



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-1039-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 5 de Febrero de 2021

Referencia: 1-0047-2000-000199-18-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000199-18-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma PANALAB S.A. ARGENTINA 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 PANALAB S.A. ARGENTINA 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 RIVAROXABAN PANALAB 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 PANALAB S.A. ARGENTINA .

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_VERSION04.PDF / 0 - 14/01/2021 11:36:27, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 14/01/2021 11:36:27, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 26/11/2020 18:41:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 26/11/2020 18:41:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 26/11/2020 18:41:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 26/11/2020 18:41:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 26/11/2020 18:41:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 26/11/2020 18:41:15 .

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 PANALAB S.A. ARGENTINA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 14/01/2021 11:36:27 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 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbase 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.

1-0047-2000-000199-18-1

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.02.05 11:18:34 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: 2021.02.05 11:18:38 -03:00

**RIVAROXABAN PANALAB
RIVAROXABAN 10, 15 y 20 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Venta bajo receta

Industria Argentina

Lea la Información para el Paciente que acompaña el producto RIVAROXABAN PANALAB comprimidos recubiertos antes de comenzar a utilizarlo y cada vez que necesite un nuevo envase. Puede haber nueva información. El folleto no reemplaza la consulta médica sobre su condición médica o sobre su tratamiento.

Este medicamento le ha sido prescripto únicamente a usted. No le dé a nadie más ni lo use para otras enfermedades.

Antes de usar este medicamento lea detenidamente todo este prospecto

- Conserve este prospecto, ya que tal vez necesite volver a consultarlo.
- Si tiene alguna duda adicional, consulte con su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo de a otros. Puede dañarlos, aún si sus síntomas son iguales a los suyos.
- Si alguno de los efectos secundarios empeora, o si apareciera cualquier efecto secundario no listado en este prospecto, por favor informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto

1. Qué es **RIVAROXABAN PANALAB** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar **RIVAROXABAN PANALAB**
3. Cómo tomar **RIVAROXABAN PANALAB**
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **RIVAROXABAN PANALAB**
6. Información adicional

1. Qué es RIVAROXABAN PANALAB y para qué se utiliza

RIVAROXABAN PANALAB contiene la sustancia activa Rivaroxabán y está indicado en adultos:

- RIVAROXABAN PANALAB 10 mg: para la prevención del Tromboembolismo Venoso (TEV) en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica ortopédica mayor de las extremidades inferiores.
- RIVAROXABAN PANALAB 15 mg y 20 mg: para la prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular.
- RIVAROXABAN PANALAB 10 mg, 15 mg y 20 mg: para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP), y para la prevención de la TVP y el EP recurrentes.

Rivaroxabán pertenece a un grupo de medicamentos llamados agentes antitrombóticos. Actúa bloqueando un factor de la coagulación (factor Xa) de la sangre y por lo tanto, reduce la tendencia de la sangre a formar coágulos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar RIVAROXABAN PANALAB

No tome RIVAROXABAN PANALAB:

- si es alérgico a Rivaroxabán o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si sangra excesivamente
- si padece una enfermedad del hígado que aumente el riesgo de sangrado
- si está embarazada o en período de lactancia.

No tome Rivaroxabán e informe a su médico si alguna de estas circunstancias se aplica a su caso.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar RIVAROXABAN PANALAB.

Tenga especial cuidado con RIVAROXABAN PANALAB

- Si presenta una enfermedad renal moderada o grave.
- Si presenta un riesgo aumentado de sangrado, como puede suceder en las siguientes situaciones:
 - Enfermedad hemorrágica.
 - Presión arterial muy alta, no controlada por tratamiento médico.
 - Enfermedades del estómago o del intestino que puedan causar una hemorragia, como por ejemplo, úlcera activa o úlcera reciente.
 - Problema en los vasos sanguíneos de la parte posterior de sus ojos (retinopatía).
 - Hemorragia intracraneal o intracerebral reciente (sangrado en el cerebro).
 - Operación reciente en el cerebro, en la columna vertebral o en los ojos.
 - Enfermedad pulmonar en la que los bronquios están dilatados y llenos de pus (bronquiectasia) o bien, hemorragia previa de los pulmones
- si lleva una prótesis valvular cardíaca.

Informe a su médico si presenta alguna de estas situaciones antes de tomar RIVAROXABAN PANALAB. Su médico decidirá si debe ser tratado con este medicamento y si debe mantenerse bajo observación más estrecha.

No se recomienda RIVAROXABAN PANALAB si presenta presión arterial inestable o se planea otro tratamiento o procedimiento quirúrgico para retirar el coágulo sanguíneo de los pulmones.

Si necesita una intervención quirúrgica:

- Es muy importante tomar RIVAROXABAN PANALAB antes y después de la cirugía, exactamente a las horas en que su médico se lo indique.
- Si su operación requiere la colocación de un catéter o inyección en la columna vertebral (por ejemplo para anestesia epidural o espinal, o reducción del dolor):
 - Es muy importante tomar RIVAROXABAN PANALAB, antes y después de la inyección o de la extracción del catéter, exactamente a las horas que su médico le haya indicado.
 - Informe a su médico inmediatamente si presenta adormecimiento o debilidad en las piernas o problemas en el intestino o en la vejiga al final de la anestesia, porque es necesaria una atención urgente.

Niños y adolescentes

RIVAROXABAN PANALAB no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de suficiente información sobre su uso en niños y adolescentes.

Uso de RIVAROXABAN PANALAB con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

- *Si está tomando:*
 - algún medicamento para una infección por hongos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), salvo si sólo se aplican en la piel
 - algún medicamento antiviral para el VIH / SIDA (p. ej. ritonavir)
 - otros medicamentos para reducir la coagulación de la sangre (p. ej., enoxaparina, clopidogrel o antagonistas de la vitamina K, como la warfarina o el acenocumarol)

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- antiinflamatorios y medicamentos para aliviar el dolor (p. ej., naproxeno o ácido acetilsalicílico)
- dronedarona, un medicamento para el tratamiento del latido cardiaco irregular

Si alguna de las circunstancias anteriores le aplica, informe a su médico antes de tomar RIVAROXABAN PANALAB, porque el efecto de Rivaroxabán podría verse aumentado. Su médico decidirá si debe ser tratado con este medicamento y si debe mantenerse bajo observación más estrecha.

Si su médico considera que tiene un mayor riesgo de desarrollar una úlcera gástrica o intestinal, podría recomendarle utilizar además, un tratamiento preventivo.

- Si usted toma:
 - algún medicamento para el tratamiento de la epilepsia (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital)
 - hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), una planta medicinal para el tratamiento de la depresión
 - rifampicina, un antibiótico.

Si alguna de las circunstancias anteriores le aplica, informe a su médico antes de tomar RIVAROXABAN PANALAB, porque el efecto de Rivaroxabán podría verse reducido. Su médico decidirá si debe ser tratado con este medicamento y si debe mantenerse bajo observación más estrecha.

Durante el tratamiento con RIVAROXABAN PANALAB u otro agente antitrombótico, la inyección intramuscular puede causar hematomas, por lo que debe ser evitada.

Embarazo y lactancia

No tome RIVAROXABAN PANALAB si está embarazada o si está en período de lactancia. Si hay alguna posibilidad de que se quede embarazada, utilice un anticonceptivo fiable mientras toma RIVAROXABAN PANALAB. Si se queda embarazada mientras toma este medicamento, informe a su médico inmediatamente, quien decidirá cómo deberá tratarse.

Conducción y uso de máquinas

RIVAROXABAN PANALAB puede causar mareos (efecto adverso frecuente) o desvanecimientos (efecto adverso poco frecuente) (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”). No deberá conducir ni utilizar máquinas si está afectado por estos síntomas.

RIVAROXABAN PANALAB contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Uso de RIVAROXABAN PANALAB a largo plazo

En ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, génito-urinaria) y anemia en los pacientes que recibían Rivaroxaban a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, su médico deberá realizar determinaciones de hemoglobina y hematocrito que podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas cuando se considere apropiado.

3. Cómo tomar RIVAROXABAN PANALAB

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Qué dosis tomar

1. La dosis recomendada para la prevención de TEV en las intervenciones quirúrgicas ortopédicas mayores es de un comprimido recubierto de 10 mg, una vez al día.
2. Para prevenir la formación de coágulos de sangre en el cerebro (accidente cerebrovascular) o en otros vasos sanguíneos del organismo
La dosis recomendada es de un comprimido de 20 mg una vez al día.
Si padece problemas en los riñones, la dosis puede disminuirse a un comprimido de 15 mg una vez al día.
3. 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, la dosis recomendada 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 recomendada es de un comprimido de 20 mg una vez al día.
Si padece problemas en los riñones, su médico podría decidir reducirle la dosis del tratamiento a un comprimido de 15 mg una vez al día pasadas 3 semanas si el riesgo de sangrado es superior al riesgo de tener otro coágulo de sangre.

Tome los comprimidos, preferentemente con agua.

El comprimido de RIVAROXABAN 10 mg puede tomarse con o sin alimentos.

Los comprimidos recubiertos de RIVAROXABAN de 15 mg y de RIVAROXABAN 20 mg deben administrarse con los alimentos.

Si tiene dificultad para tragar el comprimido entero, consulte a su médico sobre otras formas de tomar RIVAROXABAN PANALAB. El comprimido puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana, inmediatamente antes de tomarlo. A continuación, tome alimento.

Si es necesario, su médico también puede administrarle el comprimido RIVAROXABAN PANALAB triturado a través de una sonda gástrica.

Cuándo tomar RIVAROXABAN PANALAB

Tome los comprimidos cada día, hasta que su médico se lo indique.

Trate de tomar los comprimidos a la misma hora cada día para recordar a qué hora debe tomarlos.

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

Rivaroxabán 10 mg

Tome el primer comprimido de 10 mg 6-10 horas después de la operación. Después tome un comprimido de 10 mg cada día como se lo indicaron.

Si ha sido sometido a una cirugía mayor de cadera, tomará normalmente los comprimidos de 10 mg durante 5 semanas.

Si ha sido sometido a una cirugía mayor de rodilla, tomará normalmente los comprimidos de 10 mg durante 2 semanas.

Si es necesario normalizar el latido del corazón mediante un procedimiento denominado cardioversión, tome RIVAROXABAN PANALAB a las horas que su médico le haya indicado.

Si toma más RIVAROXABAN PANALAB del que debe

Tomar demasiado Rivaroxabán aumenta el riesgo de sangrado.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico, o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutierrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777
Hospital General de Agudos J. A. Fernandez Tel.: (011) 4808-2655
Centro de Asistencia Toxicología La Plata Tel.: (0221) 451-5555

Si olvidó tomar RIVAROXABAN PANALAB

1. Si está tomando un comprimido de 10 mg una vez al día, tómela inmediatamente y continúe al día siguiente con la toma una vez al día, como antes. No tome una dosis doble para comensar un comprimido olvidado.
2. Si está tomando un comprimido de 20 mg o un comprimido de 15 mg una vez al día, y olvidó tomar una dosis, tómela en cuanto se acuerde. No tome más de un comprimido en un solo día para compensar una dosis olvidada. Tome el siguiente comprimido al día siguiente y, después, siga tomando un comprimido cada día.
3. Si está tomando un comprimido de 15 mg dos veces al día, y olvidó tomar una dosis, tómela en cuanto se acuerde. No tome más de dos comprimidos de 15 mg en un solo día. Si se olvidó tomar una dosis, puede tomar dos comprimidos de 15 mg a la vez, para obtener un total de dos comprimidos (30 mg) en un día. Al día siguiente deberá seguir tomando un comprimido de 15 mg dos veces al día.

Si interrumpe el tratamiento con RIVAROXABAN PANALAB

No interrumpa el tratamiento con RIVAROXABAN PANALAB sin consultar primero con su médico, porque Rivaroxabán trata y previene afecciones graves.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Informe a su médico o farmacéutico si considera que cualquiera de los eventos adversos que presenta es serio, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Al igual que otros medicamentos similares (antitrombóticos) RIVAROXABAN PANALAB puede causar sangrados que pueden poner en peligro la vida del paciente. Un sangrado excesivo puede causar una caída repentina de la presión arterial (shock). En algunos casos el sangrado puede no ser evidente.

Posibles efectos adversos que pueden ser signos de sangrado:

Avise inmediatamente a su médico si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas:

1. sangrado prolongado o excesivo
2. debilidad excepcional, cansancio, palidez, mareos, dolor de cabeza, hinchazón inexplicable, dificultad para respirar, dolor en el pecho o angina de pecho, que pueden ser signos de sangrado.

Su médico puede decidir mantenerle bajo una observación más estrecha o cambiarle el tratamiento.

Lista general de posibles efectos adversos:

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

1. Sangrado del estómago o del intestino,
2. Hemorragia urogenital (incluyendo sangre en la orina y sangrado menstrual abundante),
3. Hemorragia nasal,
4. Sangrado de las encías
5. Sangrado en el ojo (incluyendo sangrado en la parte blanca del ojo)

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

6. Sangrado hacia un tejido o cavidad del organismo (hematoma, cardenales)
7. Tos con sangre
8. Sangrado después de una operación
9. Hinchazón de las extremidades
10. Dolor de las extremidades
11. Fiebre
12. Disminución de los glóbulos rojos que puede causar palidez y debilidad o dificultad para respirar
13. Dolor de estómago, indigestión,
14. Mareo o sensación de mareo,
15. Estreñimiento, diarrea
16. Presión arterial baja (los síntomas pueden ser sensación de mareo o desvanecimiento al ponerse de pie)
17. Disminución general de la fuerza y la energía (debilidad, cansancio), dolor de cabeza,
18. Sarpullido, picor de la piel
19. Alteración de la función de los riñones (puede verse en los análisis realizados por el médico)
20. Los análisis de sangre pueden mostrar un aumento de algunas enzimas hepáticas

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

1. Sangrado en el cerebro o en el interior del cráneo
2. Sangrado en una articulación, que causa dolor e hinchazón
3. Exudación de sangre o líquido de la herida quirúrgica
4. sensación de malestar
5. Desmayo
6. sequedad de boca
7. aumento de la frecuencia cardíaca
8. reacción alérgica, incluyendo reacción alérgica de la piel
9. ronchas
10. Alteración de la función del hígado (puede verse en los análisis realizados por el médico)
11. Los análisis de sangre pueden mostrar un aumento de la bilirrubina, de algunas enzimas pancreáticas o del número de plaquetas.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

1. Sangrado en un músculo
2. Hinchazón localizada
3. Coloración amarillenta de la piel y en los ojos (ictericia)
4. Acumulación de sangre (hematoma) en la ingle después de una complicación en una cirugía cardíaca en la que se introduce un catéter en la arteria de la pierna (pseudoaneurisma).

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

1. Aumento de la presión en los músculos de las piernas o de los brazos después de una hemorragia, que causa dolor, hinchazón, alteración de la sensibilidad, adormecimiento o parálisis (síndrome compartimental después de una hemorragia)
2. Insuficiencia renal después de una hemorragia grave.

Los siguientes efectos adversos han sido comunicados después de la comercialización de Rivaroxabán:

1. Angioedema y edema alérgico (hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta)
2. Colestasis (disminución del flujo de la bilis), hepatitis, incluyendo lesión

hepatocelular (inflamación o lesión de hígado)

3. Trombocitopenia (número bajo de plaquetas, células que ayudan a la coagulación de la sangre).

Comunicación de efectos adversos:

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en el prospecto.

“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”

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de RIVAROXABAN

Consérvese a temperatura ambiente hasta 30°C, en su envase original.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice RIVAROXABAN PANALAB después de la fecha de vencimiento que aparece en el estuche y en los blísters. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantenga RIVAROXABAN Comprimidos recubiertos y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

6. Información adicional

A veces los medicamentos se prescriben para condiciones que no se mencionan en los prospectos con Información para el Paciente. No utilice RIVAROXABAN PANALAB Comprimidos recubiertos para una condición para la cual no se lo haya prescripto.

Este prospecto sintetiza la información más importante sobre RIVAROXABAN PANALAB Comprimidos recubiertos. Si Ud. desea obtener más información hable con su médico. Ud. también le puede preguntar a su médico o farmacéutico por información sobre RIVAROXABAN PANALAB que está destinada a los profesionales.

¿Cuáles son los ingredientes que componen RIVAROXABAN Comprimidos recubiertos?

Principios activos: Rivaroxaban

Excipientes: Celulosa Microcristalina PH-200, Croscarmelosa Sódica, Estearato de Magnesio, Lactosa Monohidrato CD, Opadry II HP 85F28751, Lauril Sulfato de Sodio y Óxido de Hierro Rojo.

Presentaciones: Envases conteniendo 10, 30 y 100 comprimidos

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD Y AMBIENTE

Certificado N°

LABORATORIOS PANALAB S.A.

Famatina 3415, CABA C1437IOK.

Tel. 4117-7700

Directora Técnica: María Gabriela Palma – Farmacéutica

Elaborado en Galicia 2652, CABA C1416DHR.

Acondicionado en Famatina 3415, CABA C1437IOK.

TARJETA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Rivaroxaban Panalab 10 mg (casilla para marcar la dosis prescrita)

Rivaroxaban Panalab 15 mg (casilla para marcar la dosis prescrita)

Rivaroxaban Panalab 20 mg (casilla para marcar la dosis prescrita)

- ◆ Lleve siempre consigo esta tarjeta
- ◆ Muestre esta tarjeta a todos los médicos o dentistas antes de recibir otro tratamiento

Estoy recibiendo tratamiento anticoagulante con Rivaroxaban Panalab (rivaroxaban)

Nombre:

Dirección:

Fecha de nacimiento:

Peso:

Otros medicamentos / afecciones:

En caso de urgencia, por favor, avisen a:

Nombre del médico:

Número de teléfono del médico:

Sello del médico:

Por favor, notifiquen también a:

Nombre:

Teléfono:

Parentesco:

Información para el profesional sanitario:

- ◆ No deben utilizarse los valores de INR ya que no son una medida válida de la actividad anticoagulante de Rivaroxaban Panalab.

¿Qué tengo que saber acerca de Rivaroxaban Panalab?

- ◆ Rivaroxaban Panalab hace la sangre más fluida, lo que previene la formación de coágulos de sangre.
- ◆ Debe tomar Rivaroxaban Panalab exactamente como el médico se lo haya indicado. Para asegurar una protección óptima frente a la formación de coágulos, no deje de tomar nunca una dosis.
- ◆ No deje de tomar Rivaroxaban Panalab sin consultar antes con su médico ya que esto aumentaría el riesgo de que se formen coágulos de sangre.
- ◆ Informe a su médico de cualquier otro medicamento que esté tomando, ha tomado recientemente o vaya a empezar a tomar, antes de tomar Rivaroxaban Panalab.
- ◆ Diga a su médico que está tomando Rivaroxaban Panalab antes de una intervención quirúrgica o de un procedimiento invasivo

¿Cuándo debo pedir consejo al médico?

Si toma un anticoagulante como Rivaroxaban Panalab es importante que conozca sus posibles efectos adversos.

El efecto adverso más frecuente es el sangrado. No empiece a tomar Rivaroxaban Panalab si sabe que tiene riesgo de presentar un sangrado sin hablarlo antes con su médico.

Dígale inmediatamente al médico si usted tiene algún signo o síntoma de sangrado, como por ejemplo:

- ◆ Dolor
- ◆ Hinchazón o molestias
- ◆ Dolor de cabeza, mareos o debilidad
- ◆ Moretones anormales, sangrado por la nariz, las encías o cortes que tardan mucho en dejar de sangrar
- ◆ Flujo menstrual o sangrado vaginal más abundante de lo normal
- ◆ sangre en orina, que puede ser de color rosado o marrón, deposiciones de color rojo o negro
- ◆ Tos con sangre o vómitos de sangre o de un material que tiene aspecto de grumos de café

¿Cómo debo tomar Rivaroxaban Panalab?

- ◆ Para garantizar una protección óptima,

Rivaroxaban Panalab 10 mg puede tomarse con o sin alimentos.

Rivaroxaban Panalab 15 mg debe tomarse con alimentos.

Rivaroxaban Panalab 20 mg debe tomarse con alimentos.



SANTOS Daniel Gustavo
CUIL 20211558750



VAN DER TUIN German Jorge Enrique
CUIL 20211553112



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

RIVAROXABAN PANALAB
RIVAROXABAN 10, 15 Y 20 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de Rivaroxaban Panalab 10 mg contiene (mg/comp):

Componente	Cantidad (mg)
RIVAROXABAN	10,00
Croscarmelosa sódica	3,00
Celulosa Microcristalina PH200	20,00
Estearato de Magnesio	2,00
Lactosa Monohidrato CD	64,00
Lauril Sulfato de Sodio	1,00
Opadry II HP White 85F28751	4,95
Óxido de hierro rojo	0,05

Cada comprimido recubierto de Rivaroxaban Panalab 15 mg contiene (mg/comp):

Componente	Cantidad (mg)
RIVAROXABAN	15,00
Croscarmelosa sódica	4,50
Celulosa Microcristalina PH200	30,00
Estearato de Magnesio	3,00
Lactosa Monohidrato CD	96,00
Lauril Sulfato de Sodio	1,50
Opadry II HP White 85F28751	7,40
Óxido de hierro rojo	0,10

Cada comprimido recubierto de Rivaroxaban Panalab 20 mg contiene (mg/comp):

Componente	Cantidad (mg)
RIVAROXABAN	20,00
Croscarmelosa sódica	6,00
Celulosa Microcristalina PH200	40,00
Estearato de Magnesio	4,00
Lactosa Monohidrato CD	128,00
Lauril Sulfato de Sodio	2,00
Opadry II HP White 85F28751	9,80
Óxido de hierro rojo	0,20

CÓDIGO ATC
 B01AF01

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo, con biodisponibilidad oral.

INDICACIONES

- RIVAROXABAN PANALAB 10 mg está indicado para la prevención del Tromboembolismo Venoso (TEV) en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica ortopédica mayor de las extremidades inferiores.
- RIVAROXABAN PANALAB 15 mg y 20 mg está indicado para la prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular.
- RIVAROXABAN PANALAB 10 mg, 15 mg y 20 mg está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP), y para la prevención de la TVP y el EP recurrentes.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

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

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

Propiedades farmacodinámicas

En humanos se observó inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa. El tiempo de protrombina (TP) es afectado por el Rivaroxabán de manera dependiente de la dosis, con una correlación estrecha con las concentraciones plasmáticas (el valor de r es igual a 0,98). Otros reactivos proporcionarían unos resultados diferentes. La lectura del TP debe hacerse en segundos, porque el RIN (razón internacional normalizada) sólo se ha calibrado y validado en el caso de los cumarínicos y no puede utilizarse con ningún otro anticoagulante.

En un estudio publicado de farmacología clínica sobre la reversión de la farmacodinámica del Rivaroxabán en sujetos adultos sanos, se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 UI/kg) de dos tipos diferentes de PCC, un PCC de 3 factores (factores II, IX y X) y un PCC de 4 factores (factores II, VII, IX y X). El PCC de 3 factores redujo la media de los valores del TP en aproximadamente 1.0 segundos a los 30 minutos, en comparación con reducciones de aproximadamente 3.5 segundos observadas con el PCC de 4 factores. En cambio, el PCC de 3 factores tuvo un efecto general mayor y más rápido para revertir los cambios en la generación de trombina endógena que el PCC de 4 factores (*Ver sección Sobredosis*).

En los pacientes que reciben Rivaroxabán para el tratamiento de TVP y EP y la prevención de TVP y EP recurrente, los percentiles 5/95 del TP, 2 a 4 horas después de tomar el comprimido recubierto (es decir en el momento del efecto máximo), variaban entre 17 y 32 segundos para 15 mg de dos veces al día o 15 a 30 segundos para 20 mg una vez al día, respectivamente.

En los pacientes con fibrilación auricular no valvular que reciben Rivaroxabán para la

prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico, los percentiles 5/95 del TP, 1 a 4 horas después de tomar el comprimido recubierto (es decir, en el momento de máximo efecto) variaron entre 14 segundos a 40 segundos en los pacientes tratados con 20 mg una vez al día y entre 10 segundos a 50 segundos en los pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con 15 mg una vez al día.

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

No es necesario vigilar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento clínico de rutina con Rivaroxabán.

No obstante, si está clínicamente indicado, pueden medirse las concentraciones de Rivaroxabán mediante pruebas cuantitativas calibradas anti-factor Xa.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción y biodisponibilidad

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

La absorción oral del Rivaroxabán es casi completa y la biodisponibilidad es alta (80%-100%) para la dosis del comprimido recubierto de 10 mg, independientemente de las condiciones de ayuno/alimento. La toma con alimento no afecta el ABC ni la C_{máx} de Rivaroxabán a la dosis de 10 mg. Los comprimidos recubiertos de 10 mg de Rivaroxabán pueden tomarse con o sin alimentos (ver “*Posología y forma de administración*”)

Debido a un grado reducido de absorción se determinó para el comprimido recubierto de 20 mg una biodisponibilidad oral del 66% bajo condiciones de ayuno. Cuando los comprimidos recubiertos de Rivaroxabán 20 mg se administran simultáneamente con alimentos se observaron aumentos del ABC promedio del 39% en comparación con la ingesta de los comprimidos recubiertos en ayunas, lo que indica una absorción casi completa y una biodisponibilidad oral alta. Rivaroxabán 15 mg y 20 mg se deben tomar con alimentos (ver “*posología y forma de administración*”).

Con alimentos los comprimidos recubiertos de Rivaroxabán 15 mg y 20 mg han demostrado proporcionalidad con la dosis.

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

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

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

Distribución

En los seres humanos, la unión a las proteínas es alta, de aproximadamente el 92% al 95%, y la albúmina sérica es el principal componente de unión. El volumen de distribución es moderado, el V₅₅ es de aproximadamente 50 litros.

Metabolismo y eliminación

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

El Rivaroxabán se metaboliza mediante el CYP 3A4, el CYP 2J2 y mecanismos independientes del CYP. Las principales localizaciones de biotransformación son la degradación oxidativa del grupo morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida. A partir de investigaciones in vitro, se ha observado que el Rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glucoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama).

El Rivaroxabán inalterado es el compuesto más importante del plasma humano y no hay presencia de metabolitos circulantes activos de importancia. Con un clearance sistémico de aproximadamente 10 L/h, el Rivaroxabán puede clasificarse como fármaco de clearance bajo. La eliminación del Rivaroxabán del plasma se produjo con semividas terminales de 5 a 9 horas en personas jóvenes, y con una vida media terminal de 11 a 13 horas en personas de edad avanzada.

Pacientes geriátricos

Los pacientes de edad avanzada presentaron concentraciones plasmáticas más altas que los pacientes más jóvenes, y los valores del ABC medio fueron aproximadamente 1,5 veces más altos, principalmente debido a la disminución (aparente) del clearance total y renal (ver "posología y forma de administración").

Sexo

No hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas entre los pacientes varones y las mujeres (Ver "Posología y forma de administración").

Peso corporal

Los extremos en el peso corporal (<50 kg en comparación con >120 kg) sólo tuvieron un efecto pequeño en las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán (menos del 25%) (Ver "posología y forma de administración").

Niños y adolescentes

No se han establecido la seguridad y eficacia para la administración a niños y adolescentes menores de 18 años (ver "posología y forma de administración")

Diferencias étnicas

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

Insuficiencia hepática

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

pacientes con un anticoagulante debe tomarse independientemente de la clasificación de Child Pugh.

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

En los pacientes con cirrosis y con insuficiencia hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el ABC promedio del Rivaroxabán estaba aumentado significativamente en 2,3 veces, en comparación con los voluntarios sanos, debido a un clearance significativamente alterado del fármaco, lo que indica una enfermedad hepática significativa. El ABC se incrementó 2,6 veces. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática severa.

La inhibición de la actividad del factor Xa fue mayor en un factor de 2,6 comparado con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP también aumentó en un factor de 2,1.

El TP, una prueba de coagulación global, evalúa la vía extrínseca, que comprende los factores de la coagulación VII, X, V, II y I, sintetizados en el hígado. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada eran más sensibles a Rivaroxabán, dando lugar a una relación PK/PD más pronunciada entre la concentración y el TP.

Pacientes con enfermedad hepática significativa (Insuficiencia hepática/Child Pugh C)

No se dispone de datos en cuanto a los pacientes Child Pugh C (ver “posología y forma de administración” y “contraindicaciones”).

Insuficiencia renal

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

En las personas con insuficiencia renal leve (CICr de $\leq 80 - 50$ mL/min), moderada (CICr $< 50 - 30$ mL/min) o grave (CICr $< 30 - 15$ mL/min), las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán (ABC) estuvieron aumentadas 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos (Ver “posología y forma de administración” y “advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Los aumentos correspondientes de los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados (ver “posología y forma de administración” y “advertencias y precauciones especiales de empleo”).

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

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

No se recomienda el uso en pacientes con clearance de creatinina < 15 mL/min. Rivaroxabán se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave y clearance de creatinina de $< 15 - 30$ mL/min (ver “posología y forma de administración” y “advertencias y precauciones especiales de empleo”).

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

Datos Farmacocinéticos en pacientes

En pacientes que recibieron Rivaroxabán 20 mg una vez al día para el tratamiento de TVP aguda, la media geométrica de la concentración (intervalo de 90%) a las 2-4

horas y aproximadamente 24 horas después de la administración (que representan aproximadamente las concentraciones máxima y mínima durante el intervalo de administración) fue de 215 (22 - 535) y 32 (6 - 239) µg/l, respectivamente.

Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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.

Toxicidad aguda y dosis repetidas

El Rivaroxabán demostró toxicidad aguda baja en ratas y ratones.

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

Los efectos observados en los estudios con dosis repetidas se debieron principalmente a la actividad farmacodinámica incrementada de Rivaroxaban. En ratas se observó un aumento de las concentraciones plasmáticas de IgG e IgA, a niveles de exposición clínicamente relevantes.

Carcinogenia

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

El Rivaroxabán no demostró potencial carcinogénico en ratas y ratones.

Toxicología reproductiva

El Rivaroxabán se investigó en estudios de toxicidad en el desarrollo a niveles de exposición de hasta 14 veces (ratas) y hasta 33 veces (conejos) por encima de la exposición terapéutica en seres humanos. El perfil toxicológico se caracteriza principalmente por la toxicidad materna debido a efectos farmacodinámicos exagerados.

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

El Rivaroxaban no mostró un efecto sobre la fertilidad masculina o femenina hasta 200 mg/kg (Ver "Embarazo y Lactancia").

Toxicidad embrio-fetal

En estudios en animales, a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes se observó toxicidad embriofetal (pérdida después de la implantación, retraso o progreso de la osificación, varias manchas hepáticas de color claro) y un aumento de la incidencia de malformaciones frecuentes, así como cambios placentarios. En el estudio prenatal y postnatal en ratas, se observó una disminución de la viabilidad de las crías a dosis que fueron tóxicas para las madres.

Lactancia

En un estudio publicado, Rivaroxabán se administró oralmente a ratas lactantes (día 8 a 10 posparto), en forma de una dosis oral única de 3 mg/kg de peso corporal.

La radioactividad relacionada con Rivaroxabán se excretó en la leche de las ratas lactantes sólo en poca medida, en relación con la dosis administrada: la cantidad calculada de radioactividad excretada con la leche fue del 2,12% de la dosis materna dentro de las 32 horas posteriores a la administración (Ver “Embarazo y Lactancia”).

Genotoxicidad

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Rivaroxabán 10 mg

Forma de administración: Vía oral

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

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

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

Forma y frecuencia de administración: Un comprimido recubierto de 10 mg de RIVAROXABAN PANALAB se debe tomar una vez al día.

El comprimido de RIVAROXABAN PANALAB 10 mg puede tomarse con o sin alimentos.

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

En pacientes que no puedan tragar comprimidos enteros, se puede triturar el comprimido de RIVAROXABAN PANALAB y mezclar con agua o algún alimento blando como puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administración por vía oral.

El comprimido triturado de RIVAROXABAN PANALAB se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda nasogástrica en el estómago se debe confirmar antes de administrar Rivaroxabán. El comprimido triturado se debe administrar en un volumen pequeño de agua por la sonda nasogástrica, irrigándola posteriormente con agua para su vaciado en el estómago (Ver “Propiedades farmacocinéticas”).

Dosis olvidadas: Si la dosis se omite, el paciente debe tomar 10 mg de RIVAROXABAN PANALAB inmediatamente y continuar al día siguiente con la toma una vez al día, como antes.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática: Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía que lleva a un riesgo clínicamente

relevante de hemorragia (ver “*contraindicaciones*”).

No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con otras enfermedades hepáticas (ver “*Propiedades farmacocinéticas*”).

Los datos clínicos limitados en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica (Ver “*propiedades farmacocinéticas*”).

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) (ver “*contraindicaciones*” y “*Propiedades farmacocinéticas*”).

Pacientes con insuficiencia renal: no se requiere ningún ajuste de la dosis si Rivaroxabán se administra en los pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina $\text{ClCr} \leq 80 - 50 \text{ mL/min}$) o moderada ($\text{ClCr} < 50 - 30 \text{ mL/min}$) (ver “*Propiedades Farmacocinéticas*”).

Datos clínicos limitados obtenidos en pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{ClCr} < 30 - 15 \text{ mL/min}$) indican que los niveles plasmáticos de Rivaroxabán se incrementan significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto Rivaroxabán debe utilizarse con precaución en los mismos (Ver “*advertencias y precauciones especiales de empleo*”, “*propiedades farmacocinéticas*”).

No se recomienda el uso de Rivaroxabán en pacientes con $\text{ClCr} < 15 \text{ mL/min}$ (ver “*advertencias y precauciones especiales de empleo*” y “*Propiedades farmacocinéticas*”).

Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a Rivaroxabán:

Cuando los pacientes cambien de AVK a Rivaroxabán, los valores de RIN se elevarán falsamente después de la ingesta de Rivaroxabán. El RIN no es válido para medir la actividad anticoagulante de Rivaroxabán, y por lo tanto no debe utilizarse (ver “*interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*”).

Cambio de Rivaroxabán a antagonistas de la vitamina K (AVK): existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de Rivaroxabán a AVK. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que Rivaroxabán puede contribuir a un RIN elevado.

En los pacientes que cambian de Rivaroxabán a AVK, los AVK 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 AVK, seguidas por dosis de AVK orientadas por la determinación del RIN. Mientras que los pacientes están con Rivaroxabán y AVK, el RIN no se debe determinar antes de 24 h (después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de Rivaroxabán). Después de discontinuar Rivaroxabán, la determinación del RIN puede hacerse de manera fiable 24 horas después de la última dosis (ver “*interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*” y “*posología y forma de administración*”).

Cambio de anticoagulantes parenterales a Rivaroxabán: para los pacientes que actualmente reciben un anticoagulante parenteral, empezar con Rivaroxabán 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (p.ej., HBPM) o en el momento de la interrupción de la administración continua de un fármaco parenteral (p.ej., heparina no fraccionada por vía intravenosa).

Cambio de Rivaroxabán a anticoagulantes parenterales: suspender Rivaroxabán y administrar la primera dosis del anticoagulante parenteral, cuando hubiera correspondido la próxima dosis de Rivaroxabán.

Niños y adolescentes: no se ha establecido la seguridad y la eficacia para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos: no se requiere ajuste de la dosis por edad (ver “Propiedades farmacocinéticas”).

Sexo: no se requiere ajustar la dosis en función del sexo (ver “Propiedades farmacocinéticas”).

Peso corporal: no se requiere ajuste de la dosis por peso corporal (ver “Propiedades farmacocinéticas”).

Diferencias interétnicas: no se requiere ningún ajuste de la dosis según las diferencias étnicas (ver “Propiedades farmacocinéticas”).

Rivaroxabán 15 mg y 20 mg

Prevención de ACV en FA – Posología y forma de administración

Forma de administración: Vía oral

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

Para los pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina $\text{ClCr} < 50 - 30 \text{ mL/min}$) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

Duración del tratamiento: el tratamiento debe continuar, siempre y cuando persistan los factores de riesgo para accidente cerebro vascular y la embolia sistémica.

Forma y frecuencia de administración: debe tomarse un comprimido recubierto de 20 mg de RIVAROXABAN PANALAB una vez al día. Los pacientes con insuficiencia renal moderada ($\text{ClCr} < 30 - 50 \text{ mL/min}$), deben tomar un comprimido recubierto de 15 mg de RIVAROXABAN PANALAB una vez al día.

Los comprimidos recubiertos de Rivaroxaban de 15 mg y de Rivaroxaban 20 mg deben administrarse con los alimentos (véase, “propiedades farmacocinéticas”). En pacientes que no pueden tragar comprimidos enteros, se pueden triturar los comprimidos de RIVAROXABAN PANALAB y mezclarlos con agua o alimentos blandos, como el puré de manzana, inmediatamente antes de su uso y administración por vía oral. La administración de los comprimidos triturados de Rivaroxabán de 15 a 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentos.

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

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

La dosis no debe ser duplicada en el mismo día para compensar la dosis olvidada.

Dosis diaria máxima: la dosis diaria máxima recomendada es de 20 mg.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con coagulopatía que lleva a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia (ver “contraindicaciones”).

No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con otras enfermedades hepáticas (ver “Propiedades farmacocinéticas”).

Los datos clínicos limitados en los 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 grave (Child Pugh C) (*ver “contraindicaciones” y “Propiedades farmacocinéticas”*).

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis si Rivaroxabán se administra en los pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina $\text{ClCr} \leq 80 - 50 \text{ mL/min}$) (*Ver “propiedades farmacocinéticas”*).

Para los pacientes con insuficiencia renal moderada ($\text{ClCr} < 50 - 30 \text{ mL/min}$) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día (*Ver “propiedades farmacocinéticas”*).

Datos clínicos limitados obtenidos en pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{ClCr} < 30 - 15 \text{ mL/min}$) indican que los niveles plasmáticos de Rivaroxabán se incrementan significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto Rivaroxabán debe utilizarse con precaución en los mismos (*Ver “advertencias y precauciones especiales de empleo” y “propiedades farmacocinéticas”*).

El uso de Rivaroxabán no se recomienda en pacientes con $\text{ClCr} < 15 \text{ mL/min}$ (*ver “advertencias y precauciones especiales de empleo” y “propiedades farmacocinéticas”*).

Cambio de un antagonista de la vitamina K (AVK) a Rivaroxabán: el tratamiento con AVK debe interrumpirse y la terapia de Rivaroxabán debe iniciarse cuando el RIN es $\leq 3,0$.

Cuando los pacientes cambien de AVK a Rivaroxabán, los valores de RIN se elevarán falsamente después de la ingesta de Rivaroxabán. El RIN no es válido para medir la actividad anticoagulante de Rivaroxabán, y por lo tanto no debe utilizarse (*ver “interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”*).

Cambio de Rivaroxabán a un antagonista de la vitamina K (AVK): existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de Rivaroxabán a AVK. Debe garantizarse anticoagulación adecuada continua durante toda transición a un anticoagulante alternativo. Debe advertirse que Rivaroxabán puede contribuir a un RIN elevado.

En los pacientes que cambian de Rivaroxabán a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el IN sea $\geq 2,0$. Durante los dos primeros días del período de cambio, deben emplearse dosis estándar de AVK, seguidas por dosis de AVK orientadas por la determinación del RIN. Mientras que los pacientes están con Rivaroxabán y AVK, el RIN no se debe determinar antes de 24 h después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de Rivaroxabán. Después de discontinuar Rivaroxabán, la determinación del RIN puede hacerse de manera fiable 24 h después de la última dosis (*ver “interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”*).

Cambio de un anticoagulante parenteral a Rivaroxabán: para los pacientes que actualmente reciben un anticoagulante por vía parenteral, inicie Rivaroxabán 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (p.ej., HBPM) o en el momento de la interrupción de la administración continua de un fármaco parenteral (p.ej., heparina no fraccionada por vía intravenosa).

Cambio de Rivaroxabán a un anticoagulante parenteral: suspender Rivaroxabán y administrar la primera dosis del anticoagulante parenteral cuando hubiera correspondido la próxima dosis programada de Rivaroxabán.

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

Para cardioversión guiada por ecocardiografía transesofágica (TEE) en pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, el tratamiento con Rivaroxabán debe iniciarse al menos 4 horas antes de la cardioversión para asegurar una anticoagulación adecuada.

Niños y adolescentes: no se han establecido la seguridad y la eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos: no se requiere ajuste de la dosis por edad (Ver “Propiedades farmacocinéticas”).

Sexo: no se requiere ajuste de la dosis por sexo (Ver “Propiedades farmacocinéticas”).

Peso corporal: no se requiere ajuste de la dosis por peso corporal (Ver “Propiedades farmacocinéticas”).

Diferencias étnicas: no se requiere ajuste de la dosis según las diferencias étnicas (Ver “Propiedades farmacocinéticas”).

Tratamiento de TEV y EP – Posología y forma de administración

Forma de administración: Vía oral.

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

Duración del tratamiento: el tratamiento debe continuar, siempre y cuando persista de riesgo para TEV (Ver “Propiedades farmacodinámicas” y “Eficacia clínica y seguridad”).

Método y frecuencia de administración: durante las primeras 3 semanas de tratamiento agudo se deben tomar 15 mg de RIVAROXABAN PANALAB dos veces al día.

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

Los comprimidos recubiertos de RIVAROXABAN PANALAB 15 mg y RIVAROXABAN PANALAB 20 mg deben administrarse con alimentos (véase, propiedades farmacocinéticas).

En pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, es posible triturar los comprimidos de RIVAROXABAN PANALAB 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 Rivaroxabán de 15 mg o 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentos.

El comprimido triturado de Rivaroxabán se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda en el estómago se debe confirmar antes de administrar Rivaroxabán. 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 Rivaroxabán 15 mg o 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentación entérica (Ver la sección “Propiedades farmacocinéticas”).

Si la dosis se omite: 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 RIVAROXABAN PANALAB inmediatamente para asegurar la administración de 30 mg de Rivaroxabán diarios. En este caso deben ser administrados inmediatamente dos comprimidos recubiertos de Rivaroxabán 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 20 mg, una vez al día, el paciente debe tomar RIVAROXABAN PANALAB inmediatamente para asegurar la administración de 20 mg de Rivaroxabán diarios. El paciente deberá continuar con la dosis habitual de 20 mg una vez al día tal como se recomienda para los días sucesivos.

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

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática: Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con coagulopatía que lleva a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia (ver “*contraindicaciones*”).

No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con otras enfermedades hepáticas (ver “*Propiedades farmacocinéticas*”).

Los datos clínicos limitados en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica (Ver “*propiedades farmacocinéticas*”).

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) (ver “*contraindicaciones*” y “*Propiedades farmacocinéticas*”).

Pacientes con insuficiencia renal: no se requiere ningún ajuste de la dosis si Rivaroxabán se administra en los pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina $\text{ClCr} \leq 80 - 50 \text{ mL/min}$) o moderada ($\text{ClCr} < 50 - 30 \text{ mL/min}$) (ver “*Propiedades Farmacocinéticas*”).

Datos clínicos limitados obtenidos en pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{ClCr} < 30 - 15 \text{ mL/min}$) indican que los niveles plasmáticos de Rivaroxabán se incrementan significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto Rivaroxabán debe utilizarse con precaución en los mismos (Ver “*advertencias y precauciones especiales de empleo*”, “*propiedades farmacocinéticas*”).

No se recomienda el uso de Rivaroxabán en pacientes con $\text{ClCr} < 15 \text{ mL/min}$ (ver “*advertencias y precauciones especiales de empleo*” y “*Propiedades farmacocinéticas*”).

Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a Rivaroxabán: el tratamiento con AVK debe interrumpirse y la terapia con Rivaroxabán debe iniciarse cuando el RIN es $\leq 2,5$.

Cuando los pacientes cambien AVK a Rivaroxabán, los valores de RIN se elevarán falsamente después de la ingesta de Rivaroxabán. El RIN no es válido para medir la actividad anticoagulante de Rivaroxabán, y por lo tanto no debe utilizarse (ver “*interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*”).

Cambio de Rivaroxabán a antagonistas de la vitamina K (AVK): existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de Rivaroxabán a AVK. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que Rivaroxabán puede contribuir a un RIN elevado.

En los pacientes que cambian de Rivaroxabán a AVK, los AVK 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 AVK, seguidas por dosis de AVK orientadas por la determinación del RIN. Mientras que los pacientes están con Rivaroxabán y AVK, el RIN no se debe determinar antes de 24 h (después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de Rivaroxabán). Después de discontinuar Rivaroxabán, la determinación del RIN puede hacerse de manera fiable 24 horas

después de la última dosis (ver “interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción” y “posología y forma de administración”).

Cambio de anticoagulantes parenterales a Rivaroxabán: para los pacientes que actualmente reciben un anticoagulante parenteral, empezar con Rivaroxabán 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (p.ej., HBPM) o en el momento de la interrupción de la administración continua de un fármaco parenteral (p.ej., heparina no fraccionada por vía intravenosa).

Cambio de Rivaroxabán a anticoagulantes parenterales: suspender Rivaroxabán y administrar la primera dosis del anticoagulante parenteral, cuando hubiera correspondido la próxima dosis de Rivaroxabán.

Niños y adolescentes: no se ha establecido la seguridad y la eficacia para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos: no se requiere ajuste de la dosis por edad (ver “Propiedades farmacocinéticas”).

Sexo: no se requiere ajustar la dosis en función del sexo (ver “Propiedades farmacocinéticas”).

Peso corporal: no se requiere ajuste de la dosis por peso corporal (ver “Propiedades farmacocinéticas”).

Diferencias interétnicas: no se requiere ningún ajuste de la dosis según las diferencias étnicas (ver “Propiedades farmacocinéticas”).

CONTRAINDICACIONES

Rivaroxabán está contraindicado en los pacientes:

- Con hipersensibilidad al Rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido recubierto (ver “composición”);
- Con hemorragia activa, clínicamente significativa (p. ej., hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal);
- Con enfermedad hepática que se asocie a coagulopatía que lleve a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia (ver “propiedades farmacocinéticas”);
- No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxabán en mujeres embarazadas. Los datos en animales demuestran que el Rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, el uso de Rivaroxabán está contraindicado durante el embarazo (ver “Embarazo y lactancia” y “Datos preclínicos sobre seguridad”);
- No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxabán en madres lactantes. Los datos en animales indican que Rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, Rivaroxabán sólo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna (ver “Embarazo y lactancia” y “Datos preclínicos sobre seguridad”).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Los pacientes con fibrilación auricular y válvulas protésicas

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

Pacientes que reciben concomitantemente tratamiento con inhibidores sistémicos de CYP3A4 o P-gp (ketoconazole) e inhibidores de la proteasa (Ritonavir)

El Rivaroxabán no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del HIV (p. ej., ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de CYP 3A4 y P-gp. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (2,6 veces en promedio) que puede ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia. Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, inhibidor moderado de CYP3A4, tiene menos efecto sobre la exposición a Rivaroxabán y puede ser co-administrado (ver “interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Tratamiento de TVP y EP: insuficiencia renal

Rivaroxabán se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr < 30 - 50 mL/min) que reciben medicación concomitante que ocasiona concentraciones plasmáticas aumentadas de Rivaroxabán (ver “interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Prevención del ACV en FA, Tratamiento de TVP y EP: insuficiencia renal

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

Debido a datos clínicos limitados, Rivaroxabán debe usarse con precaución en pacientes con ClCr < 15 – 30 mL/min (Ver “Propiedades farmacocinéticas”).

No se dispone de datos clínicos disponibles de pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr < 15 mL/min). Por tanto, no se recomienda el uso de Rivaroxabán en estos pacientes (ver “Posología y forma de administración”, “Propiedades farmacocinéticas”). Los pacientes con insuficiencia renal grave o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del HIV se han de monitorear cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento (Ver *interacción con otros productos con otros productos medicinales y otras formas de interacción*”).

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

Riesgo de hemorragia

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

- Trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos;
- Hipertensión arterial grave y no controlada;
- Enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa;
- Ulceraciones gastrointestinales recientes;
- Retinopatía vascular;
- Hemorragia intracraneal o intracerebral reciente;
- Anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas;
- Cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica;
- Bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar.

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroides (AINEs), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos.

Para los pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa se puede considerar un tratamiento profiláctico adecuado (ver “interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

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

Uso a largo plazo para el tratamiento de TVP, EP, Prevención de infartos en fibrilación auricular y Síndrome coronario agudo

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, génito-urinaria) y anemia en los pacientes que recibían Rivaroxaban a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas cuando se considere apropiado.

Cirugía e intervenciones

Si fuera necesario un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, Rivaroxaban debe suspenderse por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y en base la valoración clínica del médico. Si el procedimiento no puede retrasarse, deberá evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención.

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

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

Prevención del TEV: Anestesia neuroaxial (epidural/espinal)

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

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

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

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

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

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

Para extraer un catéter epidural, y en base a las características farmacocinéticas generales de Rivaroxabán, debe transcurrir al menos 2 veces la vida media, es decir al menos 18 horas en los pacientes jóvenes y 26 horas en pacientes de edad avanzada luego de la última administración de Rivaroxabán.

Rivaroxabán debe administrarse inmediatamente después de pasadas 6 horas del retiro del catéter. Si ocurre una punción traumática, la administración de Rivaroxabán debe postergarse por 24 horas.

Mujeres en edad fértil

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

Prolongación del intervalo QTc

No se ha observado un efecto de prolongación del intervalo QTc con Rivaroxabán. (Ver “*propiedades farmacocinéticas*”).

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

No se recomienda Rivaroxabán 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 Rivaroxabán en estas situaciones clínicas.

Pacientes con enfermedad hepática significativa (Insuficiencia hepática/Child Pugh C)

No se dispone de datos en cuanto a los pacientes Child Pugh C (ver “*posología y forma de administración*” y “*contraindicaciones*”).

Información sobre los excipientes

Dado que este medicamento contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la lactosa o a la galactosa (p.ej., deficiencia de lactasa de los lapones o malabsorción de glucosa-galactosa) no deberían tomar Rivaroxabán. (Ver “*composición*”).

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Interacciones farmacocinéticas

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

Inhibición del CYP

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

Inducción del CYP

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

Efectos sobre el Rivaroxabán

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

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

La administración concomitante del Rivaroxabán con ritonavir, un inhibidor de la proteasa del VIH (600 mg cada 12 horas), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la P-gp, produjo un aumento de 2,5 veces del ABC media del Rivaroxabán y un aumento de 1,6 veces de la C_{max} media del Rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.

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

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

La eritromicina (500 mg cada 8 horas), que inhibe moderadamente el CYP 3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces de la ABC y la C_{max} medias del Rivaroxabán. 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 del ABC media y de 1,6 veces de la C_{máx} de Rivaroxabán comparados con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2,0 veces del ABC media y de 1,6 veces de la C_{máx} de Rivaroxabán comparados con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante (*ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”*).

La administración de fluconazol (400 mg una vez al día), considerado como un inhibidor moderado del CYP 3A4, ocasionó un aumento de 1,4 veces del ABC medio del Rivaroxabán, y un incremento de 1,3 veces en la C_{máx} media. Este incremento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y la C_{máx} y es considerada como clínicamente no relevante (*ver “advertencias y precauciones especiales de empleo”*).

La administración concomitante de Rivaroxabán con inductores fuertes del CYP 3A4 y P-gp, como puede ser la rifampicina, produjo una disminución aproximada del 50% en el ABC media del Rivaroxabán, con disminuciones simultáneas de sus efectos farmacodinámicos (*ver “Propiedades farmacocinéticas”*).

El uso concomitante de Rivaroxabán con otros inductores fuertes del CYP3A4 (p.ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) también puede dar lugar a una concentración plasmática disminuida de Rivaroxabán. La disminución de las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán se considera clínicamente no importante en pacientes tratados con 10 mg de Rivaroxabán una vez al día para la prevención del TEV después de cirugías ortopédicas mayores en las extremidades inferiores. Los inductores potentes del CYP3A4 deben ser co-administrados con precaución (*Ver “propiedades farmacocinéticas”*).

Interacciones farmacodinámicas

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

El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, y seguido de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró ninguna interacción farmacocinética (con RIVAROXABÁN 15 mg), pero se observó un aumento relevante de los tiempos de sangrado en un subgrupo de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, ni las concentraciones de P-selectina ni de los receptores GPIIb/IIIa (*ver “advertencias y precauciones*

especiales de empleo”).

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

El cambio de los pacientes de warfarina (RIN 2,0 a 3,0) a Rivaroxabán (20 mg) o de Rivaroxabán (20 mg) a warfarina (RIN 2,0 a 3,0) aumentó el tiempo de protrombina / RIN más que aditivamente (se pueden observar 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 Rivaroxabán durante el período de conversión, se puede utilizar la actividad anti-factor Xa, el PiCT y el HepTest® debido a que estas pruebas no fueron afectadas por la warfarina. Desde el día 4 en adelante, después de suspender la warfarina, todas las pruebas (incluido el TP, TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y PET) reflejan sólo el efecto de Rivaroxabán (*ver “posología y forma de administración”*).

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

No se observó interacción farmacocinética entre la warfarina y Rivaroxabán.

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

La administración concomitante del inhibidor de la bomba de protones omeprazol, del antagonista de los receptores H_2 ranitidina y del antiácido hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio no afectó la biodisponibilidad ni la farmacocinética de Rivaroxabán.

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

Alimentos y productos lácteos

Los comprimidos recubiertos de RIVAROXABAN PANALAB 10 mg pueden tomarse con o sin alimentos.

Los comprimidos recubiertos de RIVAROXABAN PANALAB 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos.

(Ver “Propiedades farmacocinéticas”).

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 Rivaroxabán (*ver “propiedades farmacodinámicas”*).

Embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción

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

Embarazo

La seguridad y eficacia de Rivaroxabán no se ha establecido en mujeres embarazadas.

En ratas y conejos, el Rivaroxabán demostró una toxicidad materna pronunciada con alteraciones placentarias relacionadas con su modo de acción farmacológico (p. ej.,

complicaciones hemorrágicas) que ocasiona toxicidad en la reproducción. Debido al riesgo intrínseco de hemorragia y a la evidencia de que Rivaroxabán atraviesa la placenta, Rivaroxabán está contraindicado en el embarazo (*Ver “contraindicaciones” y “Datos preclínicos sobre seguridad”*).

Lactancia

La seguridad y eficacia de Rivaroxabán no se ha establecido en madres lactantes. En las ratas, el Rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, el Rivaroxabán sólo puede administrarse después de interrumpir la lactancia materna (*ver “contraindicaciones” y “Datos preclínicos sobre seguridad”*).

Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas

Se han reportado síncope y mareos que puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas (*ver “reacciones adversas”*). Los pacientes que experimentan estas reacciones adversas no deben conducir o utilizar máquinas.

Empleo en niños y adolescentes hasta los 18 años: No se han establecido la seguridad y eficacia para la administración a niños y adolescentes menores de 18 años (*ver “posología y forma de administración”*)

Pacientes geriátricos: *ver “posología y forma de administración”*.

Sexo: *ver “posología y forma de administración”*.

Peso corporal: *ver “posología y forma de administración - peso corporal”*.

Empleo en pacientes con insuficiencia hepática: *ver “posología y forma de administración” y “propiedades farmacocinéticas”*.

Empleo en pacientes con insuficiencia renal: *ver “posología y forma de administración” y “propiedades farmacocinéticas”*.

Diferencias étnicas: *ver “posología y forma de administración” y “propiedades farmacocinéticas”*.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En un estudio publicado, se notificaron eventos adversos emergentes del tratamiento en aproximadamente el 67% de los pacientes expuestos al menos a una dosis de Rivaroxabán. Aproximadamente el 22% de los pacientes experimentaron eventos adversos que se consideraron relacionados con el tratamiento, según se evaluó por los investigadores. En pacientes tratados con 10 mg de Rivaroxabán, sometidos a cirugía de reemplazo de rodilla o cadera y en pacientes médicamente enfermos y hospitalizados, se presentaron eventos hemorrágicos en aproximadamente el 6,8% y 12,6% de los pacientes, respectivamente, y anemia en aproximadamente el 5,9% y 2,1% de los pacientes, respectivamente. En pacientes tratados con 15 mg dos veces al día de Rivaroxabán, seguidos de 20 mg una vez al día, para el tratamiento de TVP o EP, o con 20 mg una vez al día para la prevención de TVP recurrente y EP, se presentaron eventos hemorrágicos en aproximadamente el 27,8% de los pacientes y anemia en aproximadamente el 2,2% de los pacientes. En los pacientes tratados para la prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico se reportó hemorragia de cualquier tipo o gravedad, con una tasa de eventos de 28 por 100 pacientes/año, y anemia con una tasa de eventos de 2.5 por 100 pacientes/año. En pacientes tratados para la prevención de muerte de origen cardiovascular y de infarto de miocardio después de un síndrome coronario agudo (SCA), se informó hemorragia de cualquier tipo o gravedad con una tasa de eventos de 22 por 100 pacientes/año. La anemia se informó con una tasa de eventos de 1,4 por 100 pacientes/año.

Debido al modo de acción farmacológica, Rivaroxabán puede asociarse a un aumento

del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta, de cualquier tejido y órgano, que puede producir anemia post-hemorrágica. El riesgo de hemorragia puede ser mayor en determinados grupos de pacientes, p.ej., pacientes con hipertensión arterial severa no controlada y/o en tratamiento concomitante con fármacos que afecten a la hemostasia (ver “advertencias y precauciones de empleo”).

Los signos, síntomas y gravedad (incluyendo desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la magnitud de la hemorragia y/o anemia (ver “Sobredosificación”).

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

Como consecuencia de sangrado severo se ha informado con Rivaroxabán complicaciones secundarias como ser el síndrome compartimental e insuficiencia renal debido a la hipoperfusión.

Por lo tanto, al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado, deberá plantearse la posibilidad de una hemorragia.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas comunicadas con Rivaroxabán se resumen en la tabla a continuación. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ($\geq 1 / 10$);

Frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $<1 / 10$);

Poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $<1 / 100$);

Raras ($\geq 1/10.000$ y $<1/1.000$).

Tabla 1. Todas las reacciones adversas emergentes del tratamiento, reportadas en pacientes

ÓRGANO O SISTEMA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
TRASTORNOS DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO	Anemia (incl. Parámetros de laboratorio respectivos)	Trombosis (incl. Aumento del recuento de plaquetas)	
TRASTORNOS CARDÍACOS		Taquicardia	
TRASTORNOS OCULARES	Hemorragia ocular (incl. hemorragia de la conjuntiva)		
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	Sangrado gingival, Hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal) Dispepsia Dolor abdominal y gastrointestinal Náuseas Estreñimiento ^A Diarrea Vómitos ^A	Sequedad de la boca	
TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN	Fiebre ^A Edema periférico, disminución general de fuerzas y energía (incl. Fatiga, astenia)	Sensación de malestar	Edema localizado ^A
TRASTORNOS HEPATOBILIARES		Anomalía de la función hepática	Ictericia
TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO		Reacción alérgica Dermatitis alérgica	

PROYECTO DE PROSPECTO – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

LESIONES TRAUMÁTICAS, INTOXICACIONES Y COMPLICACIONES	Hemorragia posterior a la intervención (incluyendo la anemia postoperatoria, y la hemorragia por la herida) Contusión	Secreción de la herida ^A	Pseudoaneurisma vascular ^C
EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS	Aumento de las transaminasas	Aumento de la bilirrubina, Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea ^A Aumento de la LDH ^A , Aumento de la lipasa ^A Aumento de la amilasa ^A Aumento de la GGT ^A	Aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento concomitante de la ALT)
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS DEL TEJIDO CONJUNTIVO Y DE LOS HUESOS	Dolor en la extremidad ^A	Hemartrosis	Hemorragia muscular
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	Mareos Cefalea	Hemorragia cerebral e intracraneal Síncope	
TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS	Hemorragia del tracto urogenital (incl. Hematuria y menorragia) ^B Insuficiencia renal (incl. Aumento de la creatinina en la sangre, aumento de la urea en la sangre, aumento de la urea en la sangre) ^A		
TRASTORNOS DE LA VIA RESPIRATORIA	Epistaxis Hemoptisis		
TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO	Prurito (incl. Casos raros de prurito generalizado) Exantema Equimosis Hemorragia cutánea y subcutánea	Urticaria	
TRASTORNOS VACULARES	Hipotensión Hematoma		

^A Observado luego de las cirugías ortopédicas mayores de las extremidades inferiores.

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

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

Observaciones posteriores a la comercialización

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

Trastornos del sistema inmunológico: Angioedema y edema alérgico.

(Estos eventos fueron poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)).

Trastornos hepatobiliares: colestasis, hepatitis (incluida lesión hepatocelular) (Estos eventos fueron raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$)).

Trastornos hematológicos y del sistema linfático: trombocitopenia (Estos eventos fueron poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)).

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

SOBREDOSIS

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutierrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital General de Agudos J. A. Fernandez Tel.: (011) 4808-2655

Centro de Asistencia Toxicología La Plata Tel.: (0221) 451-5555

Se han reportado casos raros de sobredosis de hasta 600 mg sin complicaciones hemorrágicas u otras reacciones adversas. Debido a la absorción limitada, es de esperar un efecto techo sin incremento adicional en la exposición plasmática promedio a dosis supratrapéuticas de 50 mg o superiores.

No hay disponible ningún antídoto específico que antagonice el efecto farmacodinámico de Rivaroxabán. Puede considerarse el uso de carbón activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por Rivaroxabán.

Debido a la elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que el Rivaroxabán sea dializable.

Tratamiento de hemorragias

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

El Rivaroxabán tiene una vida media de aproximadamente 5 a 13 horas.

Se debe considerar la gravedad y localización de la hemorragia para el manejo de la situación.

Deberá plantearse el tratamiento sintomático adecuado, según sea necesario, como compresión mecánica (p.ej., para la epistaxis grave), hemostasis quirúrgica con procedimiento 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, debe plantearse la administración de uno de los siguientes procoagulantes:

- Concentrado de complejo de protrombina activada (APCC);
- Concentrado de complejo de protrombina (PCC);
- Factor VIIa recombinante (rF VIIa).

Sin embargo, actualmente hay una experiencia clínica muy limitada con el uso de estos productos en las personas que reciben Rivaroxabán (ver sección "Propiedades farmacodinámicas").

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante del Rivaroxabán. Hay poca experiencia con ácido tranexámico y ninguna con ácido aminocaproico y aprotinina en individuos que reciben Rivaroxabán.

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

INCOMPATIBILIDADES

No conocidas a la fecha.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 30 y 100 comprimidos.

MODO DE CONSERVACIÓN

Se aconseja conservar el producto a temperatura ambiente hasta 30°C, en su envase original.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
Certificado Nro. XXXXX

LABORATORIOS PANALAB S.A.

Famatina 3415, CABA C1437IOK.
Tel. 4117-7700

Directora Técnica: María Gabriela Palma – Farmacéutica

Elaborado en Galicia 2652, CABA C1416DHR.
Acondicionado en Famatina 3415, CABA C1437IOK.

Fecha de última revisión:

TARJETA DE ALERTA PARA EL PACIENTE

Debe entregarse una tarjeta de alerta a cada paciente al que se le receta Rivaroxaban panalab 15 mg ó 20 mg y explicarle lo que supone el tratamiento anticoagulante. En concreto, se le debe explicar al paciente la importancia de la adherencia al tratamiento, cómo puede reconocer los signos de sangrado y cuándo debe buscar atención médica.

La tarjeta de alerta para el paciente informará a los médicos y odontólogos acerca del tratamiento anticoagulante del paciente y contendrá información de contacto en caso de urgencia. El paciente debe ser instruido para llevar consigo la tarjeta de alerta para el paciente en todo momento y mostrarla a todo el personal sanitario que le atienda.

RECOMENDACIONES PARA LA POSOLOGÍA

Posología para los pacientes con fibrilación auricular

La dosis recomendada para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular es de 20 mg una vez al día. Tomar con alimentos

En los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día

Pacientes con insuficiencia renal:

Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (15 a 29 ml/min), la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día. En pacientes con IR grave debe usarse con precaución ya que las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban aumentan significativamente.

No se recomienda en pacientes con un aclaramiento de creatinina <15ml/min.

Duración del tratamiento:

El tratamiento con rivaroxaban debe continuarse durante un tiempo prolongado, siempre que el beneficio de la prevención del ictus supere el riesgo potencial de sangrado.

Olvido de una dosis:

Si se olvida una dosis, el paciente deberá tomarla inmediatamente y seguir al día siguiente con la toma de la dosis diaria recomendada. No se debe tomar una dosis doble en el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Posología en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y en la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos

Inicialmente, los pacientes se tratan con 15 mg, dos veces al día, durante las tres primeras semanas. Tras este periodo inicial, la dosis será de 20 mg, una vez al día, durante el periodo de tratamiento continuo. Tomar con alimentos

*En pacientes con TVP/EP e insuficiencia renal: Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (15 a 29 ml/min) deben tratarse con 15 mg, dos veces al día, durante las tres primeras semanas. Posteriormente, la dosis recomendada es de 20 mg, una vez al día. En pacientes con IR grave debe usarse con precaución ya que las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban aumentan significativamente.

Debe considerarse una reducción de la dosis de 20 mg, una vez al día, a 15 mg una vez al día si el riesgo de sangrado valorado en el paciente supera el riesgo de recurrencia de la TVP y de EP. La recomendación para el uso de 15 mg se basa en el modelo farmacocinético que no se ha estudiado en este contexto clínico.

En pacientes con un aclaramiento de creatinina <15 ml/min no se recomienda el uso de Rivaroxaban.

Duración del tratamiento:

La duración del tratamiento debe establecerse de forma individual, tras una evaluación del beneficio del tratamiento frente al riesgo de sangrado.

Olvido de una dosis:

- Periodo de tratamiento dos veces al día (15 mg dos veces al día, durante las tres primeras semanas): Si el paciente olvida tomar una dosis, éste deberá tomar Rivaroxaban panalab inmediatamente, a fin de asegurar la toma de la dosis de 30 mg al día. Al día siguiente, deberá continuar con la dosis habitual, de 15 mg, dos veces al día.
- Periodo de tratamiento una vez al día (después de las tres semanas iniciales): Si el paciente olvida tomar una dosis, éste deberá tomar Rivaroxaban panalab inmediatamente y continuar al día siguiente con la dosis diaria recomendada. No se debe tomar una dosis doble en el mismo día para compensar una dosis olvidada.

TOMA POR VÍA ORAL

Rivaroxaban panalab 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos. La toma de estas dosis con alimentos, a la misma hora, contribuye a la absorción requerida del medicamento, asegurando así una biodisponibilidad elevada por vía oral. Nota: Rivaroxaban panalab está también disponible en dosis de 10 mg para la prevención del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. Esta dosis puede tomarse sin alimentos

TRATAMIENTO PERIOPERATORIO

Si se requiere un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica:

- Se debe interrumpir la administración de rivaroxaban por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible, y basándose en el criterio clínico del médico.
- Si la intervención no puede retrasarse, debe evaluarse el incremento del riesgo de sangrado frente a la urgencia de la intervención.

La administración de rivaroxaban debe reiniciarse lo más pronto posible tras el procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada.

CAMBIO DE TRATAMIENTO CON UN ANTAGONISTA DE LA VITAMINA K (AVK) A RIVAROXABAN

En la prevención del ictus y de la embolia sistémica el tratamiento con AVK debe interrumpirse e iniciarse el tratamiento con Rivaroxaban cuando el valor del INR sea $\leq 3,0$.

En el tratamiento de la TVP, de la EP y en la prevención de las recurrencias de TVP y de EP el tratamiento con un antagonista de la vitamina K debe interrumpirse e iniciarse el tratamiento con rivaroxaban cuando el valor del INR sea $\leq 2,5$.

La determinación del INR no sirve para medir la actividad anticoagulante de rivaroxaban; por lo que no debe utilizarse con este fin.

Existe la posibilidad de una anticoagulación incorrecta durante la transición de Rivaroxaban panalab a AVK. Es importante asegurar una anticoagulación adecuada, a la vez que se reduce al mínimo el riesgo de sangrado durante el cambio de tratamiento.

Administrar Rivaroxaban panalab y AVK a la vez hasta que el valor del INR sea $\geq 2,0$. Durante los dos primeros días del periodo de cambio se debe usar la posología inicial estándar del AVK, y después, la posología del AVK guiada por los valores del INR.

La determinación del INR no sirve para medir la actividad anticoagulante de Rivaroxaban

Rivaroxaban puede contribuir a aumentar los valores de INR:

- Mientras los pacientes reciben Rivaroxaban panalab y AVK, el valor de INR puede determinarse a partir de las 24 horas que siguen a la dosis de rivaroxaban y siempre antes de la siguiente dosis (es decir, debe determinarse el INR justo antes de la siguiente dosis de Rivaroxaban panalab).
- Una vez interrumpida la administración de rivaroxaban, el análisis del INR será fiable a partir de las 24 horas después de la última dosis.

Cambio de anticoagulante parenteral a Rivaroxaban panalab

- Anticoagulante parenteral administrado de manera continua, por ejemplo, heparina no fraccionada intravenosa: el tratamiento con rivaroxaban debe iniciarse en el momento de la interrupción del tratamiento anticoagulante parenteral.
- Anticoagulante parenteral en una pauta posológica fija, como una heparina de bajo peso molecular: el tratamiento con rivaroxaban debe iniciarse de 0 a 2 horas antes del momento de la siguiente administración programada del anticoagulante parenteral.

Cambio de Rivaroxaban panalab a anticoagulante parenteral

La primera dosis del anticoagulante parenteral debe administrarse en lugar de la siguiente dosis de rivaroxaban y a la misma hora.

RIESGO DE HEMORRAGIA

Rivaroxaban puede aumentar el riesgo de sangrado. Por este motivo, está contraindicado en pacientes:

- Con hemorragia activa clínicamente significativa.
- Con una lesión o enfermedad con un riesgo significativo de sangrado mayor, como por ejemplo úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.
- Con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh clases B y C.
- En tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, apixaban, dabigatran, etc.) excepto bajo las circunstancias de cambio de tratamiento a o desde rivaroxaban (ver sección 4.2) o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.
- Durante el embarazo y la lactancia.

Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con rivaroxaban.

POBLACIONES CON MAYOR RIESGO POTENCIAL DE HEMORRAGIAS

Los siguientes subgrupos de pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir hemorragia y se deberán monitorizar estrechamente en busca de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas. Ante cualquier descenso inexplicado de la hemoglobina o de la presión arterial se debe buscar un posible foco de hemorragia. La decisión sobre el tratamiento en estos pacientes se tomará tras evaluar el beneficio del tratamiento frente al riesgo de sangrado.

Pacientes con insuficiencia renal:

- Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min o grave (15 a 29 ml/min): ver las “Recomendaciones para la posología”.
- No está recomendado en pacientes con un aclaramiento de creatinina <15ml/min.

Pacientes que reciben concomitantemente otros medicamentos:

- Antimicóticos azólicos por vía sistémica (como el ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir): **no se recomienda el uso de rivaroxaban.**
- Medicamentos que afectan a la hemostasia, como los AINE, ácido acetilsalicílico, inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos.

Pacientes con otros factores de riesgo hemorrágico

Rivaroxaban no se recomienda en pacientes con un riesgo aumentado de sangrado, como por ejemplo en caso de:

- Enfermedad hemorrágica congénita o adquirida.
- Hipertensión arterial grave no controlada.
- Enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa.
- Retinopatía vascular.
- Bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar.

SOBREDOSIS

Debido a la absorción limitada, se prevé un efecto techo, sin aumentos posteriores de la exposición plasmática media, a dosis supratrapéuticas de 50 mg de rivaroxaban y superiores. En caso de sobredosis puede considerarse el uso de carbón activado para reducir la absorción. No existe antídoto específico.

En caso de surgir una complicación hemorrágica en un paciente tratado con Rivaroxaban panalab, la siguiente administración debe retrasarse o interrumpirse, según proceda.

El tratamiento individualizado de la hemorragia consiste en:

- Tratamiento sintomático, por ejemplo, compresión mecánica, hemostasia quirúrgica, reposición de fluidos.
- Soporte hemodinámico; transfusión de concentrado de hematíes, de plaquetas o plasma fresco congelado. En caso de hemorragia potencialmente mortal, que no puede controlarse con las medidas anteriores, debe plantearse la administración de un agente procoagulante específico, como por ejemplo, concentrado de complejo de protrombina (CCP), concentrado de complejo de protrombina activada (CCPA) o factor VIIa recombinante (FVIIa-r). Sin embargo, actualmente la experiencia clínica del uso de estos productos en pacientes que reciben rivaroxaban es muy limitada. Debido a la elevada fijación a las proteínas plasmáticas es de esperar que rivaroxaban no sea dializable

PRUEBAS DE COAGULACIÓN

El tratamiento con rivaroxaban no requiere una monitorización sistemática de la coagulación. La determinación de los niveles de rivaroxaban puede ser útil en situaciones excepcionales, en las que el conocimiento de la exposición puede ayudar en la toma de decisiones clínicas, como por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia.

Si está clínicamente indicado:

- Determinar los niveles de rivaroxaban mediante métodos de ensayo Anti-FXa con calibradores específicos.
- Valorar la hemostasia del paciente mediante la determinación del tiempo de protrombina (TP) con Neoplastin (ver la ficha técnica adjunta).

La determinación del INR no sirve para medir la actividad anticoagulante de rivaroxaban. Debido a su mecanismo de acción, los resultados de las siguientes pruebas de coagulación estarán aumentados: TP, tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa) e índice internacional normalizado (INR).

Las decisiones sobre la posología o el tratamiento no deben basarse en los resultados del INR, excepto cuando se cambia de rivaroxaban a AVK



SANTOS Daniel Gustavo
CUIL 20211558750



VAN DER TUIN German Jorge Enrique
CUIL 20211553112



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

**RIVAROXABAN PANALAB
RIVAROXABAN 10 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

LOTE:

VENCIMIENTO:

PANALAB S.A. ARGENTINA



VAN DER TUIN German Jorge Enrique
CUIL 20211553112



SANTOS Daniel Gustavo
CUIL 20211558750



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

**RIVAROXABAN PANALAB
RIVAROXABAN 15 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

LOTE:

VENCIMIENTO:

PANALAB S.A. ARGENTINA



VAN DER TUIN German Jorge Enrique
CUIL 20211553112



SANTOS Daniel Gustavo
CUIL 20211558750



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

**RIVAROXABAN PANALAB
RIVAROXABAN 20 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

LOTE:

VENCIMIENTO:

PANALAB S.A. ARGENTINA



VAN DER TUIN German Jorge Enrique
CUIL 20211553112



SANTOS Daniel Gustavo
CUIL 20211558750



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

**RIVAROXABAN PANALAB
RIVAROXABAN 10 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
Envase x 10 comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene (mg/comp):

<i>Componente</i>	<i>Contenido por unidad de forma farmacéutica</i>	<i>UNIDAD DE MEDIDA</i>
RIVAROXABAN	10,00	mg
Croscarmelosa sódica	3,00	mg
Celulosa Microcristalina PH200	20,00	mg
Estearato de magnesio	2,00	mg
Lactosa Monohidrato CD	64,00	mg
Lauril Sulfato de Sodio	1,00	mg
Opadry II HP85F28751	4,95	mg
Oxido de Hierro Rojo	0,05	mg

Posología: Ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

Modo de conservación: Conservar el producto a temperatura ambiente hasta 30°C, en su envase original.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
Certificado Nro. XXXXX

PANALAB S.A. ARGENTINA

Famatina 3415, CABA C1437IOK.
Tel. 4117-7700

Directora Técnica: María Gabriela Palma – Farmacéutica

Elaborado en Galicia 2652, CABA C1416DHR.
Fraccionado y Acondicionado en Famatina 3415, CABA C1437IOK.

**RIVAROXABAN PANALAB
RIVAROXABAN 10 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
Envase x 30 comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene (mg/comp):

<i>Componente</i>	<i>Contenido por unidad de forma farmacéutica</i>	<i>UNIDAD DE MEDIDA</i>
RIVAROXABAN	10,00	mg
Croscarmelosa sódica	3,00	mg
Celulosa Microcristalina PH200	20,00	mg
Estearato de magnesio	2,00	mg
Lactosa Monohidrato CD	64,00	mg
Lauril Sulfato de Sodio	1,00	mg
Opadry II HP85F28751	4,95	mg
Oxido de Hierro Rojo	0,05	mg

Posología: Ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

Modo de conservación: Conservar el producto a temperatura ambiente hasta 30°C, en su envase original.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
Certificado Nro. XXXXX

PANALAB S.A. ARGENTINA

Famatina 3415, CABA C1437IOK.
Tel. 4117-7700

Directora Técnica: María Gabriela Palma – Farmacéutica

Elaborado en Galicia 2652, CABA C1416DHR.
Fraccionado y Acondicionado en Famatina 3415, CABA C1437IOK.

**RIVAROXABAN PANALAB
RIVAROXABAN 10 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
Envase x 100 comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene (mg/comp):

Componente	Contenido por unidad de forma farmacéutica	UNIDAD DE MEDIDA
RIVAROXABAN	10,00	mg
Croscarmelosa sódica	3,00	mg
Celulosa Microcristalina PH200	20,00	mg
Estearato de magnesio	2,00	mg
Lactosa Monohidrato CD	64,00	mg
Lauril Sulfato de Sodio	1,00	mg
Opadry II HP85F28751	4,95	mg
Oxido de Hierro Rojo	0,05	mg

Posología: Ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

Modo de conservación: Conservar el producto a temperatura ambiente hasta 30°C, en su envase original.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
Certificado Nro. XXXXX

PANALAB S.A. ARGENTINA

Famatina 3415, CABA C1437IOK.
Tel. 4117-7700

Directora Técnica: María Gabriela Palma – Farmacéutica

Elaborado en Galicia 2652, CABA (C)
Fraccionado y Acondicionado en Famatina 34

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

7IOK.



VAN DER TUIN German Jorge Enrique
CUIL 20211553112



SANTOS Daniel Gustavo
CUIL 20211558750

**RIVAROXABAN PANALAB
RIVAROXABAN 15 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
Envase x 10 comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene (mg/comp):

<i>Componente</i>	<i>Contenido por unidad de forma farmacéutica</i>	<i>UNIDAD DE MEDIDA</i>
RIVAROXABAN	15,00	mg
Croscarmelosa sódica	4,50	mg
Celulosa Microcristalina PH200	30,00	mg
Estearato de magnesio	3,00	mg
Lactosa Monohidrato CD	96,00	mg
Lauril Sulfato de Sodio	1,50	mg
Opadry II HP85F28751	7,40	mg
Oxido de Hierro Rojo	0,10	mg

Posología: Ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

Modo de conservación: Conservar el producto a temperatura ambiente hasta 30°C, en su envase original.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
Certificado Nro. XXXXX

PANALAB S.A. ARGENTINA

Famatina 3415, CABA C1437IOK.
Tel. 4117-7700

Directora Técnica: María Gabriela Palma – Farmacéutica

Elaborado en Galicia 2652, CABA C1416DHR.
Fraccionado y Acondicionado en Famatina 3415, CABA C1437IOK.

**RIVAROXABAN PANALAB
RIVAROXABAN 15 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
Envase x 30 comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene (mg/comp):

<i>Componente</i>	<i>Contenido por unidad de forma farmacéutica</i>	<i>UNIDAD DE MEDIDA</i>
RIVAROXABAN	15,00	mg
Croscarmelosa sódica	4,50	mg
Celulosa Microcristalina PH200	30,00	mg
Estearato de magnesio	3,00	mg
Lactosa Monohidrato CD	96,00	mg
Lauril Sulfato de Sodio	1,50	mg
Opadry II HP85F28751	7,40	mg
Oxido de Hierro Rojo	0,10	mg

Posología: Ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

Modo de conservación: Conservar el producto a temperatura ambiente hasta 30°C, en su envase original.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
Certificado Nro. XXXXX

PANALAB S.A. ARGENTINA

Famatina 3415, CABA C1437IOK.
Tel. 4117-7700

Directora Técnica: María Gabriela Palma – Farmacéutica

Elaborado en Galicia 2652, CABA C1416DHR.
Fraccionado y Acondicionado en Famatina 3415, CABA C1437IOK.

**RIVAROXABAN PANALAB
RIVAROXABAN 15 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
Envase x 100 comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene (mg/comp):

Componente	Contenido por unidad de forma farmacéutica	UNIDAD DE MEDIDA
RIVAROXABAN	15,00	mg
Croscarmelosa sódica	4,50	mg
Celulosa Microcristalina PH200	30,00	mg
Estearato de magnesio	3,00	mg
Lactosa Monohidrato CD	96,00	mg
Lauril Sulfato de Sodio	1,50	mg
Opadry II HP85F28751	7,40	mg
Oxido de Hierro Rojo	0,10	mg

Posología: Ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

Modo de conservación: Conservar el producto a temperatura ambiente hasta 30°C, en su envase original.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
Certificado Nro. XXXXX

PANALAB S.A. ARGENTINA

Famatina 3415, CABA C1437IOK.
Tel. 4117-7700

Directora Técnica: María Gabriela Palma – Farmacéutica

Elaborado en Galicia 2652, CABA (C)
Fraccionado y Acondicionado en Famatina 34

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

7IOK.



VAN DER TUIN German Jorge Enrique
CUIL 20211553112



SANTOS Daniel Gustavo
CUIL 20211558750

**RIVAROXABAN PANALAB
RIVAROXABAN 20 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
Envase x 10 comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene (mg/comp):

<i>Componente</i>	<i>Contenido por unidad de forma farmacéutica</i>	<i>UNIDAD DE MEDIDA</i>
RIVAROXABAN	20,00	mg
Croscarmelosa sódica	6,00	mg
Celulosa Microcristalina PH200	40,00	mg
Estearato de magnesio	4,00	mg
Lactosa Monohidrato CD	128,00	mg
Lauril Sulfato de Sodio	2,00	mg
Opadry II HP85F28751	9,80	mg
Oxido de Hierro Rojo	0,20	mg

Posología: Ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

Modo de conservación: Conservar el producto a temperatura ambiente hasta 30°C, en su envase original.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
Certificado Nro. XXXXX

PANALAB S.A. ARGENTINA

Famatina 3415, CABA C1437IOK.
Tel. 4117-7700

Directora Técnica: María Gabriela Palma – Farmacéutica

Elaborado en Galicia 2652, CABA C1416DHR.
Fraccionado y Acondicionado en Famatina 3415, CABA C1437IOK.

**RIVAROXABAN PANALAB
RIVAROXABAN 20 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
Envase x 30 comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene (mg/comp):

<i>Componente</i>	<i>Contenido por unidad de forma farmacéutica</i>	<i>UNIDAD DE MEDIDA</i>
RIVAROXABAN	20,00	mg
Croscarmelosa sódica	6,00	mg
Celulosa Microcristalina PH200	40,00	mg
Estearato de magnesio	4,00	mg
Lactosa Monohidrato CD	128,00	mg
Lauril Sulfato de Sodio	2,00	mg
Opadry II HP85F28751	9,80	mg
Oxido de Hierro Rojo	0,20	mg

Posología: Ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

Modo de conservación: Conservar el producto a temperatura ambiente hasta 30°C, en su envase original.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
Certificado Nro. XXXXX

PANALAB S.A. ARGENTINA

Famatina 3415, CABA C1437IOK.
Tel. 4117-7700

Directora Técnica: María Gabriela Palma – Farmacéutica

Elaborado en Galicia 2652, CABA C1416DHR.
Fraccionado y Acondicionado en Famatina 3415, CABA C1437IOK.

**RIVAROXABAN PANALAB
RIVAROXABAN 20 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
Envase x 100 comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene (mg/comp):

Componente	Contenido por unidad de forma farmacéutica	UNIDAD DE MEDIDA
RIVAROXABAN	20,00	mg
Croscarmelosa sódica	6,00	mg
Celulosa Microcristalina PH200	40,00	mg
Estearato de magnesio	4,00	mg
Lactosa Monohidrato CD	128,00	mg
Lauril Sulfato de Sodio	2,00	mg
Opadry II HP85F28751	9,80	mg
Oxido de Hierro Rojo	0,20	mg

Posología: Ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

Modo de conservación: Conservar el producto a temperatura ambiente hasta 30°C, en su envase original.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
Certificado Nro. XXXXX

PANALAB S.A. ARGENTINA

Famatina 3415, CABA C1437IOK.
Tel. 4117-7700

Directora Técnica: María Gabriela Palma – Farmacéutica

Elaborado en Galicia, 2652, CABA (C)
Fraccionado y Acondicionado en Famatina 34

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

7IOK.



VAN DER TUIN German Jorge Enrique
CUIL 20211553112



SANTOS Daniel Gustavo
CUIL 20211558750

9 de febrero de 2021

DISPOSICIÓN N° 1039**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59386****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000199-18-1**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
RIVAROXABAN 10 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	664826
RIVAROXABAN 15 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	664839
RIVAROXABAN 20 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	664842



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, 09 DE FEBRERO DE 2021.-

DISPOSICIÓN N° 1039

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59386**

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: PANALAB S.A. ARGENTINA

Nº de Legajo de la empresa: 6998

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: RIVAROXABAN PANALAB

Nombre Genérico (IFA/s): RIVAROXABAN

Concentración: 10 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 10 mg

Excipiente (s)

CROSCARMELOSA SODICA 3 mg NÚCLEO 1 CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 20 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg NÚCLEO 1 LACTOSA MONOHIDRATO CD 64 mg NÚCLEO 1 LAURIL SULFATO DE SODIO 1 mg NÚCLEO 1 ALCOHOL POLIVINILICO 1,98 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 1,24 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 0,99 mg CUBIERTA 1 OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,05 mg CUBIERTA 1 TALCO 0,74 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: 1 BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: PRESENTACION DE 10: 1 CAJA CONTENIENDO 1 BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PRESENTACION DE 30: 1 CAJA CONTENIENDO 3 BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PRESENTACION DE 100: 1 CAJA CONTENIENDO 10 BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 10, 30, 100

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: EN SU ENVASE ORIGINAL

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: Inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo, con biodisponibilidad oral.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: - RIVAROXABAN PANALAB 10 mg está indicado para la prevención del Tromboembolismo Venoso (TEV) en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica ortopédica mayor de las extremidades inferiores. - RIVAROXABAN PANALAB 15 mg y 20 mg está indicado para la prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular. - RIVAROXABAN PANALAB 10 mg, 15 mg y 20 mg está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP), y para la prevención de la TVP y el 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
LABORATORIOS FRASCA S.R.L.	4237/09	GALICIA 2652/64/66	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

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

PANALAB S.A. ARGENTINA	6074/04	FAMATINA 3415/17	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
PANALAB S.A. ARGENTINA	6074/04	FAMATINA 3415/17	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: RIVAROXABAN PANALAB

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)

CROSCARMELOSA SODICA 4,5 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 1,5 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 30 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO CD 96 mg NÚCLEO 1
POLIETILENGLICOL 1,48 mg CUBIERTA 1
TALCO 1,11 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,1 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO 2,96 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,85 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: 1 BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: PRESENTACION DE 10: 1 CAJA CONTENIENDO 1 BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PRESENTACION DE 30: 1 CAJA CONTENIENDO 3 BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PRESENTACION DE 100: 1 CAJA CONTENIENDO 10 BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 10, 30, 100

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: EN SU ENVASE ORIGINAL

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: Inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo, con biodisponibilidad oral.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: - RIVAROXABAN PANALAB 10 mg está indicado para la prevención del Tromboembolismo Venoso (TEV) en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica ortopédica mayor de las extremidades inferiores. - RIVAROXABAN PANALAB 15 mg y 20 mg está indicado para la prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no

valvular. - RIVAROXABAN PANALAB 10 mg, 15 mg y 20 mg está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP), y para la prevención de la TVP y el 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
LABORATORIOS FRASCA S.R.L.	4237/09	GALICIA 2652/64/66	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
PANALAB S.A. ARGENTINA	6074/04	FAMATINA 3415/17	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
PANALAB S.A. ARGENTINA	6074/04	FAMATINA 3415/17	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: RIVAROXABAN PANALAB

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)

CROSCARMELOSA SODICA 6 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 40 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 4 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO CD 128 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 2 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 3,92 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 2,45 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 1,96 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,2 mg CUBIERTA 1
TALCO 1,47 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: 1 BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: PRESENTACION DE 10: 1 CAJA CONTENIENDO 1 BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PRESENTACION DE 30: 1 CAJA CONTENIENDO 3 BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PRESENTACION DE 100: 1 CAJA CONTENIENDO 10 BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 10, 30, 100

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: EN SU ENVASE ORIGINAL

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: Inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo, con biodisponibilidad oral.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: - RIVAROXABAN PANALAB 10 mg está indicado para la prevención del Tromboembolismo Venoso (TEV) en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica ortopédica mayor de las extremidades inferiores. - RIVAROXABAN PANALAB 15 mg y 20 mg está indicado para la prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular. - RIVAROXABAN PANALAB 10 mg, 15 mg y 20 mg está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP), y para la prevención de la TVP y el 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
LABORATORIOS FRASCA S.R.L.	4237/09	GALICIA 2652/64/66	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

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
PANALAB S.A. ARGENTINA	6074/04	FAMATINA 3415/17	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
PANALAB S.A. ARGENTINA	6074/04	FAMATINA 3415/17	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°: 1-0047-2000-000199-18-1



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932