg durante 5 semanas.
- Si se le ha sometido a una cirugía mayor de rodilla, deberá tomar normalmente los comprimidos de 10 mg durante 2 semanas.

Cuándo tomar IF-4315

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

- La dosis normal es un comprimido de 10 mg una vez al día.

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

- Después de por lo menos 6 meses de tratamiento de los coágulos de sangre, la dosis recomendada es de un comprimido de 10 mg una vez al día o un comprimido de 20 mg una vez al día.

Si toma más IF-4315 del que debe

Contacte a su médico o acuda al servicio de urgencias más cercano, ya que existe un mayor riesgo de hemorragias.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Si olvidó tomar IF-4315

No tome más de un comprimido en un solo día para compensar una dosis olvidada. Si ha olvidado tomar una dosis, tome el próximo comprimido de 10 mg normalmente.

Si interrumpe el tratamiento con IF-4315

Tome los comprimidos de IF-4315 regularmente y durante el tiempo que le indique su médico. No interrumpa la toma de los comprimidos de IF-4315 sin consultar antes con su médico. Cualquier otra duda acerca de cómo usar este medicamento, consulte a su médico y/o farmacéutico.

POSIBLES EFECTOS INDESEABLES

Como todos los medicamentos, **IF-4315** puede tener efectos indeseables.

Informe a su médico si sufre alguno de los siguientes efectos indeseables.

Como otros medicamentos similares (antitrombóticos), IF-4315 puede causar hemorragias que pueden ser potencialmente mortales. Una hemorragia excesiva puede causar una caída repentina de su presión arterial (shock). En algunos casos estas hemorragias pueden no ser evidentes.

Posibles efectos indeseables que pueden sugerir algún signo de sangrado

En cualquiera de los siguientes casos, consulte en forma inmediata al médico:

- Sangrado prolongado o excesivo
- Debilidad, cansancio, palidez, mareos, cefalea, hinchazón inexplicada, dificultad al respirar, shock sin explicación y angina de pecho (dolor torácico), ya que pueden ser signos de sangrado.

Su médico puede decidir tenerle bajo observación más estrecha o cambiar la forma de ser tratado

Otros efectos indeseables descritos con rivaroxaban son:

- Sangrado en el estómago o intestino.
- Sangrado en la orina o menstrual abundante.
- Sangrado de encías, nariz, ojos (sangre en el blanco del ojo),
- Hematomas, moretones en la piel.
- Sangrado después de una operación.
- Hinchazón en las extremidades, dolor en las extremidades.
- Fiebre
- Reducción del recuento de glóbulos rojos que pueden hacer que su piel se vea pálida y causar debilidad o falta de aliento.
- Dolor de estómago, indigestión, sensación de náuseas o vómitos, estreñimiento, diarrea.

- Alteración en la función de los riñones (puede verse en análisis realizados por su médico).
- Presión arterial baja (los síntomas pueden ser sensación de mareo o desmayo al ponerse de pie).
- Debilidad, cansancio (disminución general de energía y fuerza), dolor de cabeza, mareos.
- Erupción o picazón de la piel.
- Alteración de las enzimas hepáticas en sangre.
- Sangrado de la piel o debajo de la piel.
- Sangre al toser.
- Sangrado en el cerebro o dentro del cráneo.
- Sangrado en una articulación que causa dolor e hinchazón.
- Sensación de malestar
- Sequedad de boca.
- Reacciones alérgicas, incluyendo reacciones alérgicas de piel, urticaria.
- Alteración en la función del hígado (puede verse en análisis realizados por su médico), aumento en sangre de la bilirrubina, de algunas enzimas del páncreas.
- Alteración del número de plaquetas.
- Aumento de la frecuencia cardíaca.
- Desmayos.
- Sangrado a nivel del músculo.

Si se observa cualquier otro efecto indeseable no descrito en este prospecto, consulte a su médico.

INFORMACION ADICIONAL

Composición de los comprimidos recubiertos 10 mg:

- Ingredientes activos: Rivaroxaban 10 mg.
- Ingredientes inactivos: Celulosa Microcristalina; Lactosa monohidrato; Croscarmelosa Sódica; Hidroxipropilmetil celulosa; Sodio Lauril sulfato; Magnesio Estearato; Alcohol polivinílico; Dióxido de titanio; Talco; Polietilenglicol 3000.

PRESENTACIONES

IF-4315 10 mg: Envases conteniendo 14, 30, 60, 84, 90 y 100 comprimidos recubiertos.

RECORDATORIO

Este producto ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

MODO DE CONSERVACIÓN

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C**

No utilice IF-4315 después de la fecha de vencimiento que figura en el embalaje.

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

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Viviana Silvia Rivas – Farmacéutica y Bioquímica

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Capital Federal y/o Álvaro Barros 1113 – B1838CMC - Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires

Fecha de última actualización:

INVESTI FARMA S.A.
Lisandro de la Torre 2160 – Capital Federal
Información al consumidor ☎ 4346-9910



RIVAS Viviana Silvia
CUIL 27137357300



D'ANGELO Jorgelina
CUIL 27216990663



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROSPECTO: INFORMACION PARA EL PACIENTE

IF-4315 15/ IF-4315 20
RIVAROXABAN
Comprimidos recubiertos
Vía oral
VENTA BAJO RECETA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de comenzar a tomar este medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO.
- Este medicamento se le ha recetado a usted sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlo.

QUÉ ES IF-4315 Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

IF-4315 está compuesto por rivaroxaban, que pertenece al grupo de medicamentos denominados agentes antitrombóticos, que actúa bloqueando un factor de la coagulación de la sangre (factor Xa) y reduce así la tendencia de la sangre a formar coágulos.

IF-4315 se utiliza para:

- Prevenir coágulos de sangre en el cerebro (accidente cerebrovascular) y en otros vasos sanguíneos en el cuerpo si usted tiene una forma de ritmo cardíaco irregular llamada fibrilación auricular no valvular.
- Tratar coágulos de sangre en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda) y para prevenir la reaparición de coágulos de sangre en las venas de las piernas y/o en los pulmones (embolismo pulmonar).
- Tratar coágulos de sangre en los vasos sanguíneos de los pulmones (embolismo pulmonar) y para prevenir la reaparición de coágulos de sangre en los vasos sanguíneos de los pulmones y/o las piernas (trombosis venosa profunda).

ANTES DE USAR IF-4315

No tome IF-4315 si usted:

- Es alérgico al rivaroxaban o a cualquiera de los demás componentes del medicamento.
- Si Ud. está sangrando de forma importante.
- Si Ud. tiene una enfermedad del hígado que ocasiona un riesgo aumentado de hemorragia.
- Si Ud. está embarazada o en periodo de lactancia.

No tome IF-4315 si alguna de las situaciones anteriores es aplicable en su caso. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Tenga especial cuidado con IF-4315 si:

- Si Ud. padece de enfermedad en los riñones moderada o grave.
- Si Ud. tiene un riesgo aumentado de hemorragia o sangrado, lo que podría suceder en situaciones tales como:
 - Trastornos hemorrágicos.
 - Si Ud. tiene presión arterial muy alta, no controlada por tratamiento médico.
 - Si Ud. tiene úlcera activa o úlcera reciente de estómago o duodeno.
 - Si Ud. tiene algún problema en los vasos sanguíneos de la retina (retinopatía).
 - Si Ud. tiene hemorragia intracraneal o intracerebral reciente.
 - Si Ud. tiene problemas con los vasos sanguíneos en el cerebro o en la columna vertebral.
 - Si Ud. tuvo una operación reciente en el cerebro, en la columna vertebral o en los ojos.
 - Si Ud. tiene bronquiectasia (una enfermedad pulmonar en la que sus bronquios se ensanchan y llenan de pus) o hemorragia previa en los pulmones.
- Si Ud. necesita someterse a una operación, es importante que tome IF-4315 antes y después de dicha cirugía, exactamente en los horarios que le indicó su médico.
- Si su operación implica un catéter o una inyección en la columna vertebral (por ejemplo, para anestesia epidural o espinal, o para la reducción del dolor):
 - Es importante tomar IF-4315 antes y después de la inyección o del retiro del catéter, tal como se lo había prescrito el médico.
 - Si tiene adormecimiento o debilidad de las piernas, o problemas en el intestino o la vejiga después de finalizada la anestesia, informe inmediatamente al médico.
- Si Ud. tiene una válvula protésica en el corazón.

- Lactosa: IF-4315 contiene lactosa en su formulación. Si Ud. es intolerante a la galactosa, posee insuficiencia total a la lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no debe tomar este medicamento.

Informe a su médico antes de tomar IF-4315 si alguna de estas circunstancias le afecta. Su médico puede decidir si debe ser tratado con IF-4315 o si debe mantenerse bajo observación más estrecha.

Precauciones durante el embarazo y lactancia

Embarazo y lactancia: Si está embarazada o en periodo de lactancia, no tome IF-4315. Si hay alguna posibilidad de que se quede embarazada, utilice un anticonceptivo fiable mientras toma IF-4315. Si se queda embarazada mientras toma IF-4315, informe inmediatamente a su médico,

quien decidirá cómo deberá tratarse

Uso en Pediatría: Se desaconseja su uso en menores de 18 años.

Conducción y uso de máquinas: **IF-4315** puede causar mareos (efecto indeseable frecuente) o desmayos (efecto indeseable poco frecuente). No debe conducir ni utilizar máquinas si está afectado por estos síntomas.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si Ud. está tomando o ha tomado recientemente algún medicamento, incluyendo los de venta libre también. Algunos medicamentos pueden influenciar en el uso de **IF-4315** o viceversa.

Es importante que informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente alguno de los siguientes medicamentos:

- Algún medicamento para una infección por hongos (por ejemplo, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), salvo si sólo se aplican en la piel.
- Comprimidos con ketoconazol (se usan para tratar el síndrome de Cushing, en el que el cuerpo produce un exceso de cortisol).
- Algún medicamento para infecciones bacterianas (por ejemplo, claritromicina, eritromicina).
- Algún medicamento antiviral para el VIH / SIDA (por ejemplo, ritonavir)
- Otros medicamentos para disminuir la coagulación de la sangre (por ejemplo, enoxaparina, clopidogrel o antagonistas de la vitamina K, como la warfarina o el acenocumarol, prasugrel y ticagrelor).
- Antiinflamatorios y medicamentos para aliviar el dolor (por ejemplo, naproxeno o ácido acetilsalicílico).
- Algunos medicamentos para tratar la depresión (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN)).
- Algún medicamento para el tratamiento de la epilepsia (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital).
- Rifampicina, un antibiótico.
- Informe a su médico si Ud. tiene un riesgo aumentado de padecer úlceras de estómago o intestino, ya que le puede indicar un tratamiento antiulceroso preventivo.

CÓMO TOMAR IF-4315

Siga exactamente las instrucciones que le dio su médico o farmacéutico.

El médico le indicará la duración del tratamiento. Éste no se debe suspender hasta que su médico lo indique.

Debe tomar su medicación a la misma hora cada día.

Tome los comprimidos preferiblemente con agua con los alimentos.

Si tiene dificultades para tragar el comprimido entero, hable con su médico acerca de otras formas de tomar IF-4315. El comprimido de IF-4315 se puede triturar y mezclar con agua o alimentos blandos, como el puré de manzana, inmediatamente antes de administrarlo. Si fuera necesario, el médico puede administrarle el comprimido triturado de IF-4315 por sonda nasogástrica.

- Para prevenir coágulos de sangre en el cerebro (accidente cerebrovascular) y en otros vasos sanguíneos en el cuerpo:
 - La dosis habitual es de un comprimido de 20 mg una vez al día.
 - La dosis puede reducirse a un comprimido de 15 mg una vez al día, si sus riñones no funcionan adecuadamente.
 - Si necesita que le realice un procedimiento para tratar los vasos sanguíneos bloqueados en su corazón (llamado intervención coronaria percutánea – ICP con una inserción de un stent), existe evidencia limitada de reducir la dosis a un comprimido de rivaroxaban 15 mg una vez al día (o a un comprimido de IF-4315 10 mg una vez al día en caso de que sus riñones no funcionen adecuadamente), además de un medicamento antiagregante como clopidogrel.
- Para tratar coágulos de sangre en las venas de los miembros inferiores y en las venas de los pulmones, y para prevenir la reaparición de coágulos de sangre:
 - La dosis habitual es de un comprimido de 15 mg dos veces al día, durante las 3 primeras semanas. Para el tratamiento después de 3 semanas, la dosis normal es de un comprimido de 20 mg una vez al día.
 - Después de por lo menos 6 meses de tratamiento de los coágulos de sangre, su médico tal vez decida continuar el tratamiento con un comprimido de 10 mg una vez al día, o un comprimido de 20 mg una vez al día.
 - Si padece problemas en los riñones y toma un comprimido de IF-4315 20 mg, una vez al día, su médico podría decidir reducirle la dosis del tratamiento a un comprimido de IF-4315 15 mg una vez al día pasadas 3 semanas, si el riesgo de sangrado es superior al riesgo de tener otro coágulo de sangre.

Cuándo tomar IF-4315

Tome los comprimidos todos los días hasta que su médico le diga que no siga tomando.

Intente tomar los comprimidos a la misma hora del día, para ayudarlo a recordarlo.

Su médico decidirá durante cuánto tiempo debe continuar el tratamiento.

- Para prevenir coágulos en el cerebro (accidente cerebrovascular o derrame cerebral) y en otros vasos sanguíneos en el cuerpo: Si su ritmo cardíaco necesita ser restaurado por medio de un procedimiento llamado cardioversión, tome IF-4315 cuando su doctor se lo indique.

Si toma más IF-4315 del que debe

Contacte a su médico o acuda al servicio de urgencias más cercano, ya que existe un mayor riesgo de hemorragias.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Si olvidó tomar IF-4315

– Si está tomando un comprimido de 20 mg o un comprimido de 15 mg al día, y ha olvidado una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. No tome más de un comprimido en un solo día para compensar una dosis olvidada. Tome el próximo comprimido el día siguiente y luego siga tomando un comprimido una vez al día.

– Si está tomando un comprimido de 15 mg dos veces al día y ha olvidado una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. No tome más de dos comprimidos de 15 mg en un solo día. Si ha olvidado tomar una dosis, puede tomar dos comprimidos de 15 mg al mismo tiempo, para tomar un total de dos comprimidos (30 mg) en un día. El día siguiente debe seguir tomando un comprimido de 15 mg dos veces al día.

Si interrumpe el tratamiento con IF-4315

Tome los comprimidos de IF-4315 regularmente y durante el tiempo que le indique su médico. No interrumpa la toma de los comprimidos de IF-4315 sin consultar antes con su médico. Cualquier otra duda acerca de cómo usar este medicamento, consulte a su médico y/o farmacéutico.

POSIBLES EFECTOS INDESEABLES

Como todos los medicamentos, **IF-4315** puede tener efectos indeseables.

Informe a su médico si sufre alguno de los siguientes efectos indeseables.

Como otros medicamentos similares (antitrombóticos), IF-4315 puede causar hemorragias que

pueden ser potencialmente mortales. Una hemorragia excesiva puede causar una caída repentina de su presión arterial (shock). En algunos casos estas hemorragias pueden no ser evidentes.

Posibles efectos indeseables que pueden sugerir algún signo de sangrado

En cualquiera de los siguientes casos, consulte en forma inmediata al médico:

- Sangrado prolongado o excesivo
- Debilidad, cansancio, palidez, mareos, cefalea, hinchazón inexplicada, dificultad al respirar, shock sin explicación y angina de pecho (dolor torácico), ya que pueden ser signos de sangrado.

Su médico puede decidir tenerle bajo observación más estrecha o cambiar la forma de ser tratado

Otros efectos indeseables descritos con rivaroxaban son:

- Sangrado en el estómago o intestino.
- Sangrado en la orina o menstrual abundante.
- Sangrado de encías, nariz, ojos (sangre en el blanco del ojo),
- Hematomas, moretones en la piel.
- Sangrado después de una operación.
- Hinchazón en las extremidades, dolor en las extremidades.
- Fiebre
- Reducción del recuento de glóbulos rojos que pueden hacer que su piel se vea pálida y causar debilidad o falta de aliento.
- Dolor de estómago, indigestión, sensación de náuseas o vómitos, estreñimiento, diarrea.
- Alteración en la función de los riñones (puede verse en análisis realizados por su médico).
- Presión arterial baja (los síntomas pueden ser sensación de mareo o desmayo al ponerse de pie).
- Debilidad, cansancio (disminución general de energía y fuerza), dolor de cabeza, mareos.
- Erupción o picazón de la piel.
- Alteración de las enzimas hepáticas en sangre.
- Sangrado de la piel o debajo de la piel.
- Sangre al toser.
- Sangrado en el cerebro o dentro del cráneo.
- Sangrado en una articulación que causa dolor e hinchazón.
- Sensación de malestar
- Sequedad de boca.
- Reacciones alérgicas, incluyendo reacciones alérgicas de piel, urticaria.

- Alteración en la función del hígado (puede verse en análisis realizados por su médico), aumento en sangre de la bilirrubina, de algunas enzimas del páncreas.
- Alteración del número de plaquetas.
- Aumento de la frecuencia cardíaca.
- Desmayos.
- Sangrado a nivel del músculo.

Si se observa cualquier otro efecto indeseable no descrito en este prospecto, consulte a su médico.

INFORMACION ADICIONAL

Composición de los comprimidos recubiertos (15 mg):

- Ingredientes activos: Rivaroxaban 15 mg.
- Ingredientes inactivos: Celulosa Microcristalina; Lactosa monohidrato; Croscarmelosa Sódica; Hidroxipropilmetil celulosa; Sodio Lauril sulfato; Magnesio Estearato; Alcohol polivinílico; Dióxido de titanio; Talco; Polietilenglicol 3000, Óxido de hierro rojo.

Composición de los comprimidos recubiertos (20 mg):

- Ingredientes activos: Rivaroxaban 20 mg.
- Ingredientes inactivos: Celulosa Microcristalina; Lactosa monohidrato; Croscarmelosa Sódica; Hidroxipropilmetil celulosa; Sodio Lauril sulfato; Magnesio Estearato; Alcohol polivinílico; Dióxido de titanio; Talco; Polietilenglicol 3000, Óxido de hierro amarillo.

PRESENTACIONES

IF-4315 15 mg: Envases conteniendo 14 y 30 comprimidos recubiertos.

IF-4315 20 mg: Envases conteniendo 14 y 30 comprimidos recubiertos.

RECORDATORIO

Este producto ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

MODO DE CONSERVACIÓN

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C**

No utilice IF-4315 después de la fecha de vencimiento que figura en el embalaje.

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

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Viviana Silvia Rivas – Farmacéutica y Bioquímica

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Capital Federal y/o Álvaro Barros 1113 – B1838CMC - Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires

Fecha de última actualización:

INVESTI FARMA S.A.
Lisandro de la Torre 2160 – Capital Federal
Información al consumidor ☎ 4346-9910



RIVAS Viviana Silvia
CUIL 27137357300



D'ANGELO Jorgelina
CUIL 27216990663



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

IF-4315 2,5
RIVAROXABAN 2,5 MG
Comprimidos recubiertos
Vía oral
VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada comprimido de IF-4315 2,5 mg contiene: Rivaroxaban 2,50 mg. Excipientes: Cel. Microcristalina 49,50 mg; Lactosa monohidrato 40,10 mg; Croscarmelosa Sódica 3,00 mg; Hidroxipropilmetil celulosa 3,50 mg; Sodio Lauril sulfato 0,40 mg; Magnesio Estearato 1,00 mg; Alcohol polivinílico 1,98 mg; Dióxido de titanio 1,24 mg; Talco 0,73 mg; Polietilenglicol 3000 1,00 mg; Óxido de hierro amarillo 0,05 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antitrombótico, inhibidor directo del factor Xa de la coagulación.

Código ATC: B01AF01

INDICACIONES

IF-4315 está indicado para la prevención de acontecimiento aterotrombóticos en pacientes adultos, tras un síndrome coronario agudo con biomarcadores cardíacos elevados, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) solo o con AAS más clopidogrel o ticlopidina.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Rivaroxaban es un inhibidor altamente selectivo del factor directo Xa, biodisponible a nivel oral. La activación del factor X al factor Xa (FXa) mediante la vía intrínseca y extrínseca, juega una función importante en la cascada de coagulación de sangre. El FXa convierte la protrombina directamente a trombina a través del complejo de la Protrombinasa y en última instancia, esta reacción deriva en la formación de coágulos de fibrina y la activación de plaquetas por la trombina. Una molécula del FXa es capaz de generar más de 1.000 moléculas de trombina, debido a la naturaleza amplificadora de la cascada de coagulación. Además, la tasa de reacción del FXa unido a la protrombinasa, aumenta 300.000 veces en comparación la del FXa libre, y causa una explosión generadora de trombina. Los inhibidores selectivos del FXa pueden eliminar la explosión amplificada generadora de trombina. Como consecuencia, varias pruebas de coagulación específicas y globales se ven afectadas por el rivaroxaban. En seres humanos, se observó

inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa. Rivaroxaban no inhibe la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos sobre las plaquetas.

Rivaroxaban afecta el tiempo de protrombina (TP) de una manera dependiente de la dosis.

El tiempo parcial de tromboplastina activado (activated partial thromboplastin time, aPTT) y el HepTest también se prolongaron de manera dependiente de la dosis; sin embargo, no se los recomienda para evaluar el efecto farmacodinámico de rivaroxaban. La actividad contra el factor Xa también se ve afectada por rivaroxaban. No es necesario controlar los parámetros de coagulación durante el tratamiento clínico de rutina con rivaroxaban.

Farmacocinética:

Absorción:

Rivaroxaban se absorbe rápidamente por vía oral y la C_{max} se observa alrededor de las 2-4 horas. La absorción oral es casi completa, con una biodisponibilidad de alrededor del 80-100%, para las dosis de 2,5 y 10 mg, independientemente de las condiciones de ayuno/alimento. La ingesta de alimentos no afecta el ABC ni la C_{max} de rivaroxaban a la dosis de 10 mg. Los comprimidos de 2,5 y 10 mg de rivaroxaban se pueden ingerir con o sin alimentos.

La variabilidad farmacocinética de rivaroxaban entre sujetos, es moderada, con una variabilidad de entre 30-40%.

La absorción de rivaroxaban 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_{max} en comparación con el comprimido, cuando se libera rivaroxaban granulado en el intestino delgado proximal. La exposición disminuye adicionalmente si se libera el medicamento en la porción distal del intestino delgado o en el colon ascendente. Se debe evitar la administración de rivaroxaban en la porción distal al estómago, ya que puede disminuir la absorción y la exposición del mismo. La biodisponibilidad (ABC y C_{max}) de 20 mg de rivaroxaban, administrados por vía oral como comprimido triturado y mezclado en puré de manzana o suspendido en agua y administrado por sonda nasogástrica y seguido de una comida líquida, fue comparable a la del comprimido entero.

Distribución:

La unión a proteínas de rivaroxaban es de alrededor del 92 al 95%, siendo la albúmina sérica el componente de unión principal.

Metabolismo y eliminación:

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

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

Rivaroxaban, en forma inalterada, es el compuesto más abundante en el plasma humano sin presencia de metabolitos mayores o metabolitos activos circulantes. Con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 10 l/h, rivaroxaban puede clasificarse como una sustancia de bajo aclaramiento. La eliminación de rivaroxaban del plasma ocurrió con vidas medias terminales de entre 5 a 9 horas en individuos jóvenes y de 11 a 13 horas en personas de edad avanzada.

Poblaciones especiales:

Sexo

No se describieron diferencias clínicamente relevantes en las propiedades farmacocinéticas ni farmacodinámicas entre hombres y mujeres.

Pacientes de edad avanzada

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

Niños y adolescentes

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

Peso corporal

Las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban no fueron afectadas por los valores extremos de peso corporal (< 50 kg o > 120 kg). No es necesario un ajuste de la dosis.

Origen étnico

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

Disfunción hepática

Rivaroxaban está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con la coagulopatía que conlleva un riesgo de hemorragia clínicamente relevante.

Se observaron cambios farmacocinéticos menores de rivaroxaban en pacientes con insuficiencia hepática de grado leve (clasificación Child Pugh A), como ser un incremento de 1,2 veces el ABC, lo que es casi comparable con el grupo control de voluntarios sanos.

En los pacientes con insuficiencia de grado moderado (clasificación Child Pugh B), el ABC media de rivaroxaban aumenta significativamente en 2,3 veces, en comparación con los voluntarios sanos. El ABC parcial aumentó 2,6 veces. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

La inhibición de la actividad del factor Xa se incrementó en un factor de 2,6 en los pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con los voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP se incrementó en un factor de 2,1. La prueba de coagulación global TP evalúa la vía extrínseca, que consiste en los factores de coagulación VII, X, V, II y I que se sintetizan en el hígado. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada fueron más sensibles a rivaroxaban, lo que produjo una relación farmacocinética / farmacodinámica más pronunciada entre la concentración y el TP.

No existen datos disponibles sobre pacientes clasificados como Child Pugh C.

Disfunción renal

Se observó un incremento de la concentración plasmática en relación al grado de insuficiencia renal.

En las personas con insuficiencia renal leve (Clearance de creatinina de 80 a 50 ml/min), moderada (Clearance de creatinina < 50 a ml/min) o grave (clearance de creatinina < 30 – 15 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban (ABC), estuvieron aumentadas 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos.

Los aumentos correspondientes de los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados.

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

No hay datos de pacientes con clearance de creatinina < 15 ml /min.

No se recomienda el uso en pacientes con depuración de creatinina < 15 ml/min. Rivaroxaban se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave y depuración de creatinina de 15 – 30 ml/min.

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

Farmacología de seguridad

La función cardiovascular, respiratoria y del sistema nervioso central no se vieron afectadas. No se observó un potencial pro-arritmogénico. No se observaron efectos, clínicamente relevantes, en relación con la motilidad gastrointestinal, la función hepática, la función renal y los niveles de glucosa en sangre.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos

La dosis recomendada de IF-4315 es de un comprimido de 2,5 mg, dos veces por día.

- Síndrome Coronario Agudo (SCA):

Los pacientes que toman IF-4315 2,5 mg dos veces al día, deben tomar también una dosis diaria de 75 - 100 mg de AAS, o una dosis diaria de 75 - 100 mg de AAS más una dosis diaria de 75 mg de clopidogrel o una dosis diaria estándar de ticlopidina.

Se recomienda administrar el tratamiento al menos 24 meses.

Luego de haber padecido un SCA, los pacientes continúan con un alto riesgo de eventos cardiovasculares, por lo que podrían beneficiarse del tratamiento prolongado.

El tratamiento con IF-4315 2,5 mg, se debe iniciar lo antes posible tras la estabilización del acontecimiento de SCA (incluyendo los procedimientos de revascularización), a partir de las 24 horas siguientes a la admisión en el hospital y cuando se interrumpiría normalmente la terapia anticoagulante por vía parenteral.

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos de IF-4315 2,5 mg se pueden tomar con o sin los alimentos.

Es posible triturar los comprimidos y mezclarlos con agua o con alimentos blandos (como puré de manzana), en aquellos pacientes con dificultad al tragar.

El comprimido triturado de IF-4315 2,5 mg se puede administrar por sonda nasogástrica. 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.

Olvido de dosis

En caso de olvido en la toma de una dosis, el paciente debe continuar con la dosis siguiente a la hora programada. La dosis no se debe duplicar para compensar una dosis olvidada.

Información adicional

Pacientes con disfunción hepática

Rivaroxaban está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía llevando a un riesgo de hemorragia clínicamente relevante.

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con otras enfermedades hepáticas.

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 los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C).

Pacientes con disfunción renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis si rivaroxaban se administra a pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina \leq 80-50 ml/min) o moderada (clearance de creatinina $<$ 50-30 ml/min).

Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina $<$ 30-15 ml/min), indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban están aumentadas significativamente en esta población. Por lo tanto, rivaroxaban debe emplearse con precaución en estos pacientes.

No se recomienda el uso de rivaroxaban en pacientes con un clearance de creatinina $<$ 15 ml/min.

Cambio de antagonistas de la vitamina K a rivaroxaban

Cuando los pacientes cambien de antagonistas de la vitamina K a rivaroxaban, los valores del RIN podrían estar falsamente elevados después de tomar rivaroxaban. El RIN no es válido para medir la actividad anticoagulante de rivaroxaban.

Cambio de rivaroxaban a antagonistas de la vitamina K

Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de rivaroxaban a antagonistas de la vitamina K. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Se debe observar que rivaroxaban puede contribuir a una elevación del RIN. En los pacientes que cambian de rivaroxaban a antagonistas de vitamina K se deben administrar, en forma simultánea, hasta que el RIN sea \geq 2.0. Durante los dos primeros días del periodo de cambio, deben emplearse dosis estándar de antagonistas de vitamina K, seguidas por dosis de antagonistas de vitamina K controladas por los valores del RIN.

Mientras que los pacientes están con rivaroxaban y antagonistas de la vitamina K, el RIN no se debe determinar antes de 24 horas después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de rivaroxaban. Después de discontinuar rivaroxaban, la determinación del RIN puede hacerse de manera fiable 24 horas después de la última dosis.

Cambio de anticoagulantes parenterales a rivaroxaban

Para los pacientes que reciben actualmente un anticoagulante por vía parenteral, se debe comenzar el tratamiento con rivaroxaban de 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (por ejemplo, heparina de bajo peso molecular) o en el momento de la interrupción de un fármaco administrado continuamente por vía parenteral (por ejemplo, heparina no fraccionada por vía intravenosa).

Cambio de rivaroxaban a anticoagulantes parenterales

Se debe suspender el tratamiento con rivaroxaban y administrar la primera dosis de anticoagulante por vía parenteral, cuando hubiera correspondido la dosis siguiente de rivaroxaban.

CONTRAINDICACIONES

IF-4315 está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a rivaroxaban o a cualquier excipiente de la formulación. Pacientes con hemorragia activa, clínicamente significativa (p. ej., hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal). Pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía, llevando a un riesgo de hemorragia clínicamente relevante. Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante, por ejemplo, heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc), derivados de la heparina (fondaparinux, etc), anticoagulantes orales (warfarina, apixabán, dabigatran, etc), excepto bajo las circunstancias de cambio de tratamiento a o desde rivaroxaban, 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 rivaroxaban en mujeres embarazadas. Los datos en animales demuestran que rivaroxaban atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, el uso de IF-4315 está contraindicado durante el embarazo.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxaban en madres lactantes. Los datos en animales indican que rivaroxaban se secreta por la leche materna. Por lo tanto, IF-4315 sólo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

Medicación concomitante

Se ha estudiado la eficacia y seguridad de rivaroxaban en combinación con los antiagregantes ácido acetilsalicílico (AAS) solo y AAS más clopidogrel/ticlopidina. No se ha estudiado el tratamiento en combinación con otros medicamentos antiagregantes, como por ejemplo, prasugrel o ticagrelor, por lo que no se recomienda este tipo de combinaciones.

Rivaroxaban no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del HIV (por ejemplo, ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de CYP3A4 y P-gp. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2,6 veces), lo cual puede ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia. Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A4, tiene menos efecto sobre la exposición a rivaroxaban y puede coadministrarse.

Insuficiencia renal

IF-4315 se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina < 50-30 ml/min) que reciben otra medicación que ocasiona concentraciones plasmáticas aumentadas de rivaroxaban.

En pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban pueden aumentar significativamente (en promedio 1,6 veces) lo que conllevaría a ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia. Debido a la enfermedad subyacente, aumenta el riesgo tanto de hemorragia como de trombosis en estos pacientes.

IF-4315 debería usarse con precaución en pacientes con un clearance de creatinina de 15 a 29 ml/min.

No se recomienda el uso en pacientes con un clearance de creatinina < 15 ml/min.

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 HIV, se han de monitorizar cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento.

Pacientes con antecedente de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio (AIT)

IF-4315 2,5 mg dos veces al día, se debe evitar en el tratamiento de pacientes con SCA que tengan antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT. Los datos limitados en este tipo de población, indican que es posible que estos pacientes no se beneficien con el tratamiento.

Riesgo de hemorragia

Rivaroxaban, al igual que otros agentes 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

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.

Luego de padecer un SCA, los pacientes en tratamiento con IF-4315 y ASS o IF-4315 y AAS más clopidogrel/ticlopidina solamente, deberían recibir tratamiento crónico concomitante con AINEs si el beneficio compensa el riesgo de la hemorragia.

Cualquier disminución inexplicado de la hemoglobina o de la presión arterial, implica la búsqueda de la localización de la hemorragia.

Se estudió la seguridad y eficacia de rivaroxaban en combinación con agentes antiplaquetarios como la aspirina y clopidogrel/ticlopidina. No se estudió la combinación con otros agentes antiplaquetarios, como por ejemplo, prasugrel o ticagrelor, por lo tanto no se recomienda esta combinación.

Anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o punción lumbar

Cuando se aplica anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o se realiza una punción lumbar en los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas, tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o medular, que puede causar parálisis a largo plazo. El riesgo de estos incidentes aumenta más incluso, por el uso de catéteres epidurales permanentes o por el uso concomitante de fármacos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o lumbar traumática o repetida.

Se debe vigilar con frecuencia en los pacientes la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, adormecimiento o debilidad de las extremidades inferiores, o disfunción

intestinal o vesical). Si se observan deficiencias neurológicas, son necesarios el diagnóstico y tratamiento urgentes. El médico deberá tener en cuenta el posible beneficio frente al riesgo de intervención neuroaxial en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir anticoagulantes para trombotoprolaxis. No hay experiencia clínica con el uso de rivaroxaban 2,5 mg administrado con el AAS solo o con AAS más clopidogrel o ticlopidina en estas situaciones.

Para reducir el riesgo potencial de hemorragia relacionado con el uso concomitante de rivaroxaban y anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o punción espinal, se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxaban. La colocación o extracción de un catéter epidural o punción lumbar, se realiza mejor cuando se estima que el efecto coagulante de rivaroxaban es bajo. Sin embargo, se desconoce el momento exacto en que se alcanza un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente.

Se debe evaluar el uso concomitante de inhibidores de la agregación plaquetaria e interrumpir dichos medicamentos según corresponda.

Cirugías y otros procedimientos invasivos

Si es necesario realizar un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, se debería interrumpir la administración de IF-4315 2,5 mg, por lo menos 12 horas antes de la intervención, siempre y cuando sea posible, y basándose en el criterio clínico del médico. Si un paciente va a ser sometido a cirugía electiva y no se desea el efecto antiplaquetario, se deberá interrumpir la administración de inhibidores de la agregación plaquetaria según las instrucciones de la información de prescripción del fabricante.

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

Se debe reiniciar el tratamiento con IF-4315 tan pronto como sea posible después del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la situación clínica y que se haya establecido una hemostasia adecuada.

Durante el tratamiento con anticoagulantes, la inyección intramuscular puede causar hematomas, por lo que debe ser evitada.

Mujeres en edad fértil

Rivaroxaban deberá utilizarse en mujeres en edad fértil, solo con medidas anticonceptivas efectivas.

Prolongación del QTc

No se observó un efecto de prolongación del QTc con rivaroxaban.

Información acerca de los excipientes

IF-4315 contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas

Se han informado eventos de síncope y mareos que pueden afectar la capacidad de un individuo para conducir y usar maquinaria. Los pacientes que experimentan estas reacciones adversas no deben conducir vehículos ni usar maquinaria.

Embarazo:

Debido al riesgo intrínseco de hemorragia y a la evidencia de que rivaroxaban atraviesa la placenta, IF-4315 está contraindicado en el embarazo.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxaban en mujeres embarazadas. En ratas y conejos, rivaroxaban 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. No se ha identificado ningún potencial teratógico primario.

Lactancia:

IF-4315 sólo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna. No se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxaban en madres lactantes.

En ratas, rivaroxaban se secreta por la leche materna.

Uso pediátrico:

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

Interacciones medicamentosas:

Interacciones farmacocinéticas

Rivaroxaban 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 el que intervienen los sistemas transportadores de P-glicoproteína (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (Bcrp).

Inhibición del CYP

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

Inducción del CYP

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

Efectos sobre el rivaroxaban

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

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

La administración concomitante de rivaroxaban con ritonavir, un inhibidor de la proteasa del VIH (600 mg dos veces al día), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la P-gp, produjo un aumento de 2,5 veces del ABC medio del rivaroxaban y un aumento de 1,6 veces de la C_{max} media del rivaroxaban, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos. Por lo tanto, rivaroxaban no está recomendado en los pacientes que reciben tratamiento concomitante, por vía sistémica con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH.

Claritromicina (500 mg dos veces al día), considerado como inhibidor potente del CYP 3A4 e inhibidor moderado de la P-gp, ocasionó un aumento 1,5 veces del ABC media de rivaroxaban y un aumento 1,4 veces de la C_{max} . Este aumento, próximo a la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la C_{max} , se considera no relevante clínicamente.

Eritromicina (500 mg cada 8 horas), inhibidor moderado del CYP 3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces del ABC y la C_{max} medios del rivaroxaban. Este aumento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la C_{max} , y se considera clínicamente no relevante. En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg, tres veces al día) produjo un aumento de 1,8 veces en el ABC media de rivaroxaban y un aumento de 1,6 veces en la C_{max} , en comparación con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2 veces en el ABC media de rivaroxaban y un aumento de 1,6 veces en la C_{max} , en comparación con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante.

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

La administración concomitante de rivaroxaban con rifampicina, un potente inductor del CYP 3A4 y de la P-gp, produjo una disminución aproximada del 50% del ABC media del

rivaroxaban, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de rivaroxaban con otros inductores potentes del CYP 3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hipérico) también puede causar una disminución de la concentración plasmática del rivaroxaban.

Se consideró que la disminución en las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban fue clínicamente no relevante en pacientes tratados con 10 mg de rivaroxaban una vez al día para la prevención del TEV, después de cirugías ortopédicas mayores en las extremidades inferiores.

Se deben usar con precaución los inductores potentes del CYP 3A4 en pacientes tratados con 2,5 mg de rivaroxaban dos veces al día.

Interacciones farmacodinámicas

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con rivaroxaban (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 rivaroxaban.

Clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguido de 75 mg, dosis de mantenimiento), no mostró ninguna interacción farmacocinética (con rivaroxaban 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.

No se ha observado ninguna prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de rivaroxaban (15 mg) y 500 mg de naproxeno. No obstante, puede haber personas con una respuesta farmacodinámica más pronunciada.

El cambio de los pacientes de warfarina (RIN 2.0 a 3.0) a rivaroxaban (20 mg) o de rivaroxaban (20 mg) a warfarina (RIN 2.0 a 3.0), aumentó el tiempo de protrombina/RIN (Neoplastin® Plus) más que aditivamente (pueden observarse valores individuales de RIN de hasta 12), mientras que fueron aditivos los efectos sobre TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena.

Si se desea analizar los efectos farmacodinámicos de rivaroxaban 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 rivaroxaban.

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

No se observó interacción farmacocinética entre la warfarina y rivaroxaban.

Interacciones con parámetros de laboratorio

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

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas de rivaroxaban se listan a continuación y se las clasifica por órganos y sistemas, y por intervalos 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 $< 1/1,000$).

Órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia.	Trombocitosis, trombocitopenia.	
Trastornos cardíacos		Taquicardia.	
Trastornos oculares	Hemorragia ocular, hemorragia conjuntival.		
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal, hemorragia rectal, dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, náuseas, constipación, diarrea, vómitos.	Sequedad bucal.	
Trastornos generales	Fiebre, edema periférico, fatiga, astenia.	Sensación de malestar.	Edema localizado.

Trastornos hepatobiliares		Disfunción hepática.	Ictericia, colestasis, hepatitis.
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema, edema alérgico.	
Complicaciones tras procedimientos terapéuticos	Hemorragia después de una intervención (anemia postoperatoria, hemorragia de la herida), contusión.	Secreción por la herida.	Pseudoaneurisma vascular.
Estudios complementarios en sangre	Aumento de las transaminasas.	Aumento de: Bilirrubina, fosfatasa alcalina, LDH, lipasa, amilasa, GGT.	Aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento de la ALT).
Trastornos musculoesqueléticos	Dolor en las extremidades.	Hemartrosis.	Hemorragia muscular.
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea.	Hemorragia cerebral e intracraneal, síncope.	
Trastornos urinarios	Hemorragia del tracto urogenital (hematuria, menorragia), insuficiencia renal (incremento de la creatininemia, incremento de la uremia).		
Trastornos del tracto respiratorio	Epistaxis, hemoptisis.		
Trastornos de la piel	Prurito, exantema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea.	Urticaria.	
Trastornos vasculares	Hipotensión, hematoma.		

Sobredosificación:

Se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 600 mg, sin complicaciones hemorrágicas ni otros eventos adversos. Debido a la absorción limitada, es de esperar un efecto techo sin incremento adicional en la exposición plasmática promedio a dosis de 50 mg o superiores. No hay disponible ningún antídoto específico que antagonice el efecto farmacodinámico de rivaroxaban. Puede considerarse el uso de carbón activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por IF-4315. Debido a la elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que el rivaroxaban sea dializable.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Manejo de hemorragias

Si se presentara una complicación hemorrágica en un paciente que recibe rivaroxaban, la próxima administración debe retrasarse o el tratamiento debe suspenderse, según sea necesario. Rivaroxaban tiene una vida media de aproximadamente 5 a 13 horas. El manejo 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 de reversión procoagulante específico, como concentrado de complejo de protrombina (PCC), 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 medicamentos en las personas que reciben rivaroxaban. No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante del rivaroxaban. Hay experiencia limitada con el ácido tranexámico y no hay experiencia con el ácido aminocaproico y la aprotinina en las personas que reciben rivaroxaban. No hay ni justificación científica para el beneficio, ni experiencia con el hemostático sistémico desmopresina, en personas que reciben rivaroxaban.



PRESENTACIONES

IF-4315 2,5 mg: Envases conteniendo 14, 30, 60, 84, 90 y 100 comprimidos recubiertos.

Fecha de última revisión:

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C**

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Viviana Silvia Rivas – Farmacéutica y Bioquímica

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Capital Federal y/o Álvaro Barros 1113 – B1838CMC - Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires

INVESTI FARMA S.A.

Lisandro de la Torre 2160 – Capital Federal

Información al consumidor ☎ 4346-9910



RIVAS Viviana Silvia
CUIL 27137357300



D'ANGELO Jorgelina
CUIL 27216990663



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

IF-4315 15 / IF-4315 20
RIVAROXABAN
Comprimidos recubiertos
Vía oral
VENTA BAJO RECETA

FÓRMULAS

IF-4315 15

Cada comprimido de IF-4315 15 mg contiene: Rivaroxaban 15,00 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 47,00 mg; Lactosa monohidrato 29,50 mg; Croscarmelosa Sódica 3,00 mg; Hidroxipropilmetil celulosa 3,50 mg; Sodio Lauril sulfato 1,00 mg; Magnesio Estearato 1,00 mg; Alcohol polivinílico 1,96 mg; Dióxido de titanio 1,23 mg; Talco 0,72 mg; Polietilenglicol 3000 0,99 mg; Óxido de hierro rojo 0,10 mg.

IF-4315 20

Cada comprimido de IF-4315 20 mg contiene: Rivaroxaban 20,00 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 44,50 mg; Lactosa monohidrato 27,00 mg; Croscarmelosa Sódica 3,00 mg; Hidroxipropilmetil celulosa 3,50 mg; Sodio Lauril sulfato 1,00 mg; Magnesio Estearato 1,00 mg; Alcohol polivinílico 1,84 mg; Dióxido de titanio 1,15 mg; Talco 0,6808 mg; Polietilenglicol 3000 0,9292 mg; Óxido de hierro amarillo 0,40 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antitrombótico, inhibidor directo del factor Xa de la coagulación.

Código ATC: B01AF01

INDICACIONES

IF-4315 está indicado para la prevención de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular.

IF-4315 está indicado para el tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda (TVP) y de la Embolia Pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP recurrentes.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Rivaroxaban es un inhibidor altamente selectivo del factor directo Xa, biodisponible a nivel oral. La activación del factor X al factor Xa (FXa) mediante la vía intrínseca y extrínseca, juega una función importante en la cascada de coagulación de sangre. El FXa convierte la protrombina directamente a trombina a través del complejo de la Protrombinasa y en última instancia, esta reacción deriva en la formación de coágulos de fibrina y la activación de plaquetas por la trombina. Una molécula del FXa es capaz de generar más de 1.000 moléculas de trombina, debido a la naturaleza amplificadora de la cascada de coagulación. Además, la tasa de reacción del FXa unido a la protrombinasa, aumenta 300.000 veces en comparación la del FXa libre, y causa una explosión generadora de trombina. Los inhibidores selectivos del FXa pueden eliminar la explosión amplificada generadora de trombina. Como consecuencia, varias pruebas de coagulación específicas y globales se ven afectadas por el rivaroxaban. En seres humanos, se observó inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa.

Rivaroxaban afecta el tiempo de protrombina (TP) de una manera dependiente de la dosis.

El tiempo parcial de tromboplastina activado (activated partial thromboplastin time, aPTT) y el HepTest también se prolongaron de manera dependiente de la dosis; sin embargo, no se los recomienda para evaluar el efecto farmacodinámico de rivaroxaban. La actividad contra el factor Xa también se ve afectada por rivaroxaban. No es necesario controlar los parámetros de coagulación durante el tratamiento clínico de rutina con rivaroxaban. No obstante, si está clínicamente indicado, se pueden medir las concentraciones de rivaroxaban mediante pruebas cuantitativas calibradas anti-factor Xa.

Farmacocinética:

Absorción:

Rivaroxaban se absorbe rápidamente por vía oral y la C_{max} se observa alrededor de las 2-4 horas. La absorción oral es casi completa, con una biodisponibilidad de alrededor del 80-100%, para la dosis de 10 mg, independientemente de las condiciones de ayuno/alimento. La ingesta de alimentos no afecta el ABC ni la C_{max} de rivaroxaban a la dosis de 10 mg. Los comprimidos de 10 mg de rivaroxaban se pueden ingerir con o sin alimentos.

Dada una reducción en la absorción de los comprimidos de 20 mg de rivaroxaban, la biodisponibilidad oral es del 66% en ayunas. Cuando los comprimidos de 20 mg de rivaroxaban son administrados junto a los alimentos, se observa un incremento del ABC promedio del 39% en comparación a cuando son ingeridos en ayunas, lo que indica una absorción casi completa y una biodisponibilidad oral alta. En consecuencia, IF-4315 15 y 20 mg deben administrarse con los alimentos.

Los comprimidos de rivaroxaban de 15 y 20 mg han demostrado proporcionalidad con la dosis, cuando son administrados con los alimentos.

La variabilidad farmacocinética de rivaroxaban entre sujetos, es moderada, con una variabilidad de entre 30-40%.

La absorción de rivaroxaban 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_{max} en comparación con el comprimido, cuando se libera rivaroxaban granulado en el intestino delgado proximal. La exposición disminuye adicionalmente si se libera el medicamento en la porción distal del intestino delgado o en el colon ascendente. Se debe evitar la administración de rivaroxaban en la porción distal al estómago, ya que puede disminuir la absorción y la exposición del mismo.

La biodisponibilidad (ABC y C_{max}) de 20 mg de rivaroxaban, administrados por vía oral como comprimido triturado y mezclado en puré de manzana o suspendido en agua y administrado por sonda nasogástrica y seguido de una comida líquida, fue comparable a la del comprimido entero.

Distribución:

La unión a proteínas de rivaroxaban es de alrededor del 92 al 95%, siendo la albúmina sérica el componente de unión principal.

Metabolismo y eliminación:

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

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

Rivaroxaban, en forma inalterada, es el compuesto más abundante en el plasma humano sin presencia de metabolitos mayores o metabolitos activos circulantes. Con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 10 l/h, rivaroxaban puede clasificarse como una sustancia de bajo aclaramiento. La eliminación de rivaroxaban del plasma ocurrió con vidas medias terminales de entre 5 a 9 horas en individuos jóvenes y de 11 a 13 horas en personas de edad avanzada.

Poblaciones especiales:

Sexo

No se describieron diferencias clínicamente relevantes en las propiedades farmacocinéticas ni farmacodinámicas entre hombres y mujeres.

Pacientes de edad avanzada

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

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 rivaroxaban (menos del 25%).

Origen étnico

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

Disfunción hepática

Rivaroxaban está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con la coagulopatía que conlleva un riesgo de hemorragia clínicamente relevante.

Se observaron cambios farmacocinéticos menores de rivaroxaban en pacientes con insuficiencia hepática de grado leve (clasificación Child Pugh A), como ser un incremento de 1,2 veces el ABC, lo que es casi comparable con el grupo control de voluntarios sanos.

En los pacientes con insuficiencia de grado moderado (clasificación Child Pugh B), el ABC media de rivaroxaban aumenta significativamente en 2,3 veces, en comparación con los voluntarios sanos. El ABC parcial aumentó 2,6 veces. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

La inhibición de la actividad del factor Xa se incrementó en un factor de 2,6 en los pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con los voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP se incrementó en un factor de 2,1. La prueba de coagulación global TP evalúa la vía extrínseca, que consiste en los factores de coagulación VII, X, V, II y I que se sintetizan en el hígado. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada fueron más sensibles a rivaroxaban, lo que produjo una relación farmacocinética / farmacodinámica más pronunciada entre la concentración y el TP.

No existen datos disponibles sobre pacientes clasificados como Child Pugh C.

Disfunción renal

Se observó un incremento de la concentración plasmática en relación al grado de insuficiencia renal.

En las personas con insuficiencia renal leve (Clearance de creatinina de 80 a 50 ml/min), moderada (Clearance de creatinina < 50 a 30 ml/min) o grave (clearance de creatinina < 30 – 15 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban (ABC), estuvieron aumentadas 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos.

Los aumentos correspondientes de los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados.

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

No hay datos de pacientes con clearance de creatinina < 15 ml /min.

No se recomienda el uso en pacientes con depuración de creatinina < 15 ml/min. Rivaroxaban se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave y depuración de creatinina de 15 – 30 ml/min.

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

Farmacología de seguridad

La función cardiovascular, respiratoria y del sistema nervioso central no se vieron afectadas. No se observó un potencial pro-arritmogénico. No se observaron efectos, clínicamente relevantes, en relación con la motilidad gastrointestinal, la función hepática, la función renal y los niveles de glucosa en sangre.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos

- **Prevención del ACV en pacientes con fibrilación auricular:**

Forma de administración: Por vía oral.

Dosis habitual recomendada: La dosis habitual recomendada es de 20 mg, una vez al día.

Pacientes con insuficiencia renal modera, la dosis recomendada es de 15 mg, una vez al día.

Duración del tratamiento: La duración del tratamiento debe continuar, siempre y cuando persistan los factores de riesgo para el ACV y la embolia sistémica.

Dosis máxima: No se deben superar los 20 mg por día.

Forma y frecuencia de administración

Se debe tomar un comprimido de IF-4315 20 mg una vez al día, con los alimentos. Los pacientes con insuficiencia renal moderada, deben tomar un comprimido de IF-4315 15 mg, una vez al día.

Olvido de dosis

Si se ha olvidado una dosis, el paciente debe tomar IF-4315 inmediatamente y continuar con la toma una vez al día. No se debe tomar una dosis doble para compensar la olvidada.

Información adicional

Pacientes con insuficiencia hepática

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

No es necesario ningún ajuste de la dosis en los pacientes con otras enfermedades hepáticas.

Los datos clínicos limitados en los pacientes con insuficiencia hepática moderada, indican un aumento significativo de la actividad farmacológica.

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal de grado leve (clearance de creatinina $\leq 80 - 50$ ml/min.).

Para los pacientes con insuficiencia renal de grado moderado (clearance de creatinina $< 50 - 30$ ml/min.), la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

Los datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina $< 30 - 15$ ml/min.), indican que los niveles en plasma de rivaroxaban se incrementan significativamente en estos pacientes. Se debe utilizar con precaución en esta población.

No está recomendado de IF-4315 en pacientes con un clearance < 15 ml/min.

Cambio de antagonistas de la vitamina K a rivaroxaban

El tratamiento con antagonistas de la vitamina K se debe interrumpir y el tratamiento con rivaroxaban se debe iniciar cuando el RIN es $\leq 3,0$. Cuando los pacientes cambien de antagonistas de la vitamina K a rivaroxaban, los valores de RIN se elevarán falsamente después de la ingesta de rivaroxaban. El RIN no es válido para medir la actividad anticoagulante de rivaroxaban, y por lo tanto no debe utilizarse.

Cambio de rivaroxaban a antagonistas de la vitamina K

Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de rivaroxaban a antagonistas de la vitamina K. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que rivaroxaban puede contribuir a un RIN elevado.

En los pacientes que cambian de rivaroxaban a antagonistas de la vitamina K, éstos, deben administrarse simultáneamente hasta que el RIN sea $\geq 2,0$. Durante los dos primeros días del periodo de cambio, deben emplearse dosis estándar de antagonistas de la vitamina K, seguidas por dosis de antagonistas de la vitamina K orientadas por la determinación del RIN.

Mientras que los pacientes están con rivaroxaban y antagonistas de la vitamina K, el RIN no se debe determinar antes de 24 horas (después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de rivaroxaban). Después de discontinuar rivaroxaban, la determinación del RIN puede hacerse de manera fiable 24 horas después de la última dosis.

Cambio de anticoagulantes parenterales a rivaroxaban

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

Cambio de rivaroxaban a anticoagulantes parenterales

Se debe suspender el tratamiento con rivaroxaban y administrar la primera dosis de anticoagulante por vía parenteral, cuando hubiera correspondido la dosis siguiente de rivaroxaban.

Cardioversión

La administración de rivaroxaban puede ser iniciada o mantenida en pacientes que podrían requerir de una cardioversión. Para cardioversión guiada por ecocardiografía transesofágica en pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, el tratamiento con rivaroxaban debe iniciarse al menos 4 horas antes de la cardioversión, para asegurar una anticoagulación adecuada.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a intervención coronaria percutánea con colocación de stent

Se dispone de experiencia limitada con el uso de una dosis reducida de rivaroxaban 15 mg una vez al día (o rivaroxaban 10 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina de 30 a 49 ml/min)), además de un inhibidor del P2Y12, durante un

máximo de 12 meses en pacientes con fibrilación auricular no valvular, que requieran anticoagulación oral y se sometan a una intervención coronaria percutánea con colocación de stent.

Niños y adolescentes

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

Pacientes de edad avanzada

No se requieren ajustes de dosis en esta población.

Sexo

No se requieren ajustes de dosis por sexo.

Peso corporal

No se requieren ajustes de dosis según el peso corporal.

Diferencias étnicas

No se requieren ajustes de dosis según las diferencias étnicas.

- **Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda (TVP) y de la Embolia Pulmonar (EP):**

Forma de administración: Por vía oral.

Dosis habitual recomendada: La dosis habitual recomendada para el tratamiento inicial de TVP y EP es de 15 mg, dos veces por día durante las 3 primeras semanas, seguidos de un comprimido de 20 mg, una vez al día para el tratamiento continuo y la prevención de TVP y EP recurrente.

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

La duración del tratamiento y la selección de la dosis se debe individualizar después de una valoración cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia.

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

Duración del tratamiento: La duración del tratamiento debe continuar, siempre y cuando persistan los factores de riesgo para el TEV. Se debe considerar una duración corta del tratamiento (por lo menos 3 meses) en los pacientes con TVP o EP provocada por factores mayores de riesgo transitorio (es decir, cirugía mayor o traumatismo recientes). Se debe considerar una duración más prolongada del tratamiento en los pacientes con TVP o EP provocada, no relacionada con factores mayores de riesgo transitorio, TVP o EP no provocada, o antecedentes de TVP o EP recurrente.

Formas de administración

Durante las primeras 3 semanas de tratamiento agudo se deben tomar 15 mg de IF-4315, dos veces al día.

Después de las primeras 3 semanas iniciales, el tratamiento con IF-4315 debe continuarse con 20 mg una vez al día.

Los comprimidos de IF-4315 15 mg y IF-4315 20 mg se deben administrar con alimentos. En pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, es posible triturar los comprimidos de IF-4315 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 IF-4315 de 15 mg o 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentos.

El comprimido triturado de IF-4315 se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda en el estómago se debe confirmar antes de administrar IF-4315. 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 IF-4315 de 15 mg o 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentación entérica.

Dosis máxima: La dosis máxima recomendada es de 30 mg por día, durante las primeras tres semanas de tratamiento. En la etapa siguiente, la dosis diaria recomendada es de 20 mg.

Olvido de dosis

Es esencial cumplir con la pauta posológica indicada.

Si la dosis se olvida durante la etapa de tratamiento de 15 mg dos veces al día, el paciente debe tomar IF-4315 inmediatamente para asegurar la administración de 30 mg de rivaroxaban diarios. En este caso deben ser administrados inmediatamente dos comprimidos recubiertos de IF-4315 de 15 mg. El paciente deberá continuar con la dosis habitual de 15 mg dos veces al día, tal como se recomienda para los días sucesivos.

Si la dosis se olvida durante la etapa de tratamiento de una vez al día, el paciente debe tomar IF-4315 inmediatamente para asegurar la pauta recomendada diaria de rivaroxaban. El paciente deberá continuar con la dosis habitual una vez al día tal como se recomienda para los días sucesivos.

Información adicional

Pacientes con insuficiencia hepática

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

No es necesario ningún ajuste de la dosis en los pacientes con otras enfermedades hepáticas.

Los datos clínicos limitados en los pacientes con insuficiencia hepática moderada, indican un aumento significativo de la actividad farmacológica.

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina $\leq 80 - 50$ ml/min) o moderada (clearance de creatinina $< 50 - 30$ ml/min).

Datos clínicos limitados obtenidos en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina $< 30 - 15$ ml/min), indican que los niveles plasmáticos de rivaroxaban se incrementan significativamente en esta población. Por lo tanto IF-4315 debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

No se recomienda el uso de IF-4315 en pacientes con clearance de creatinina < 15 ml/min.

Cambio de antagonistas de la vitamina K a rivaroxaban

El tratamiento con antagonistas de la vitamina K se debe interrumpir y el tratamiento con rivaroxaban se debe iniciar cuando el RIN es $\leq 2,5$. Cuando los pacientes cambien de antagonistas de la vitamina K a rivaroxaban, los valores de RIN se elevarán falsamente después

de la ingesta de rivaroxaban. El RIN no es válido para medir la actividad anticoagulante de rivaroxaban, y por lo tanto no debe utilizarse.

Cambio de rivaroxaban a antagonistas de la vitamina K

Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de rivaroxaban a antagonistas de la vitamina K. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que rivaroxaban puede contribuir a un RIN elevado.

En los pacientes que cambian de rivaroxaban a antagonistas de la vitamina K, éstos, deben administrarse simultáneamente hasta que el RIN sea $\geq 2,0$. Durante los dos primeros días del periodo de cambio, deben emplearse dosis estándar de antagonistas de la vitamina K, seguidas por dosis de antagonistas de la vitamina K orientadas por la determinación del RIN.

Mientras que los pacientes están con rivaroxaban y antagonistas de la vitamina K, el RIN no se debe determinar antes de 24 horas (después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de rivaroxaban). Después de discontinuar rivaroxaban, la determinación del RIN puede hacerse de manera fiable 24 horas después de la última dosis.

Cambio de anticoagulantes parenterales a rivaroxaban

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

Cambio de rivaroxaban a anticoagulantes parenterales

Se debe suspender el tratamiento con rivaroxaban y administrar la primera dosis de anticoagulante por vía parenteral, cuando hubiera correspondido la dosis siguiente de rivaroxaban.

Niños y adolescentes

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

Pacientes de edad avanzada

No se requieren ajustes de dosis en esta población.

Sexo

No se requieren ajustes de dosis por sexo.

Peso corporal

No se requieren ajustes de dosis según el peso corporal.

Diferencias étnicas

No se requieren ajustes de dosis según las diferencias étnicas.

CONTRAINDICACIONES

IF-4315 está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a rivaroxaban o a cualquier excipiente de la formulación. Pacientes con hemorragia activa, clínicamente significativa (p. ej., hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal). Pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía, llevando a un riesgo de hemorragia clínicamente relevante.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxaban en mujeres embarazadas. Los datos en animales demuestran que rivaroxaban atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, el uso de IF-4315 está contraindicado durante el embarazo.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxaban en madres lactantes. Los datos en animales indican que rivaroxaban se secreta por la leche materna. Por lo tanto, IF-4315 sólo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

Pacientes con válvulas protésicas

No se ha estudiado la eficacia y seguridad de rivaroxaban en estos pacientes. No existen datos que apoyen que rivaroxaban 20 mg (15 mg para pacientes con insuficiencia renal moderada o grave) proporcione adecuada anticoagulación en esta población.

Medicación concomitante

Rivaroxaban no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del HIV (por ejemplo, ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de CYP3A4 y P-gp. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2,6 veces), lo cual puede ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia. Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A4, tiene menos efecto sobre la exposición a rivaroxaban y puede coadministrarse.

IF-4315 debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina < 30 - 50 ml/min), que reciben medicación concomitante que ocasiona concentraciones plasmáticas aumentadas de rivaroxaban.

Riesgo de hemorragia

Rivaroxaban, al igual que otros agentes 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

Se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroides (AINE), así como los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de recaptación de serotonina norepinefrina (IRSN).

Para aquellos pacientes con riesgo de sufrir una enfermedad gastrointestinal ulcerosa, se deberá considerar un tratamiento profiláctico adecuado.

Cualquier disminución inexplicado de la hemoglobina o de la presión arterial, implica la búsqueda de la localización de la hemorragia.

Cirugías y otros procedimientos invasivos

Si es necesario realizar un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, se debería interrumpir la administración de IF-4315, por lo menos 24 horas antes de la intervención, siempre y cuando sea posible, y basándose en el criterio clínico del médico.

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

Se debe reiniciar el tratamiento con IF-4315 tan pronto como sea posible después del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la situación clínica y que se haya establecido una hemostasia adecuada.

Durante el tratamiento con anticoagulantes, la inyección intramuscular puede causar hematomas, por lo que debe ser evitada.

Anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o punción lumbar

Cuando se aplica anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o se realiza una punción lumbar en los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas, tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o medular, que puede causar parálisis a largo plazo. El riesgo de estos incidentes aumenta más incluso, por el uso de catéteres epidurales permanentes o por el uso concomitante de fármacos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o lumbar traumática o repetida.

Se debe vigilar con frecuencia en los pacientes la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, adormecimiento o debilidad de las extremidades inferiores, o disfunción intestinal o vesical). Si se observan deficiencias neurológicas, son necesarios el diagnóstico y tratamiento urgentes. El médico deberá tener en cuenta el posible beneficio frente al riesgo de intervención neuroaxial en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir anticoagulantes para trombopprofilaxis.

No hay experiencia clínica con el uso de rivaroxaban 15 y 20 mg en estos casos.

Para reducir el riesgo potencial de hemorragia relacionado con el uso concomitante de rivaroxaban y anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o punción espinal, se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxaban. La colocación o extracción de un catéter epidural o punción lumbar, se realiza mejor cuando se estima que el efecto coagulante de rivaroxaban es bajo. Sin embargo, se desconoce el momento exacto en que se alcanza un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente.

Para extraer un catéter epidural, y en base a las características farmacocinéticas generales de rivaroxaban, 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 IF-4315. IF-4315 debe administrarse inmediatamente después de pasadas 6 horas del retiro del catéter. Si ocurre una punción traumática, la administración de IF-4315 debe postergarse por 24 horas.

Prevención del TEV: Anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o punción lumbar

Cuando se aplica anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o se realiza una punción lumbar en los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas, tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o medular, que puede causar parálisis a largo plazo. El riesgo de estos incidentes aumenta más incluso, por el uso de catéteres epidurales permanentes o por el uso concomitante de fármacos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o lumbar traumática o repetida.

Se debe vigilar con frecuencia en los pacientes la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, adormecimiento o debilidad de las extremidades inferiores, o disfunción intestinal o vesical). Si se observan deficiencias neurológicas, son necesarios el diagnóstico y tratamiento urgentes. El médico deberá tener en cuenta el posible beneficio frente al riesgo de intervención neuroaxial en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir anticoagulantes para trombopprofilaxis.

Para reducir el riesgo potencial de hemorragia relacionado con el uso concomitante de rivaroxaban y anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o punción espinal, se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxaban. La colocación o extracción de un catéter epidural o punción lumbar, se realiza mejor cuando se estima que el efecto coagulante de rivaroxaban es bajo.

Un catéter epidural no debe retirarse antes de 18 horas después de la última administración de IF-4315.

IF-4315 se deberá administrar, como mínimo seis horas después de la retirada del catéter.

Si se produce una punción traumática, la administración de IF-4315, deberá posponerse 24 horas.

Mujeres en edad fértil

Rivaroxaban deberá utilizarse en mujeres en edad fértil, solo con medidas anticonceptivas efectivas.

Prolongación del QTc

No se observó un efecto de prolongación del QTc con rivaroxaban.

Tratamiento de la TVP y EP: Pacientes con EP que están hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran tromboembólisis o embolectomía pulmonar

No se recomienda IF-4315 como una alternativa de la heparina no fraccionada en pacientes con embolismo pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que podrían ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar, ya que no se han establecido la seguridad y eficacia de rivaroxaban en estas situaciones clínicas.

Prevención del ACV en FA: Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent

Se dispone de datos clínicos de un estudio intervencionista con el objetivo primario de evaluar la seguridad en pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent. Los datos sobre la eficacia en esta población son limitados. No hay datos disponibles para estos pacientes con antecedentes de ictus/AIT.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas

Se han informado eventos de síncope y mareos que pueden afectar la capacidad de un individuo para conducir y usar maquinaria. Los pacientes que experimentan estas reacciones adversas no deben conducir vehículos ni usar maquinaria.

Información acerca de los excipientes

IF-4315 contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Embarazo:

Debido al riesgo intrínseco de hemorragia y a la evidencia de que rivaroxaban atraviesa la placenta, IF-4315 está contraindicado en el embarazo.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxaban en mujeres embarazadas. En ratas y conejos, rivaroxaban 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. No se ha identificado ningún potencial teratógico primario.

Lactancia:

IF-4315 sólo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna. No se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxaban en madres lactantes.

En ratas, rivaroxaban se secreta por la leche materna.

Uso pediátrico:

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

Interacciones medicamentosas:

Interacciones farmacocinéticas

Rivaroxaban 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 el que intervienen los sistemas transportadores de P-glicoproteína (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (Bcrp).

Inhibición del CYP

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

Inducción del CYP

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

Efectos sobre el rivaroxaban

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

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

La administración concomitante de rivaroxaban con ritonavir, un inhibidor de la proteasa del VIH (600 mg dos veces al día), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la P-gp, produjo un aumento de 2,5 veces del ABC medio del rivaroxaban y un aumento de 1,6 veces de la C_{max} media del rivaroxaban, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos. Por lo tanto, rivaroxaban no está recomendado en los pacientes que reciben tratamiento concomitante, por vía sistémica con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH.

Claritromicina (500 mg dos veces al día), considerado como inhibidor potente del CYP 3A4 e inhibidor moderado de la P-gp, ocasionó un aumento 1,5 veces del ABC media de rivaroxaban y un aumento 1,4 veces de la C_{max}. Este aumento, próximo a la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la C_{max}, se considera no relevante clínicamente.

Eritromicina (500 mg cada 8 horas), inhibidor moderado del CYP 3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces del ABC y la C_{max} medios del rivaroxaban. Este aumento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la C_{max}, y se considera clínicamente no relevante. En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg, tres veces al día) produjo un aumento de 1,8 veces en el ABC media de rivaroxaban y un aumento de 1,6 veces en la C_{max}, en comparación con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2 veces en el ABC media de rivaroxaban y un aumento de 1,6 veces en la C_{max}, en comparación con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante.

Fluconazol (400 mg una vez al día), considerado como inhibidor moderado del CYP 3A4, ocasionó un aumento 1,4 veces del ABC media de rivaroxaban y un aumento 1,3 veces de la C_{max} media.

Este aumento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la C_{max} y se considera clínicamente no relevante.

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

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

Se consideró que la disminución en las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban fue clínicamente no relevante en pacientes tratados con 10 mg de rivaroxaban una vez al día para la prevención del TEV, después de cirugías ortopédicas mayores en las extremidades inferiores.

Interacciones farmacodinámicas

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con rivaroxaban (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 rivaroxaban.

No se ha observado prolongación, clínicamente significativa, del tiempo de sangría después de la administración concomitante de 15 mg de rivaroxaban y 500 mg de naproxeno. No obstante, puede haber personas con una respuesta farmacodinámica más pronunciada.

Clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguido de 75 mg, dosis de mantenimiento), no mostró ninguna interacción farmacocinética (con rivaroxaban 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.

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

Si se desea analizar los efectos farmacodinámicos de rivaroxaban 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 rivaroxaban.

Si se desea analizar los efectos farmacodinámicos de la warfarina durante el periodo de conversión, puede utilizarse la determinación del RIN a la $C_{mínima}$ de rivaroxaban (24 horas

después de la toma previa de rivaroxaban), pues esta prueba es mínimamente afectada por rivaroxaban en este intervalo temporal.

No se observó interacción farmacocinética entre la warfarina y rivaroxaban.

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

Interacciones con parámetros de laboratorio

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

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas de rivaroxaban se listan a continuación y se las clasifica por órganos y sistemas, y por intervalos 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 $< 1/1,000$).

Órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia.	Trombocitosis, trombocitopenia.	
Trastornos cardíacos		Taquicardia.	
Trastornos oculares	Hemorragia ocular, hemorragia conjuntival.		
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal, hemorragia rectal, dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, náuseas, constipación, diarrea, vómitos.	Sequedad bucal.	

Trastornos generales	Fiebre, edema periférico, fatiga, astenia.	Sensación de malestar.	Edema localizado.
Trastornos hepatobiliares		Disfunción hepática.	Ictericia, colestasis, hepatitis.
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema, edema alérgico.	
Complicaciones tras procedimientos terapéuticos	Hemorragia después de una intervención (anemia postoperatoria, hemorragia de la herida), contusión.	Secreción por la herida.	Pseudoaneurisma vascular.
Estudios complementarios en sangre	Aumento de las transaminasas.	Aumentos de: Bilirrubina, fosfatasa alcalina, LDH, lipasa, amilasa, GGT.	Aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento de la ALT).
Trastornos musculoesqueléticos	Dolor en las extremidades.	Hemartrosis.	Hemorragia muscular.
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea.	Hemorragia cerebral e intracraneal, síncope.	
Trastornos urinarios	Hemorragia del tracto urogenital (hematuria, menorragia), insuficiencia renal (incremento de la creatininemia, incremento de la uremia).		
Trastornos del tracto respiratorio	Epistaxis, hemoptisis.		

Trastornos de la piel	Prurito, exantema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea.	Urticaria.	
Trastornos vasculares	Hipotensión, hematoma.		

Sobredosificación:

Se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 600 mg, sin complicaciones hemorrágicas ni otros eventos adversos. Debido a la absorción limitada, es de esperar un efecto techo sin incremento adicional en la exposición plasmática promedio a dosis de 50 mg o superiores. No hay disponible ningún antídoto específico que antagonice el efecto farmacodinámico de rivaroxaban. Puede considerarse el uso de carbón activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por IF-4315. Debido a la elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que el rivaroxaban sea dializable.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Manejo de hemorragias

Si se presentara una complicación hemorrágica en un paciente que recibe rivaroxaban, la próxima administración debe retrasarse o el tratamiento debe suspenderse, según sea necesario. Rivaroxaban tiene una vida media de aproximadamente 5 a 13 horas. El manejo 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 de reversión procoagulante específico, como concentrado de complejo de protrombina (PCC), 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 medicamentos en las personas que reciben rivaroxaban.



No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante del rivaroxaban. Hay experiencia limitada con el ácido tranexámico y no hay experiencia con el ácido aminocaproico y la aprotinina en las personas que reciben rivaroxaban.

No hay ni justificación científica para el beneficio, ni experiencia con el hemostático sistémico desmopresina, en personas que reciben rivaroxaban.

PRESENTACIONES

IF-4315 15 mg: Envases conteniendo 14 y 30 comprimidos recubiertos.

IF-4315 20 mg: Envases conteniendo 14 y 30 comprimidos recubiertos.

Fecha de última revisión:

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C**

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Viviana Silvia Rivas – Farmacéutica y Bioquímica

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Capital Federal y/o Álvaro Barros 1113 –
B1838CMC - Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires

INVESTI FARMA S.A.

Lisandro de la Torre 2160 – Capital Federal

Información al consumidor ☎ 4346-9910



RIVAS Viviana Silvia
CUIL 27137357300



D'ANGELO Jorgelina
CUIL 27216990663



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

IF-4315 2,5

RIVAROXABAN 2,5 mg

INDUSTRIA ARGENTINA

INVESTI

LOTE N°:

VENCIMIENTO:



RIVAS Viviana Silvia
CUIL 27137357300



D'ANGELO Jorgelina
CUIL 27216990663



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

IF-4315 10

RIVAROXABAN 10 mg

INDUSTRIA ARGENTINA

INVESTI

LOTE N°:

VENCIMIENTO:



RIVAS Viviana Silvia
CUIL 27137357300



D'ANGELO Jorgelina
CUIL 27216990663



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

IF-4315 15

RIVAROXABAN 15 mg

INDUSTRIA ARGENTINA

INVESTI

LOTE N°:

VENCIMIENTO:



RIVAS Viviana Silvia
CUIL 27137357300



D'ANGELO Jorgelina
CUIL 27216990663



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

IF-4315 20

RIVAROXABAN 20 mg

INDUSTRIA ARGENTINA

INVESTI

LOTE N°:

VENCIMIENTO:



RIVAS Viviana Silvia
CUIL 27137357300



D'ANGELO Jorgelina
CUIL 27216990663



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

INDUSTRIA ARGENTINA

CONTENIDO: Envases conteniendo 14 comprimidos recubiertos.

IF-4315 2,5
RIVAROXABAN
Comprimidos recubiertos
Vía oral
VENTA BAJO RECETA

Fórmula:

Cada comprimido de IF-4315 2,5 mg contiene: Rivaroxaban 2,50 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 49,50 mg; Lactosa monohidrato 40,10 mg; Croscarmelosa Sódica 3,00 mg; Hidroxipropilmetil celulosa 3,50 mg; Sodio Lauril sulfato 0,40 mg; Magnesio Estearato 1,00 mg; Alcohol polivinílico 1,98 mg; Dióxido de titanio 1,24 mg; Talco 0,73 mg; Polietilenglicol 3000 1,00 mg; Óxido de hierro amarillo 0,05 mg.

Posología: Ver prospecto interior.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C**

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Viviana Silvia Rivas – Farmacéutica y Bioquímica

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Capital Federal y/o Álvaro Barros 1113 – B1838CMC - Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires

INVESTI FARMA S.A.
Lisandro de la Torre 2160 – Capital Federal
Información al consumidor ☎ 4346-9910

Fecha de Vencimiento:

Lote N°:

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932
Lote 30, 60, 84, 90 y

NOTA: Este mismo proyecto de rótulo se utilizará para los en
10 comprimidos recubiertos.



RIVAS Viviana Silvia
CUIL 27137357300



D'ANGELO Jorgelina
CUIL 27216990663



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

INDUSTRIA ARGENTINA

CONTENIDO: Envases conteniendo 14 comprimidos recubiertos.

IF-4315 15
RIVAROXABAN
Comprimidos recubiertos
Vía oral
VENTA BAJO RECETA

Fórmula:

Cada comprimido de IF-4315 15 mg contiene: Rivaroxaban 15,00 mg. Excipientes: Cel. Microcristalina 47,00 mg; Lactosa monohidrato 29,50 mg; Croscarmelosa Sódica 3,00 mg; Hidroxipropilmetil celulosa 3,50 mg; Sodio Lauril sulfato 1,00 mg; Magnesio Estearato 1,00 mg; Alcohol polivinílico 1,96 mg; Dióxido de titanio 1,23 mg; Talco 0,72 mg; Polietilenglicol 3000 0,99 mg; Óxido de hierro rojo 0,10 mg.

Posología: Ver prospecto interior.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C**

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Viviana Silvia Rivas – Farmacéutica y Bioquímica

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Capital Federal y/o Álvaro Barros 1113 – B1838CMC - Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires

INVESTI FARMA S.A.
Lisandro de la Torre 2160 – Capital Federal
Información al consumidor ☎ 4346-9910

Fecha de Vencimiento:



NOTA: Este mismo proyecto de rótulo se utilizará para los envases recubiertos.

RIVAS Viviana Silvia
CUIL 27137357300



D'ANGELO Jorgelina
CUIL 27216990663



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Contenido 30 comprimidos

PROYECTO DE RÓTULO

INDUSTRIA ARGENTINA

CONTENIDO: Envases conteniendo 14 comprimidos recubiertos.

IF-4315 20

RIVAROXABAN

Comprimidos recubiertos

Vía oral

VENTA BAJO RECETA

Fórmula:

Cada comprimido de IF-4315 20 mg contiene: Rivaroxaban 20,00 mg. Excipientes: Cel. Microcristalina 44,50 mg; Lactosa monohidrato 27,00 mg; Croscarmelosa Sódica 3,00 mg; Hidroxipropilmetil celulosa 3,50 mg; Sodio Lauril sulfato 1,00 mg; Magnesio Estearato 1,00 mg; Alcohol polivinílico 1,84 mg; Dióxido de titanio 1,15 mg; Talco 0,6808 mg; Polietilenglicol 3000 0,9292 mg; Óxido de hierro amarillo 0,40 mg.

Posología: Ver prospecto interior.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C**

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Viviana Silvia Rivas – Farmacéutica y Bioquímica

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Capital Federal y/o Álvaro Barros 1113 – B1838CMC - Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires

INVESTI FARMA S.A.

Lisandro de la Torre 2160 – Capital Federal

Información al consumidor ☎ 4346-9910

Fecha de Vencimiento:



NOTA: Este mismo proyecto de rótulo se utilizará para los envases de 14 comprimidos recubiertos.

RIVAS Viviana Silvia
CUIL 27137357300



D'ANGELO Jorgelina
CUIL 27216990663



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Contenido 30 comprimidos

27 de abril de 2022

DISPOSICIÓN N° 3049**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59640****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000397-20-5**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
RIVAROXABAN 2,5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	669713
RIVAROXABAN 20 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	669726
RIVAROXABAN 10 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	669739
RIVAROXABAN 15 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	669742



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1



Buenos Aires, 27 DE ABRIL DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 3049

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59640**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: INVESTI FARMA S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 6207

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: IF-4315 2,5

Nombre Genérico (IFA/s): RIVAROXABAN

Concentración: 2,5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

RIVAROXABAN 2,5 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 49,5 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 40,1 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 3 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3,5 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 0,4 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg NÚCLEO 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,05 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO 1,98 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,24 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,73 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3000 1 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLÍSTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

BLÍSTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 2 BLÍSTER CON 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS C/U.

ENVASES CONTENIENDO 3 BLÍSTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS C/U.

ENVASES CONTENIENDO 6 BLÍSTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS C/U.

ENVASES CONTENIENDO 12 BLÍSTER CON 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS C/U.

ENVASES CONTENIENDO 9 BLÍSTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS C/U.

ENVASES CONTENIENDO 10 BLÍSTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS C/U.

Presentaciones: 14, 30, 60, 84, 90, 100

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AF01

Acción terapéutica: Agente antitrombótico, inhibidor directo del factor Xa de la coagulación.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: IF-4315 está indicado para la prevención de acontecimiento aterotrombóticos en pacientes adultos, tras un síndrome coronario agudo con biomarcadores cardíacos elevados, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) solo o con AAS más clopidogrel o ticlopidina.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROEMMERS S.A.I.C.F.	2311/18 y 4707/19	ÁLVARO BARROS 1113	LUIS GUILLON - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
ROEMMERS S.A.I.C.F.	9685/16	JOSÉ E. RODÓ 6376/6424	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROEMMERS S.A.I.C.F.	2311/18 y 4707/19	ÁLVARO BARROS 1113	LUIS GUILLON - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
ROEMMERS S.A.I.C.F.	9685/16	JOSÉ E. RODÓ 6376/6424	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROEMMERS S.A.I.C.F.	2311/18 y 4707/19	ÁLVARO BARROS 1113	LUIS GUILLON - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
ROEMMERS S.A.I.C.F.	9685/16	JOSÉ E. RODÓ 6376/6424	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: IF-4315 20

Nombre Genérico (IFA/s): RIVAROXABAN

Concentración: 20 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

RIVAROXABAN 20 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 44,5 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 27 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 3 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3,5 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 1 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 1,84 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,15 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,6808 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3000 0,9292 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,4 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLÍSTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

BLÍSTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 2 BLÍSTER CON 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS C/U.

ENVASES CONTENIENDO 3 BLÍSTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS C/U.

Presentaciones: 14, 30

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AF01

Acción terapéutica: Agente antitrombótico, inhibidor directo del factor Xa de la coagulación.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: IF-4315 está indicado para la prevención de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular. IF-4315 está indicado para el tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda (TVP) y de la Embolia Pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP recurrentes.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROEMMERS S.A.I.C.F.	2311/18 y 4707/19	ÁLVARO BARROS 1113	LUIS GUILLON - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
ROEMMERS S.A.I.C.F.	9685/16	JOSÉ E. RODÓ 6376/6424	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROEMMERS S.A.I.C.F.	2311/18 y 4707/19	ÁLVARO BARROS 1113	LUIS GUILLON - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
ROEMMERS S.A.I.C.F.	9685/16	JOSÉ E. RODÓ 6376/6424	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROEMMERS S.A.I.C.F.	2311/18 y 4707/19	ÁLVARO BARROS 1113	LUIS GUILLON - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
ROEMMERS S.A.I.C.F.	9685/16	JOSÉ E. RODÓ 6376/6424	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: IF-4315 10

Nombre Genérico (IFA/s): RIVAROXABAN

Concentración: 10 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

RIVAROXABAN 10 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 49,5 mg NÚCLEO 1 LACTOSA MONOHIDRATO 32 mg NÚCLEO 1 CROSCARMELOSA SODICA 3 mg NÚCLEO 1 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3,5 mg NÚCLEO 1 LAURIL SULFATO DE SODIO 1 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg NÚCLEO 1 ALCOHOL POLIVINILICO 2 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 1,25 mg CUBIERTA 1 TALCO 0,74 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 3000 1,01 mg CUBIERTA 1
--

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLÍSTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

BLÍSTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 2 BLÍSTER CON 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS C/U.

ENVASES CONTENIENDO 3 BLÍSTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS C/U.

ENVASES CONTENIENDO 6 BLÍSTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS C/U.

ENVASES CONTENIENDO 12 BLÍSTER CON 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS C/U.

ENVASES CONTENIENDO 9 BLÍSTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS C/U.

ENVASES CONTENIENDO 10 BLÍSTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS C/U.

Presentaciones: 14, 30, 60, 84, 90, 100

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AF01

Acción terapéutica: Agente antitrombótico, inhibidor directo del factor Xa de la coagulación.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: IF-4315 está indicado para la prevención del Tromboembolismo Venoso (TEV) en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica ortopédica mayor de las extremidades inferiores. IF-4315 está indicado para el tratamiento de

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

la Trombosis Venosa Profunda (TVP) y de la Embolia Pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROEMMERS S.A.I.C.F.	2311/18 y 4707/19	ÁLVARO BARROS 1113	LUIS GUILLON - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
ROEMMERS S.A.I.C.F.	9685/16	JOSÉ E. RODÓ 6376/6424	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROEMMERS S.A.I.C.F.	2311/18 y 4707/19	ÁLVARO BARROS 1113	LUIS GUILLON - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
ROEMMERS S.A.I.C.F.	9685/16	JOSÉ E. RODÓ 6376/6424	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROEMMERS S.A.I.C.F.	2311/18 y 4707/19	ÁLVARO BARROS 1113	LUIS GUILLON - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
ROEMMERS S.A.I.C.F.	9685/16	JOSÉ E. RODÓ 6376/6424	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: IF-4315 15

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Nombre Genérico (IFA/s): RIVAROXABAN

Concentración: 15 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

RIVAROXABAN 15 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 47 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 29,5 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 3 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3,5 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 1 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 1,96 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,23 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,72 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3000 0,99 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,1 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLÍSTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

BLÍSTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 2 BLÍSTER CON 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS C/U.

ENVASES CONTENIENDO 3 BLÍSTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS C/U.

Presentaciones: 14, 30

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AF01

Acción terapéutica: Agente antitrombótico, inhibidor directo del factor Xa de la coagulación.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: IF-4315 está indicado para la prevención de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular. IF-4315 está indicado para el tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda (TVP) y de la Embolia Pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP recurrentes.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROEMMERS S.A.I.C.F.	2311/18 y 4707/19	ÁLVARO BARROS 1113	LUIS GUILLON - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
ROEMMERS S.A.I.C.F.	9685/16	JOSÉ E. RODÓ 6376/6424	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROEMMERS S.A.I.C.F.	2311/18 y 4707/19	ÁLVARO BARROS 1113	LUIS GUILLON - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
ROEMMERS S.A.I.C.F.	9685/16	JOSÉ E. RODÓ 6376/6424	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROEMMERS S.A.I.C.F.	2311/18 y 4707/19	ÁLVARO BARROS 1113	LUIS GUILLON - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
ROEMMERS S.A.I.C.F.	9685/16	JOSÉ E. RODÓ 6376/6424	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000397-20-5



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA