



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-40662114-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-40662114-APN-DGA#ANMAT el Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO BALIARDA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para las Especialidades Medicinales denominadas RIXATIL 2,5 – RIXATIL 10 - RIXATIL 15 – RIXATIL 20 / RIVAROXABÁN Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / RIVAROXABÁN 2,5 mg; RIVAROXABÁN 10 mg; RIVAROXABÁN 15 mg; RIVAROXABÁN 20 mg; aprobada por Certificado N° 58.097.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO BALIARDA S.A. propietaria de las Especialidades Medicinales denominadas RIXATIL 2,5 – RIXATIL 10 - RIXATIL 15 – RIXATIL 20 / RIVAROXABÁN Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / RIVAROXABÁN 2,5 mg; RIVAROXABÁN 10 mg; RIVAROXABÁN 15 mg; RIVAROXABÁN 20 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-51932339-APN-DERM#ANMAT; IF-2020-51932223-APN-DERM#ANMAT; IF-2020-51932105-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-51931935-APN-DERM#ANMAT; IF-2020-51931827-APN-DERM#ANMAT; IF-2020-51931706-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.097, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-40662114-APN-DGA#ANMAT

DP



BALIARDA S.A.

Proyecto de Prospecto
RIXATIL 2,5
RIVAROXABAN 2,5 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Expendio bajo receta

FORMULA

Cada comprimido recubierto de RIXATIL 2,5 contiene:

Rivaroxabán 2,5 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa E15, povidona, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor directo del factor Xa. (Código ATC: B01AF01)

INDICACIONES

-Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardíacos elevados, en combinación con ácido acetilsalicílico, o con ácido acetilsalicílico + clopidogrel o ticlopidina.

-Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria o enfermedad arterial periférica sintomática, con alto riesgo de desarrollar acontecimientos isquémicos, en combinación con ácido acetilsalicílico.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCION FARMACOLÓGICA

Rivaroxabán es un inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo, con biodisponibilidad oral. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de coagulación de la sangre, inhibiendo la formación de trombina y de coágulos sanguíneos. Rivaroxabán no inhibe a la trombina activada (factor II activado) y no se ha demostrado que tenga efectos sobre las plaquetas.

FARMACODINAMIA:

Se ha observado inhibición de la actividad del factor Xa dependiente de la dosis. Rivaroxabán afecta el tiempo de protrombina (TP) de manera dependiente de la dosis, con una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas.

No es necesario monitorear los parámetros de la coagulación durante el tratamiento clínico de rutina con rivaroxabán. Sin embargo, de ser necesario, los niveles de rivaroxabán pueden medirse mediante el uso de tests cuantitativos y calibrados antifactor Xa.

FARMACOCINÉTICA:

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



BALIARDA S.A.

Absorción y biodisponibilidad: rivaroxabán se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas luego de 2 a 4 horas de la administración por vía oral.

La absorción oral de rivaroxabán es casi completa y la biodisponibilidad es alta (80-100%) para las dosis de 2,5 mg y 10 mg, independientemente de las condiciones de ayuno/alimentación.

La farmacocinética de rivaroxabán es aproximadamente lineal hasta dosis de 15 mg, una vez al día. A dosis más altas, rivaroxabán muestra una absorción limitada por la disolución: ante el aumento de dosis, la biodisponibilidad y la tasa de absorción se encuentran disminuidas. Esto es más pronunciado en ayunas que con alimento. Rivaroxabán presenta una variabilidad interindividual de 30-40%.

La absorción de rivaroxabán depende del sitio de liberación del medicamento en el tracto gastrointestinal. Se han reportado disminuciones del 29% y 56% en el ABC y la C_{max} , respectivamente, de rivaroxabán (comprimido), en comparación con la liberación de rivaroxabán (granulado) en el intestino delgado proximal. La exposición disminuye aún más si se libera el medicamento en la porción distal del intestino delgado o en el colon ascendente. Por lo tanto, se debe evitar la administración de rivaroxabán distal al estómago ya que puede disminuir la absorción y la exposición al medicamento.

Distribución: la unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 92-95% (principalmente a albúmina). El volumen de distribución en el estado estacionario es de aproximadamente 50 litros.

Metabolismo y eliminación: de la dosis administrada de rivaroxabán, aproximadamente 2/3 sufre degradación metabólica, donde la mitad es eliminada por vía renal y la otra mitad por vía fecal. El 1/3 restante se elimina mediante excreción directa renal como droga inalterada en la orina.

Rivaroxabán se metaboliza principalmente por vía CYP3A4, CYP2J2 y por mecanismos independientes del CYP. El metabolismo se basa principalmente en la degradación oxidativa. En estudios *in vitro* se ha observado que rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glucoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama).

La forma inalterada de rivaroxabán es el compuesto más importante en el plasma humano. Presenta una depuración sistémica de aproximadamente 10 litros/hora. Luego de la administración intravenosa de una dosis de 1 mg de rivaroxabán, la vida media de eliminación es de alrededor de 4,5 horas. Luego de la administración oral, la eliminación de rivaroxabán del plasma ocurre con vidas medias terminales de 5 a 9 horas en individuos jóvenes, y con vida medias terminales de 11 a 13 horas en pacientes de edad avanzada.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: debido a la disminución (aparente) de la depuración total y renal, los pacientes de edad avanzada presentan concentraciones plasmáticas mayores y valores medios del ABC aproximadamente 1,5 veces más altos que los pacientes jóvenes.

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

Insuficiencia hepática: estudios clínicos en pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) han mostrado cambios menores en las propiedades farmacocinéticas de rivaroxabán (aumento de 1,2

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



veces el ABC de rivaroxabán), en comparación con el grupo control. En pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), el ABC de rivaroxabán aumentó significativamente en 2,3 veces, en comparación con voluntarios sanos. Asimismo, estos pacientes presentaron una eliminación renal disminuida de rivaroxabán, similar a los pacientes con insuficiencia renal moderada. No hay datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) (véase CONTRAINDICACIONES).

Insuficiencia renal: se ha observado un aumento en la exposición a rivaroxabán inversamente proporcional a la disminución de la función renal. En pacientes con insuficiencia renal leve (Cl_{cr} de 80 a 50 ml/min), moderada (Cl_{cr} de 49 a 30 ml/min) o severa (Cl_{cr} de 29 a 15 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán aumentaron 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos (véase PRECAUCIONES). No hay datos disponibles en pacientes con clearance de creatinina <15 ml/min.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos:

- tras un síndrome coronario agudo con biomarcadores cardíacos elevados

Después de un síndrome coronario agudo, la dosis recomendada es un comprimido de 2,5 mg de rivaroxabán, dos veces al día. Los pacientes deben tomar también, de forma concomitante, una dosis diaria de 75-100 mg de ácido acetilsalicílico, o una dosis diaria de 75-100 mg de ácido acetilsalicílico combinado con una dosis diaria de 75 mg de clopidogrel o con una dosis diaria estándar de ticlopidina.

El tratamiento con rivaroxabán se debe iniciar tan pronto como sea posible luego de ocurrido el síndrome coronario agudo (incluyendo procedimientos de revascularización). Se debe iniciar el tratamiento con rivaroxabán una vez que el paciente se encuentra estabilizado, pasadas por lo menos 24 horas de la hospitalización y en el momento en que la administración parenteral de otra terapia anticoagulante normalmente se discontinuaría.

- con enfermedad arterial coronaria o enfermedad arterial periférica sintomática

La dosis recomendada es de un comprimido de 2,5 mg de rivaroxabán, dos veces al día. Los pacientes deben tomar también, de forma concomitante, una dosis diaria de 75-100 mg de ácido acetilsalicílico.

Se deberá evaluar la continuación del tratamiento en pacientes que hayan sufrido un acontecimiento trombotico agudo o que se deban someterse a una intervención vascular.

Situaciones posológicas particulares:

Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a rivaroxabán: cuando los pacientes cambian de AVK a rivaroxabán, los valores del RIN estarán falsamente elevados después de tomar rivaroxabán. Por lo tanto, el RIN no es válido para medir la actividad anticoagulante de rivaroxabán.

Cambio de rivaroxabán a antagonistas de la vitamina K (AVK): existe la posibilidad que los pacientes presenten una anticoagulación inadecuada durante la transición de rivaroxabán a AVK. Se debe garantizar una anticoagulación continua y adecuada durante la transición de rivaroxabán a un anticoagulante alternativo. Se debe observar que rivaroxabán puede contribuir a un RIN elevado.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.º 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



BALIARDA S.A.

En los pacientes que cambian el tratamiento de rivaroxabán a AVK, el AVK se debe administrar simultáneamente hasta que el RIN sea $\geq 2,0$. Durante los dos primeros días del período de cambio, se debe emplear una dosis inicial estándar de AVK, seguida por dosis de AVK orientadas por la determinación del RIN. Durante el tratamiento combinado de rivaroxabán y AVK, el RIN no se debe determinar antes de 24 horas posteriores a la dosis previa de rivaroxabán pero antes de la próxima dosis de rivaroxabán.

Luego de discontinuar el tratamiento de rivaroxabán, la determinación del RIN se puede hacer 24 horas después de la última dosis.

Cambio de anticoagulantes parenterales a rivaroxabán: los pacientes que reciben un anticoagulante por vía parenteral, deben discontinuar la administración parenteral e iniciar el tratamiento con rivaroxabán entre 0 y 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (como heparina de bajo peso molecular), o en el momento que se discontinúa la administración continua de un fármaco parenteral (como heparina no fraccionada intravenosa).

Cambio de rivaroxabán a anticoagulantes parenterales: se debe suspender el tratamiento con rivaroxabán y se debe administrar la primera dosis del anticoagulante por vía parenteral en el momento en que hubiera correspondido la siguiente dosis de rivaroxabán.

Poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada no se requiere ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal severa los datos clínicos son limitados. Por lo tanto, rivaroxabán se debe emplear con precaución en esta población.

Pacientes con insuficiencia hepática: en pacientes con enfermedades hepáticas asociadas a coagulopatías y a riesgos de hemorragia clínicamente significativos, incluyendo pacientes cirróticos, rivaroxabán está contraindicado.

Pacientes de edad avanzada: no se requiere ajuste de la dosis en esta población etaria.

Modo de administración:

Los comprimidos pueden ser ingeridos con o alejados de las comidas.

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

El comprimido triturado de rivaroxabán se puede administrar también por sonda nasogástrica. Se debe administrar en un volumen pequeño de agua, por la sonda nasogástrica, y posteriormente irrigarla con agua para su vaciado en el estómago.

Si el paciente olvidara tomar una dosis de rivaroxabán, se debe continuar con la dosis siguiente en el momento programado. La dosis no se debe duplicar para compensar la dosis olvidada.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- Hemorragia activa clínicamente significativa (como hemorragia intracraneal o gastrointestinal).

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



- Enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado clínicamente significativo, incluyendo pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada y severa.
- Tratamiento del síndrome coronario agudo concomitante con terapia antiagregante diferente de ácido acetilsalicílico o ácido acetilsalicílico + clopidogrel o ticlopidina, en pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio.
- Tratamiento de la enfermedad arterial coronaria o enfermedad arterial periférica sintomática concomitante con ácido acetilsalicílico, en pacientes que han sufrido previamente un accidente cerebrovascular hemorrágico o lacunar, o cualquier otro tipo de accidente cerebrovascular en el plazo de un mes.
- Lesión o enfermedad que se considera un factor de riesgo significativo de sangrado mayor (como úlcera gastrointestinal activa o reciente, neoplasias malignas, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, vórices esofágicas conocidas o sospechadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores).
- Tratamiento concomitante con otro anticoagulante (como heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, derivados de la heparina), anticoagulantes orales, excepto bajo las circunstancias específicas de un cambio de terapia anticoagulante, o en los casos en que la heparina no fraccionada se administre en las dosis necesarias para mantener abierto un catéter arterial o venoso central.
- Embarazo.
- Lactancia.

ADVERTENCIAS

- 1) La decisión de iniciar o no el tratamiento anticoagulante se debe tomar de forma individualizada, a partir de la evaluación del riesgo trombótico y hemorrágico de cada paciente.
- 2) Debido a que estos fármacos no cuentan, aún, con un antídoto específico que revierta su efecto, se recomienda al personal de salud, realizar un seguimiento clínico continuado de los pacientes, evaluando el cumplimiento terapéutico, teniendo en cuenta las situaciones clínicas en las que sea necesario interrumpir o ajustar el tratamiento anticoagulante (ej.: aparición de sangrados y/o otros efectos adversos, intervenciones quirúrgicas, ajuste de dosis por variación en la función renal, posibles interacciones farmacológicas que pudieran llegar a presentarse, cambio del tipo de anticoagulante, etc.).
- 3) Advertir a sus pacientes acerca de:
 - La importancia de la adherencia a dicho tratamiento, con el fin de evitar posibles complicaciones.
 - Signos y síntomas de alarma y cuando es necesario solicitar la atención de un profesional.
 - La necesidad de que los pacientes siempre informen a otros médicos, enfermeros, dentistas, farmacéuticos, o cualquier personal de la salud que se encuentra bajo tratamiento anticoagulante, a la hora de someterse a cualquier cirugía o a un procedimiento invasivo.



BALIARDA S.A.

- Que durante el tratamiento con anticoagulantes, las inyecciones intramusculares pueden causar hematomas, por lo que deben evitarse. Las inyecciones subcutáneas e intravenosas, por otra parte, no conducen a tales complicaciones.
- 4) No prescribir anticoagulantes orales concomitantemente con medicamentos que aumenten el riesgo de producir hemorragias, como agentes antiplaquetarios, heparinas, agentes fibrinolíticos y AINEs en uso crónico.
- 5) Se recomienda utilizar con precaución en condiciones que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración debe interrumpirse en caso de presentar hemorragia.
- 6) Se recuerda a los profesionales sanitarios la necesidad de notificar las sospechas de reacciones adversas, en particular por tratarse de fármacos de reciente comercialización.

General: en pacientes con síndrome coronario agudo, se ha estudiado la seguridad y eficacia de rivaroxabán en combinación con los antiagregantes plaquetarios ácido acetilsalicílico y clopidogrel/ticlopidina. No se ha estudiado, y no se recomienda, el tratamiento concomitante de rivaroxabán con otros agentes antiagregantes, como prasugrel o ticagrelor.

En pacientes con enfermedad arterial coronaria o enfermedad arterial periférica sintomática, se ha estudiado la seguridad y eficacia de rivaroxabán únicamente en combinación con ácido acetilsalicílico.

Riesgo de sangrado: los pacientes bajo tratamiento con rivaroxabán, como también con otros anticoagulantes, deben ser observados cuidadosamente en busca de signos de sangrado.

Los factores que incrementan el riesgo de sangrado incluyen:

- trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos.
- hipertensión arterial grave no controlada.
- enfermedad gastrointestinal sin ulceración activa que pueda causar complicaciones hemorrágicas (como enfermedad inflamatoria gastrointestinal, esofagitis, gastritis, reflujo gastroesofágico).
- retinopatía vascular.
- bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar.

Se debe administrar rivaroxabán con especial precaución en pacientes que hayan sufrido un síndrome coronario agudo o con enfermedad arterial coronaria o enfermedad arterial periférica sintomática, que tengan más de 75 años de edad y/o su peso corporal sea menos de 60 kg, y que tomen concomitantemente ácido acetilsalicílico o ácido acetilsalicílico más clopidogrel o ticlopidina, y sólo si el beneficio de prevenir eventos aterotrombóticos supera los riesgos de hemorragia. También se deberá utilizar con especial precaución en pacientes con enfermedad arterial coronaria que padezcan además una insuficiencia cardíaca sintomática grave.

Anestesia epidural o punción espinal: cuando se aplica anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o se realiza una punción lumbar en pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas, existe el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que puede provocar una parálisis permanente a largo plazo.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



BALIARDA S.A.

El riesgo de estos incidentes aumenta con el uso postoperatorio de catéteres epidurales permanentes, el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, y debido a punciones epidurales/lumbares a repetición o traumáticas. Por lo tanto, se debe monitorear frecuentemente la presencia de signos y síntomas de trastorno neurológico (como adormecimiento o debilidad en las extremidades inferiores, o disfunción intestinal o vesical).

Para reducir el potencial riesgo de sangrado asociado con el uso concomitante de rivaroxabán y la anestesia neuroaxial o punción espinal/lumbar, se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxabán. La colocación o remoción de un catéter epidural o una punción lumbar se puede realizar con mayor seguridad en el paciente, en el momento en que el efecto anticoagulante de rivaroxabán sea bajo. Sin embargo, el momento exacto en que el efecto anticoagulante alcanza niveles suficientemente bajo en cada paciente no se conoce.

Pacientes con síndrome antifosfolípídico: no se recomienda el uso de rivaroxabán en pacientes con antecedentes de trombosis a quienes se les haya diagnosticado síndrome antifosfolípídico. En aquellos casos positivos tanto para anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína I y anticoagulante lúpico, el tratamiento con rivaroxabán podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

PRECAUCIONES

Cirugía e intervenciones: si el paciente requiere un procedimiento invasivo o una cirugía, se deberá interrumpir la terapia con rivaroxabán al menos 12 horas antes de la intervención. Si un paciente se debe someter a cirugía electiva y no se desea el efecto antiplaquetario, se deberá interrumpir la administración de inhibidores de agregación plaquetaria según la información para prescripción de los mismos. Si no es posible posponer el procedimiento, se deberá evaluar el riesgo incrementado de sangrado vs la urgencia de la intervención. Se debe reiniciar el tratamiento con rivaroxabán tan pronto como sea posible luego del procedimiento invasivo o cirugía, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una adecuada hemostasia.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria: se han notificado casos de síncope y mareo. Por lo tanto, los pacientes deberán abstenerse de operar maquinarias peligrosas o conducir automóviles hasta que conozcan su susceptibilidad personal al fármaco.

Insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal moderada que reciben tratamiento concomitante con medicamentos que pueden elevar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán, se debe usar rivaroxabán con precaución (véase Interacciones medicamentosas).

En pacientes con insuficiencia renal severa, las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden estar aumentadas significativamente, y resultar en un aumento en el riesgo de sangrado. Por lo tanto, rivaroxabán se debe utilizar con precaución.

Pacientes de edad avanzada: esta población etaria puede presentar un incremento en el riesgo de sangrado (véase FARMACOCINETICA).

Dra. Estela Ferreyra
Aporada

Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



BALIARDA S.A.

Pacientes pediátricos: en niños y adolescentes menores de 18 años de edad no se recomienda el uso de rivaroxabán.

Embarazo: no se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxabán en mujeres embarazadas. Estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva. Debido al potencial de causar toxicidad reproductiva, al riesgo intrínseco de sangrado, y a la evidencia de que rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria, este medicamento se encuentra contraindicado en el embarazo.

Lactancia: Se desconoce si esta droga se excreta en la leche humana. Dado que numerosas drogas pasan a la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes, dependiendo de la importancia de rivaroxabán para la madre que amamanta se decidirá respecto a interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento.

Interacciones medicamentosas:

Rivaroxabán no induce ni inhibe el CYP3A4 ni ninguna otra isoforma del CYP.

Inhibidores de CYP3A4 y de glicoproteína P: se ha observado que inhibidores fuertes de sólo una de las vías de eliminación de rivaroxabán, ya sea CYP3A4 o glicoproteína P, provocan un menor aumento en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán, por lo tanto, el riesgo de sangrado para el paciente es menor.

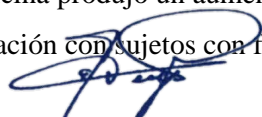
- *Ketoconazol:* la administración concomitante de rivaroxabán con 400 mg/día de ketoconazol (potente inhibidor de CYP3A4 y de glicoproteína P), produjo un aumento de 2,6 veces en el ABC medio en estado estacionario, y de 1,7 veces en la C_{max} media de rivaroxabán. Esto puede resultar en un riesgo de sangrado mayor. No se recomienda el uso de rivaroxabán en pacientes que reciben tratamiento concomitante con antimicóticos azólicos (como ketoconazol, itraconazol, voriconazol) por vía sistémica.

- *Ritonavir:* la administración concomitante de rivaroxabán con 600 mg/día de ritonavir (potente inhibidor de CYP3A4 y de glicoproteína P), produjo un aumento de 2,5 veces en el ABC medio y de 1,6 veces en la C_{max} media de rivaroxabán. Esto puede ocasionar un riesgo de sangrado mayor, por lo que el uso de rivaroxabán no está recomendado en los pacientes que reciben tratamiento concomitante con inhibidores de la proteasa por vía sistémica.

- *Clarithromicina:* el uso concomitante de rivaroxabán y 500 mg de claritromicina dos veces al día, (inhibidor fuerte de CYP3A4 e inhibidor moderado de glicoproteína P), ocasionó un aumento de 1,5 veces en el ABC medio de rivaroxabán y de 1,4 veces en la C_{max} .

- *Eritromicina:* el uso concomitante de rivaroxabán y 500 mg de eritromicina tres veces al día (inhibidor moderado de CYP3A4 y de glicoproteína P), produjo un aumento de 1,3 veces en el ABC y en la C_{max} medios de rivaroxabán.

En sujetos con insuficiencia renal leve, eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1,8 veces en el ABC y un aumento de 1,6 veces en la C_{max} medios de rivaroxabán, en comparación con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante. En sujetos con insuficiencia renal moderada, eritromicina produjo un aumento de 2,0 veces en el ABC y de 1,6 veces en la C_{max} medios de rivaroxabán, en comparación con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante.



Dra. Estela Ferreyra
Apoderada



Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



BALIARDA S.A.

- *Fluconazol*: el uso concomitante de rivaroxabán y 400 mg de fluconazol una vez al día, (inhibidor moderado de CYP3A4), ocasionó un aumento de 1,4 veces en el ABC y de 1,3 veces en la C_{max} medios de rivaroxabán.

- *Dronedarona*: debido a que la experiencia clínica de esta coadministración es limitada, se debe evitar la terapia concomitante de rivaroxabán con dronedarona.

Anticoagulantes: luego 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 antifactor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, aPTT). Enoxaparina no afecta las propiedades farmacocinéticas de rivaroxabán.

AINEs y antiagregantes plaquetarios: no se observó prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado luego de la administración concomitante de 15 mg de rivaroxabán y 500 mg de naproxeno.

No se observaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas clínicamente relevantes cuando rivaroxabán se administró conjuntamente con 500 mg de ácido acetilsalicílico.

La coadministración con clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró interacción farmacocinética con 15 mg de rivaroxabán, pero se observó un incremento del tiempo de sangrado en un subgrupo de pacientes, no relacionado con la agregación plaquetaria, la selectina P o los niveles de receptores GPIIb/IIIa.

Warfarina: el cambio de warfarina (RIN 2,0 a 3,0) a rivaroxabán (20 mg), o al revés, provoca un aumento aditivo en el tiempo de protrombina/RIN (se observaron valores individuales de RIN de hasta 12), en los efectos sobre el aPTT, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena. No se observó interacción farmacocinética entre warfarina y rivaroxabán.

Inductores de CYP3A4: la administración concomitante de rivaroxabán con rifampicina, un potente inductor de CYP3A4 (y de glicoproteína P), produjo una disminución de aproximadamente el 50% en el ABC medio de rivaroxabán. El uso concomitante de rivaroxabán con otros inductores potentes de CYP3A4 (como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxabán. Por lo tanto, la administración concomitante de rivaroxabán con inductores de CYP3A4 se debería evitar, a menos que el paciente sea monitoreado cuidadosamente en busca de signos y síntomas de trombosis.

Otras terapias concomitantes: no se han observado efectos farmacocinéticos o interacciones farmacodinámicas clínicamente significativos en la coadministración de rivaroxabán con midazolam (sustrato de CYP3A4), digoxina (sustrato de glicoproteína P), atorvastatina (sustrato de CYP3A4 y de glicoproteína P) u omeprazol.

REACCIONES ADVERSAS

Se evaluó la seguridad de rivaroxabán en 11 estudios de fase III, incluyendo a más de 30.000 pacientes tratados con rivaroxabán.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.º 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



BALIARDA S.A.

La reacción adversa más comúnmente reportada en pacientes tratados con rivaroxabán fue: sangrado. Las formas de sangrado mayormente reportadas ($\geq 4\%$) fueron: epistaxis (5,9%) y hemorragia del tracto gastrointestinal (4,2%). En total, aproximadamente 67% de los pacientes expuestos a por lo menos una dosis de rivaroxabán reportaron reacciones adversas emergentes del tratamiento. Alrededor del 22% de los pacientes presentaron reacciones adversas consideradas como relacionadas al tratamiento.

A continuación, se describen las reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos controlados reportadas con una incidencia $\geq 1\%$ y superior a placebo:

Sangre y sistema linfático: anemia.

Neurológicas: mareo, cefalea.

Oculares: hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival).

Gastrointestinales: hemorragia gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incluyendo hemorragia rectal), dolor abdominal, dolor gastrointestinal, dispepsia, náusea, constipación, diarrea, vómitos.

Vasculares: hipotensión, hematoma.

Respiratorias: epistaxis, hemoptisis.

Dermatológicas: prurito (incluyendo raros casos de prurito generalizado), rash, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea.

Músculoesqueléticas: dolor en las extremidades.

Urogenitales: hemorragia del tracto urogenital (incluyendo hematuria y menorragia), insuficiencia renal (incluyendo aumento de creatinina y urea en sangre).

Otras: fiebre, edema periférico, cansancio generalizado (incluyendo fatiga y astenia), hemorragia luego de procedimientos quirúrgicos (incluyendo anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), contusión, secreción de la herida.

Laboratorio: aumento de transaminasas en sangre.

Otras reacciones adversas observadas, con menor frecuencia, fueron: trombocitemia (incluyendo recuento elevado de plaquetas), reacción alérgica, dermatitis alérgica, hemorragia cerebral e intracraneal, síncope, taquicardia, sequedad bucal, función hepática anormal, urticaria, hemartrosis, sensación de malestar, y valores aumentados en sangre de bilirrubina, fosfatasa alcalina, LDH, lipasa, amilasa y GGT.

El sangrado menstrual puede intensificarse o prolongarse con el uso de rivaroxabán.

Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse con síntomas como cansancio, palidez, mareo, cefalea, hinchazón, disnea, y shock. En algunos casos, y como consecuencia de anemia, se han observado síntomas de isquemia cardíaca como dolor en el pecho o *angina pectoris*.

También se han reportado complicaciones secundarias a una hemorragia severa con el uso de rivaroxabán, como síndrome compartimental y falla renal debido a hipoperfusión.

Reacciones adversas postcomercialización: desde la introducción de rivaroxabán en el mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas (que pueden no tener relación causal con la droga debido a que

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



BALIARDA S.A.

estas reacciones se informaron voluntariamente de una población de tamaño incierto): angioedema, edema alérgico, colestasis, hepatitis (incluyendo injuria hepatocelular) y trombocitopenia.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han reportado raros casos de sobredosis con dosis de hasta 600 mg de rivaroxabán, sin complicaciones hemorrágicas u otros eventos adversos. Debido al límite de absorción de rivaroxabán, se espera un efecto techo sin incremento adicional en la concentración plasmática promedio a dosis supratrapéuticas de 50 mg o superiores.

No se dispone de un antídoto específico que antagonice el efecto farmacodinámico de rivaroxabán. Se puede considerar el uso de carbono activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por rivaroxabán. Debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas se espera que rivaroxabán no sea dializable.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-2247/6666.

Manejo de hemorragias

Si se presentara una complicación hemorrágica en un paciente bajo tratamiento con rivaroxabán, la próxima administración se debe retrasar o el tratamiento se debe suspender, según sea necesario. Rivaroxabán tiene una vida media de aproximadamente 5-13 horas. El manejo se debe individualizar en función de la gravedad y localización de la hemorragia. Se puede realizar un tratamiento sintomático adecuado según sea necesario, como compresión mecánica para la epistaxis grave, hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, reemplazo de líquidos y soporte hemodinámico, hemoderivados (concentrado de eritrocitos o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o coagulopatía asociada) o plaquetas.

Si la hemorragia no se puede controlar utilizando las medidas anteriormente nombradas, se debe considerar la administración de un agente de reversión pro-coagulante específico, como concentrado de complejo de protrombina (PCC), concentrado del complejo de protrombina activada (APCC) o factor recombinante VIIa (r-FVVa). Sin embargo, actualmente se dispone de experiencia clínica limitada con el uso de estos productos en personas bajo tratamiento con rivaroxabán.

Se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K no afecten la actividad anticoagulante de rivaroxabán. Se dispone de experiencia clínica limitada con el uso de ácido tranexámico en personas bajo tratamiento con rivaroxabán. No hay experiencia clínica disponible sobre el uso de ácido aminocaproico, aprotinina y desmopresina en personas tratadas con rivaroxabán.

RIXATIL 2,5 se encuentra sujeto a un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) aprobado por la ANMAT.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Comprimidos redondos, de color amarillo claro.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: Mantener a temperatura entre 15°C y 30°C. Proteger de la humedad.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.º 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



BALIARDA S.A.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58097.

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Logo Este Medicamento no contiene gluten.

Última revisión: ... / .../...

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.N° 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 2020-40662114 PROSP RIXATIL 2,5

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.07 13:44:48 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.07 13:44:48 -03:00



BALIARDA S.A.

Proyecto de Prospecto
RIXATIL 10
RIVAROXABAN 10 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Expendio bajo receta

FORMULA

Cada comprimido recubierto de RIXATIL 10 contiene:

Rivaroxabán 10 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa E15, povidona, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido férrico rojo, c.s.p. 1 comprimido.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor directo del factor Xa. (Código ATC: B01AF01)

INDICACIONES

- Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a una intervención quirúrgica de reemplazo de rodilla o de cadera.
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o embolia de pulmón (EP) en pacientes adultos y prevención de TVP y/o EP recurrentes.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCION FARMACOLÓGICA

Rivaroxabán es un inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo, con biodisponibilidad oral. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de coagulación de la sangre, inhibiendo la formación de trombina y de coágulos sanguíneos. Rivaroxabán no inhibe a la trombina activada (factor II activado) y no se ha demostrado que tenga efectos sobre las plaquetas.

FARMACODINAMIA:

Se ha observado inhibición de la actividad del factor Xa dependiente de la dosis. Rivaroxabán afecta el tiempo de protrombina (TP) de manera dependiente de la dosis, con una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas.

No es necesario monitorear los parámetros de la coagulación durante el tratamiento clínico de rutina con rivaroxabán. Sin embargo, de ser necesario, los niveles de rivaroxabán pueden medirse mediante el uso de tests cuantitativos y calibrados antifactor Xa.

FARMACOCINÉTICA:

Absorción y biodisponibilidad: rivaroxabán se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas luego de 2 a 4 horas de la administración por vía oral.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



BALIARDA S.A.

La absorción oral de rivaroxabán es casi completa y la biodisponibilidad es alta (80-100%) para las dosis de 2,5 mg y 10 mg, independientemente de las condiciones de ayuno/alimentación.

La farmacocinética de rivaroxabán es aproximadamente lineal hasta dosis de 15 mg una vez al día. A dosis más altas, el rivaroxabán muestra una absorción limitada por la disolución: ante el aumento de dosis, la biodisponibilidad y la tasa de absorción se encuentran disminuidas. Esto es más pronunciado en ayunas que con alimento. Rivaroxabán presenta una variabilidad interindividual de 30- 40%, a excepción del día en que el paciente se somete a la cirugía, y al día inmediatamente posterior, donde la variabilidad en la exposición a rivaroxabán es alta (70%).

La absorción de rivaroxabán depende del sitio de liberación del medicamento en el tracto gastrointestinal. Se han reportado disminuciones del 29% y 56% en el ABC y la C_{max} , respectivamente, de rivaroxabán (comprimido), en comparación con la liberación de rivaroxabán (granulado) en el intestino delgado proximal. La exposición disminuye aún más si se libera el medicamento en la porción distal del intestino delgado o en el colon ascendente. Por lo tanto, se debe evitar la administración de rivaroxabán distal al estómago ya que puede disminuir la absorción y la exposición al medicamento.

Distribución: la unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 92-95% (principalmente a albúmina). El volumen de distribución en el estado estacionario es de aproximadamente 50 litros.

Metabolismo y eliminación: de la dosis administrada de rivaroxabán, aproximadamente 2/3 sufre degradación metabólica, donde la mitad es eliminada por vía renal y la otra mitad por vía fecal. El 1/3 restante se elimina mediante excreción directa renal como droga inalterada en la orina.

Rivaroxabán se metaboliza principalmente por vía CYP3A4, CYP2J2 y por mecanismos independientes del CYP. El metabolismo se basa principalmente en la degradación oxidativa. En estudios *in vitro* se ha observado que rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glucoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama).

La forma inalterada de rivaroxabán es el compuesto más importante. Presenta una depuración sistémica de aproximadamente 10 litros/hora. Luego de la administración intravenosa de una dosis de 1 mg de rivaroxabán, la vida media de eliminación es de alrededor de 4,5 horas. Luego de la administración oral, la eliminación de rivaroxabán del plasma ocurre con vidas medias terminales de 5 a 9 horas en individuos jóvenes, y con vidas medias terminales de 11 a 13 horas en pacientes de edad avanzada.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: debido a la disminución (aparente) de la depuración total y renal, los pacientes de edad avanzada presentan concentraciones plasmáticas mayores y valores medios del ABC, aproximadamente 1,5 veces más altos que los pacientes jóvenes.

Pacientes pediátricos: no se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Insuficiencia hepática: estudios clínicos en pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática leve (Child Pugh A), han mostrado cambios mejores en las propiedades farmacocinéticas de rivaroxabán (aumento de 1,2

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



veces el ABC de rivaroxabán), en comparación con el grupo control. En pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), el ABC de rivaroxabán aumentó significativamente en 2,3 veces, en comparación con voluntarios sanos. Asimismo, estos pacientes presentaron una eliminación renal disminuida de rivaroxabán, similar a los pacientes con insuficiencia renal moderada. No hay datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) (véase CONTRAINDICACIONES).

Insuficiencia renal: se ha observado un aumento en la exposición a rivaroxabán inversamente proporcional a la disminución de la función renal. En pacientes con insuficiencia renal leve (Cl_{cr} de 80 a 50 ml/min), moderada (Cl_{cr} de 49 a 30 ml/min) o severa (Cl_{cr} de 29 a 15 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán aumentaron 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos (véase PRECAUCIONES). No hay datos disponibles de pacientes con clearance de creatinina <15 ml/min.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

-Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a una intervención quirúrgica de reemplazo de rodilla o de cadera.

La dosis recomendada es de 10 mg de rivaroxabán, una vez al día.

La dosis inicial se debe administrar de 6 a 10 horas después de finalizada la intervención quirúrgica, siempre que se haya restablecido la hemostasia del paciente.

La duración del tratamiento depende del riesgo individual de cada paciente de padecer TEV, y el tipo de cirugía ortopédica al que se sometió:

- 5 semanas para pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de cadera.
- 2 semanas para pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de rodilla.

-Tratamiento de la TVP y/o EP en pacientes adultos y prevención de TVP y/o EP recurrentes.

La dosis inicial recomendada es de 15 mg de rivaroxabán, dos veces al día, durante las primeras 3 semanas de tratamiento, seguido de 20 mg de rivaroxabán, una vez al día.

Se debe continuar el tratamiento mientras persistan los factores de riesgo para TVP y/o EP y siempre que el beneficio de la prevención sobrepase el riesgo de sangrado.

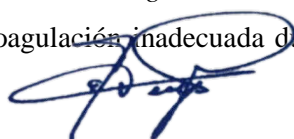
Para aquellos casos en que sea necesaria la prevención de TVP y/o EP recurrentes, luego de haber completado al menos 6 meses de terapia para TVP o EP, la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día.

En caso de que el riesgo de TVP y/o EP recurrentes sea alto o que el paciente haya desarrollado TVP y/o EP recurrentes durante el tratamiento con la dosis de 10 mg una vez al día, se deberá considerar una dosis de 20 mg de rivaroxabán una vez al día.

Situaciones posológicas particulares:

Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a rivaroxabán: cuando los pacientes cambian de AVK a rivaroxabán, los valores del RIN estarán falsamente elevados después de tomar rivaroxabán. Por lo tanto, el RIN no es válido para medir la actividad anticoagulante de rivaroxabán.

Cambio de rivaroxabán a antagonistas de la vitamina K (AVK): existe la posibilidad que los pacientes padezcan una anticoagulación inadecuada durante la transición de rivaroxabán a AVK. Se debe garantizar


Dra. Estela Ferreyra
Apoderada


Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



una anticoagulación adecuada y continua durante la transición de rivaroxabán a un anticoagulante alternativo. Se debe observar que rivaroxabán puede contribuir a un RIN elevado.

En los pacientes que cambian el tratamiento de rivaroxabán a AVK, el AVK se debe administrar simultáneamente hasta que el RIN sea $\geq 2,0$. Durante los dos primeros días del período de cambio, se debe emplear una dosis inicial estándar de AVK, seguida por dosis de AVK orientadas por la determinación del RIN. Durante el tratamiento combinado de rivaroxabán y AVK, el RIN no se debe determinar antes de 24 hs posteriores a la dosis previa de rivaroxabán, pero antes de la próxima dosis de rivaroxabán.

Luego de discontinuar el tratamiento de rivaroxabán, la determinación del RIN se puede hacer 24 horas después de la última dosis.

Cambio de anticoagulantes parenterales a rivaroxabán: los pacientes que reciben un anticoagulante por vía parenteral, deben discontinuar la administración parenteral e iniciar el tratamiento con rivaroxabán entre 0 y 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (como heparina de bajo peso molecular), o en el momento que se discontinúa la administración continua de un fármaco parenteral (como heparina no fraccionada intravenosa).

Cambio de rivaroxabán a anticoagulantes parenterales: se debe suspender el tratamiento con rivaroxabán y se debe administrar la primera dosis del anticoagulante por vía parenteral en el momento en que hubiera correspondido la siguiente dosis de rivaroxabán.

Poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia renal:

-Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a una intervención quirúrgica de reemplazo de rodilla o de cadera: en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada no se requiere ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal severa los datos clínicos son limitados. Por lo tanto, rivaroxabán se debe emplear con precaución en esta población.

-Tratamiento de la TVP y/o EP en pacientes adultos y prevención de TVP y/o EP recurrentes: en pacientes con insuficiencia renal leve no se requiere ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa, la dosis recomendada es de 15 mg dos veces al día durante las primeras tres semanas. Luego la dosis recomendada es de 20 mg una vez al día. Se debe considerar una reducción en la dosis de rivaroxabán de 20 mg/día a 15 mg/día si el riesgo de sangrado en el paciente supera el riesgo de recurrencia de TVP y EP. Cuando la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día, no se requiere ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática: en pacientes con enfermedades hepáticas asociadas a coagulopatías y a riesgos de hemorragia clínicamente significativos, incluyendo pacientes cirróticos, rivaroxabán está contraindicado. En pacientes con otras enfermedades hepáticas, no se requiere ajuste de la dosis.

Pacientes de edad avanzada: no se requiere ajuste de la dosis en esta población etaria.

Modo de administración:

Los comprimidos pueden ser ingeridos con o alejados de las comidas.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



BALIARDA S.A.

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

El comprimido triturado de rivaroxabán se puede administrar también por sonda nasogástrica. Se debe administrar en un volumen pequeño de agua por la sonda nasogástrica, irrigándola posteriormente con agua para su vaciado en el estómago.

Si el paciente olvidara tomar una dosis de rivaroxabán, se debe continuar con la dosis siguiente en el momento programado. La dosis no se debe duplicar para compensar la dosis olvidada.

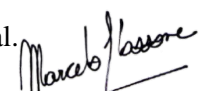
CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- Hemorragia activa clínicamente significativa (como hemorragia intracraneal o gastrointestinal).
- Enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado clínicamente significativo, incluyendo pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada y severa.
- Lesión o enfermedad que se considera un factor de riesgo significativo de sangrado mayor (como úlcera gastrointestinal activa o reciente, neoplasias malignas, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, vórices esofágicas conocidas o sospechadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores).
- Tratamiento concomitante con otro anticoagulante (como heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, derivados de la heparina), anticoagulantes orales, excepto bajo las circunstancias específicas de un cambio de terapia anticoagulante, o en los casos en que la heparina no fraccionada se prescriba en las dosis necesarias para mantener abierto un catéter arterial o venoso central.
- Embarazo.
- Lactancia.

ADVERTENCIAS

- 1) La decisión de iniciar o no el tratamiento anticoagulante se debe tomar de forma individualizada, a partir de la evaluación del riesgo trombotico y hemorrágico de cada paciente.
- 2) Debido a que estos fármacos no cuentan, aún, con un antídoto específico que revierta su efecto, se recomienda al personal de salud, realizar un seguimiento clínico continuado de los pacientes, evaluando el cumplimiento terapéutico, teniendo en cuenta las situaciones clínicas en las que sea necesario interrumpir o ajustar el tratamiento anticoagulante (ej.: aparición de sangrados y/o otros efectos adversos, intervenciones quirúrgicas, ajuste de dosis por variación en la función renal, posibles interacciones farmacológicas que pudieran llegar a presentarse, cambio del tipo de anticoagulante, etc.).
- 3) Advertir a sus pacientes acerca de:
 - La importancia de la adherencia a dicho tratamiento, con el fin de evitar posibles complicaciones.
 - Signos y síntomas de alarma y cuando es necesario solicitar la atención de un profesional.


Dra. Estela Ferreyra
Apoderada


Farm. Marcelo G. Tassone
M.Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



- La necesidad de que los pacientes siempre informen a otros médicos, enfermeros, dentistas, farmacéuticos, o cualquier personal de la salud que se encuentra bajo tratamiento anticoagulante, a la hora de someterse a cualquier cirugía o a un procedimiento invasivo.
- Que durante el tratamiento con anticoagulantes, las inyecciones intramusculares pueden causar hematomas, por lo que deben evitarse. Las inyecciones subcutáneas e intravenosas, por otra parte, no conducen a tales complicaciones.
- 4) No prescribir anticoagulantes orales concomitantemente con medicamentos que aumenten el riesgo de producir hemorragias, como agentes antiplaquetarios, heparinas, agentes fibrinolíticos y AINEs en uso crónico.
- 5) Se recomienda utilizar con precaución en condiciones que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración debe interrumpirse en caso de presentar hemorragia.
- 6) Se recuerda a los profesionales sanitarios la necesidad de notificar las sospechas de reacciones adversas, en particular por tratarse de fármacos de reciente comercialización.

Riesgo de sangrado: los pacientes bajo tratamiento con rivaroxabán, como también con otros anticoagulantes, deben ser observados cuidadosamente en busca de signos de sangrado.

Los factores que incrementan el riesgo de sangrado incluyen:

- trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos.
- hipertensión arterial grave no controlada.
- enfermedad gastrointestinal sin ulceración activa que pueda causar complicaciones hemorrágicas (como enfermedad inflamatoria gastrointestinal, esofagitis, gastritis, reflujo gastroesofágico).
- retinopatía vascular.
- bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar.

Anestesia epidural o punción espinal: cuando se aplica anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o se realiza una punción lumbar en pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas, existe el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que puede provocar una parálisis permanente a largo plazo.

El riesgo de estos incidentes aumenta con el uso postoperatorio de catéteres epidurales permanentes, el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, y debido a punciones epidurales/lumbares a repetición o traumáticas. Por lo tanto, se debe monitorear frecuentemente la presencia de signos y síntomas de trastorno neurológico (como adormecimiento o debilidad en las extremidades inferiores, o disfunción intestinal o vesical).

Para reducir el potencial riesgo de sangrado asociado con el uso concomitante de rivaroxabán y anestesia neuroaxial o punción espinal/lumbar, se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxabán. La colocación o remoción de un catéter epidural o una punción lumbar se puede realizar con mayor seguridad en el paciente, en el momento en que el efecto anticoagulante de rivaroxabán sea bajo. Sin embargo, el



BALIARDA S.A.

momento exacto en que el efecto anticoagulante alcanza niveles suficientemente bajos en cada paciente no se conoce.

Para remover un catéter epidural se deben esperar 18 horas como mínimo, luego de la última administración de rivaroxabán. Luego de la remoción del catéter epidural, se deben esperar 6 horas como mínimo, para administrar la siguiente dosis de rivaroxabán. Si ocurre una punción traumática en el paciente, la administración de la siguiente dosis de rivaroxabán se debe retrasar por 24 horas.

Pacientes con síndrome antifosfolípido: no se recomienda el uso de rivaroxabán en pacientes con antecedentes de trombosis a quienes se les haya diagnosticado síndrome antifosfolípido. En aquellos pacientes positivos tanto para anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína I y anticoagulante lúpico, el tratamiento con rivaroxabán podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

PRECAUCIONES

Cirugía de fractura de cadera: no se ha estudiado la eficacia y seguridad de rivaroxabán en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera.

Dosis recomendadas antes y después de cirugías e intervenciones, excepto cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla: si el paciente requiere un procedimiento invasivo o una cirugía, se debe interrumpir la terapia con rivaroxabán al menos 24 horas antes de la intervención. Si no es posible posponer el procedimiento, se deberá evaluar el riesgo incrementado de sangrado vs la urgencia de la intervención. Se debe reiniciar el tratamiento con rivaxorabán tan pronto como sea posible luego del procedimiento invasivo o la cirugía, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una adecuada hemostasia.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria: se han notificado casos de síncope y mareo. Por lo tanto, los pacientes deberán abstenerse de operar maquinarias peligrosas o conducir automóviles hasta que conozcan su susceptibilidad personal al fármaco.

Insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal moderada que reciban tratamiento concomitante con medicamentos que pueden elevar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán, se debe usar rivaroxabán con precaución (véase Interacciones medicamentosas). En pacientes con insuficiencia renal severa, las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden estar aumentadas significativamente, y resultar en un aumento en el riesgo de sangrado. Por lo tanto, rivaroxabán se debe utilizar con precaución.

Pacientes de edad avanzada: esta población etaria puede presentar un incremento en el riesgo de sangrado (véase FARMACOCINETICA).

Pacientes pediátricos: en niños y adolescentes menores de 18 años de edad no se recomienda el uso de rivaroxabán.

Embarazo: no se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxabán en mujeres embarazadas. Estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva. Debido al potencial de causar toxicidad reproductiva, al riesgo intrínseco de sangrado, y a la evidencia de que rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria, este medicamento se encuentra contraindicado en el embarazo.

Dra. Estela Ferrerza
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



Lactancia: Se desconoce si esta droga se excreta en la leche humana. Dado que numerosas drogas pasan a la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes, dependiendo de la importancia de rivaroxabán para la madre que amamanta se decidirá respecto a interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento.

Interacciones medicamentosas:

Rivaroxabán no induce ni inhibe el CYP3A4 ni ninguna otra isoforma del CYP.

Inhibidores de CYP3A4 y de glicoproteína P: se ha observado que inhibidores fuertes de sólo una de las vías de eliminación de rivaroxabán, ya sea CYP3A4 o glicoproteína P, provocan un aumento menor en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán, por lo tanto, el riesgo de sangrado para el paciente es menor.

- *Ketoconazol:* la administración concomitante de rivaroxabán con 400 mg/día de ketoconazol (potente inhibidor de CYP3A4 y de glicoproteína P), produjo un aumento de 2,6 veces en el ABC medio en estado estacionario, y de 1,7 veces en la C_{max} media de rivaroxabán. Esto puede resultar en un riesgo de sangrado mayor. No se recomienda el uso de rivaroxabán en pacientes que reciben tratamiento concomitante con antimicóticos azólicos (como ketoconazol, itraconazol, voriconazol) por vía sistémica.

- *Ritonavir:* la administración concomitante de rivaroxabán con 600 mg/ día de ritonavir (potente inhibidor de CYP3A4 y de glicoproteína P), produjo un aumento de 2,5 veces en el ABC medio y de 1,6 veces en la C_{max} media de rivaroxabán. Esto puede ocasionar un riesgo de sangrado mayor, por lo que el uso de rivaroxabán no está recomendado en los pacientes que reciben tratamiento concomitante con inhibidores de la proteasa por vía sistémica.

- *Claritromicina:* el uso concomitante de rivaroxabán y 500 mg de claritromicina dos veces al día (inhibidor fuerte de CYP3A4 e inhibidor moderado de glicoproteína P), ocasionó un aumento de 1,5 veces en el ABC medio de rivaroxabán y de 1,4 veces en la C_{max} .

- *Eritromicina:* el uso concomitante de rivaroxabán y 500 mg de eritromicina tres veces al día (inhibidor moderado de CYP3A4 y de glicoproteína P), produjo un aumento de 1,3 veces en el ABC y en la C_{max} medios de rivaroxabán.

En sujetos con insuficiencia renal leve, eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1,8 veces en el ABC y de 1,6 veces en la C_{max} medios de rivaroxabán, en comparación con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante. En sujetos con insuficiencia renal moderada, eritromicina produjo un aumento de 2,0 veces en el ABC y de 1,6 veces en la C_{max} medios de rivaroxabán, en comparación con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante.

- *Fluconazol:* el uso concomitante de rivaroxabán y 400 mg de fluconazol una vez al día, (inhibidor moderado de CYP3A4), ocasionó un aumento de 1,4 veces en el ABC y de 1,3 veces en la C_{max} medios de rivaroxabán.

- *Dronedarona:* debido a que la experiencia clínica de esta coadministración es limitada se debe evitar la terapia concomitante de rivaroxabán con dronedarona.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



BALIARDA S.A.

Anticoagulantes: luego 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 antifactor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, aPTT). Enoxaparina no afecta las propiedades farmacocinéticas de rivaroxabán.

AINEs y antiagregantes plaquetarios: no se observó prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado luego de la administración concomitante de 15 mg de rivaroxabán y 500 mg de naproxeno.

No se observaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas clínicamente relevantes cuando rivaroxabán se administró conjuntamente con 500 mg de ácido acetilsalicílico.

La coadministración con clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró interacción farmacocinética con 15 mg de rivaroxabán, pero se observó un incremento del tiempo de sangrado en un subgrupo de pacientes, no relacionado con la agregación plaquetaria, la selectina P o los niveles de receptores GPIIb/IIIa.

Warfarina: el cambio de warfarina (RIN 2,0 a 3,0) a rivaroxabán (20 mg), o al revés, provoca un aumento aditivo en el tiempo de protrombina/RIN (se pueden observar valores individuales de RIN de hasta 12), en los efectos sobre el aPTT, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena.

No se observó interacción farmacocinética entre warfarina y rivaroxabán.

Inductores del CYP3A4: la administración concomitante de rivaroxabán con rifampicina, un potente inductor de CYP3A4 (y de glicoproteína P), produjo una disminución de aproximadamente el 50% en el ABC medio de rivaroxabán. El uso concomitante de rivaroxabán con otros inductores potentes del CYP3A4 (como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxabán. Por lo tanto, la administración concomitante de rivaroxabán con inductores de CYP3A4 se debería evitar, a menos que el paciente sea monitoreado cuidadosamente en busca de signos y síntomas de trombosis.

Otras terapias concomitantes: no se han observado efectos farmacocinéticos o interacciones farmacodinámicas clínicamente significativos en la coadministración de rivaroxabán con midazolam (sustrato de CYP3A4), digoxina (sustrato de glicoproteína P), atorvastatina (sustrato de CYP3A4 y de glicoproteína P) u omeprazol.

REACCIONES ADVERSAS

Se evaluó la seguridad de rivaroxabán en 11 estudios de fase III, incluyendo a más de 30.000 pacientes tratados con rivaroxabán.

La reacción adversa más comúnmente reportada en pacientes tratados con rivaroxabán fue: sangrado. Las formas de sangrado mayormente reportadas ($\geq 4\%$) fueron: epistaxis (5,9%) y hemorragia del tracto gastrointestinal (4,2%). En total, aproximadamente 67% de los pacientes expuestos a por lo menos una dosis de rivaroxabán reportaron reacciones adversas emergentes del tratamiento. Alrededor del 22% de los pacientes presentaron reacciones adversas consideradas como relacionadas al tratamiento.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



BALIARDA S.A.

A continuación, se describen las reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos controlados reportadas con una incidencia $\geq 1\%$ y superior a placebo:

Sangre y sistema linfático: anemia.

Neurológicas: mareo, cefalea.

Oculares: hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival).

Gastrointestinales: hemorragia gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incluyendo hemorragia rectal), dolor abdominal, dolor gastrointestinal, dispepsia, náusea, constipación, diarrea, vómitos.

Vasculares: hipotensión, hematoma.

Respiratorias: epistaxis, hemoptisis.

Dermatológicos: prurito (incluyendo raros casos de prurito generalizado), rash, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea.

Musculoesqueléticas: dolor en las extremidades.

Urogenitales: hemorragia del tracto urogenital (incluyendo hematuria y menorragia), insuficiencia renal (incluyendo aumento de creatinina y urea en sangre).

Otras: fiebre, edema periférico, cansancio generalizado (incluyendo fatiga y astenia), hemorragia luego de procedimientos quirúrgicos (incluyendo anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), contusión, secreción de la herida.

Laboratorio: aumento de transaminasas en sangre.

Otras reacciones adversas observadas, con menor frecuencia, fueron: trombocitemia (incluyendo recuento elevado de plaquetas), reacción alérgica, dermatitis alérgica, hemorragia cerebral e intracraneal, síncope, taquicardia, sequedad bucal, función hepática anormal, urticaria, hemartrosis, sensación de malestar, y valores aumentados en sangre de bilirrubina, fosfatasa alcalina, LDH, lipasa, amilasa y GGT.

El sangrado menstrual puede intensificarse o prolongarse con el uso de rivaroxabán.

Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse con síntomas como cansancio, palidez, mareo, cefalea, hinchazón, disnea, y shock. En algunos casos, y como consecuencia de anemia, se han observado síntomas de isquemia cardíaca como dolor en el pecho o *angina pectoris*.

También se han reportado complicaciones secundarias a hemorragia severa con el uso de rivaroxabán, como síndrome compartimental y falla renal debido a hipoperfusión.

Reacciones adversas postcomercialización: desde la introducción de rivaroxabán en el mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas (que pueden no tener relación causal con la droga debido a que estas reacciones se informaron voluntariamente de una población de tamaño incierto): angioedema, edema alérgico, colestasis, hepatitis (incluyendo injuria hepatocelular) y trombocitopenia.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han reportado raros casos de sobredosis con dosis de hasta 600 mg de rivaroxabán, sin complicaciones hemorrágicas u otros eventos adversos. Debido al límite de absorción de rivaroxabán, se espera un efecto

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.N.º 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



BALIARDA S.A.

techo sin incremento adicional en la concentración plasmática promedio a dosis supratrapéuticas de 50 mg o superiores.

No se dispone de un antídoto específico que antagonice el efecto farmacodinámico de rivaroxabán. Se puede considerar el uso de carbono activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por rivaroxabán. Debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas se espera que rivaroxabán no sea dializable.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-2247/6666.

Manejo de hemorragias

Si se presentara una complicación hemorrágica en un paciente bajo tratamiento con rivaroxabán, la próxima administración se debe retrasar o el tratamiento se debe suspender, según sea necesario. Rivaroxabán tiene una vida media de aproximadamente 5-13 horas. El manejo se debe individualizar en función de la gravedad y localización de la hemorragia. Se puede realizar un tratamiento sintomático adecuado según sea necesario, como compresión mecánica para la epistaxis grave, hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, reemplazo de líquidos y soporte hemodinámico, hemoderivados (concentrado de eritrocitos o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o coagulopatía asociada) o plaquetas.

Si la hemorragia no se puede controlar utilizando las medidas anteriormente nombradas, se debe considerar la administración de un agente de reversión pro-coagulante específico, como concentrado de complejo de protrombina (PCC), concentrado del complejo de protrombina activada (APCC) o factor recombinante VIIa (r-FVVa). Sin embargo, actualmente se dispone de experiencia clínica limitada con el uso de estos productos en personas bajo tratamiento con rivaroxabán.

Se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K no afecten la actividad anticoagulante de rivaroxabán. Se dispone de experiencia clínica limitada con el uso de ácido tranexámico en personas bajo tratamiento con rivaroxabán. No hay experiencia clínica disponible sobre el uso de ácido aminocaproico, aprotinina y desmopresina en personas tratadas con rivaroxabán.

RIXATIL 10 se encuentra sujeto a un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) aprobado por la ANMAT.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 15 y 30 comprimidos recubiertos.

Comprimidos redondos, de color rosa claro.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: Mantener a temperatura entre 15°C y 30°C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58097.

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires



Dra. Estela Ferreyra
Apoderada



Farm. Marcelo G. Tassone
M. N° 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



BALIARDA S.A.

Logo Este Medicamento no contiene gluten.

Última revisión: ... / .../...

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone

M.Nº 12627

Co Director Técnico
Baliarda S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 2020-40662114 PROSP RIXATIL 10

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.07 13:44:27 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.07 13:44:27 -03:00



Proyecto

Información para el paciente

RIXATIL 2,5

RIVAROXABAN 2,5 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Expendio bajo receta

Antes de comenzar a tomar el producto, lea detenidamente esta información.

Si tiene alguna duda CONSULTE A SU MÉDICO.

Este medicamento ha sido indicado sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aún si poseen su mismo problema, ya que puede perjudicarlas.

Si considera que alguno de las reacciones adversas que sufre es grave o si tiene cualquier reacción adversa no mencionada en este prospecto, **INFÓRMELA INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO.**

¿Que contiene RIXATIL 2,5?

Contiene *rivaroxabán*, una sustancia que pertenece a una clase de medicamentos denominados antitrombóticos. Actúa bloqueando un factor de la coagulación de la sangre (factor Xa), y reduce así la formación de coágulos sanguíneos.

¿En qué pacientes está indicado el uso de RIXATIL 2,5?

RIXATIL 2,5 está indicado para:

- Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardíacos elevados (grupo de trastornos que incluyen infarto de miocardio y angina inestable, un tipo de dolor grave en el pecho), en combinación con aspirina, o con aspirina + clopidogrel o ticlopidina.
- Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria o enfermedad arterial periférica sintomática, con alto riesgo de desarrollar acontecimientos isquémicos, en combinación con aspirina.

¿En qué casos no debo tomar RIXATIL 2,5?

No debe tomarlo si usted:

- Sufre alergia a rivaroxabán o a cualquiera de los demás componentes del producto (ver “Información adicional”).
- Presenta hemorragia o sangrado importante (como hemorragia gastrointestinal).
- Padece una enfermedad en el hígado que pueda aumentar el riesgo de sangrado, como cirrosis con insuficiencia hepática moderada o severa.
- Se encuentra bajo tratamiento de un SCA con terapia antiagregante diferente de aspirina o aspirina + clopidogrel o ticlopidina, y ha sufrido previamente un accidente cerebrovascular (ACV) o ataque isquémico transitorio.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



- Se encuentra bajo tratamiento de una enfermedad arterial coronaria o enfermedad arterial periférica sintomática con aspirina, y ha sufrido previamente un ACV hemorrágico o lacunar, o un ACV de otro tipo dentro del plazo de un mes.
- Presenta una lesión o una enfermedad que pueda aumentar el riesgo de sangrado grave (como úlcera gastrointestinal activa o reciente, neoplasias malignas, traumatismo reciente en el cerebro o en la columna vertebral, intervención quirúrgica reciente en cerebro, columna y ojos, hemorragia reciente en el cerebro, várices esofágicas conocidas o sospechadas, malformaciones arteriovenosas).
- Se encuentra bajo tratamiento con otros anticoagulantes, excepto cuando se encuentre cambiando de tratamiento anticoagulante o en los casos en que se administre heparina a través de un catéter arterial o venoso para que éste no se obstruya.
- Está embarazada.
- Se encuentra amamantando.

¿Debo informarle a mi médico si padezco algún otro problema de salud?

Sí, usted debe informarle si:

- Presenta problemas renales.
- Presenta un riesgo aumentado de sangrado como antecedentes de trastornos hemorrágicos, presión arterial muy alta no controlada, enfermedades del estómago o del intestino (como reflujo gastroesofágico), retinopatía vascular (enfermedad de los vasos sanguíneos de la retina), antecedentes de sangrado en los pulmones, bronquiectasia (dilatación permanente de los bronquios).
- Tiene más de 75 años de edad y/o su peso corporal es menos de 60 kg, y se encuentra bajo tratamiento con aspirina + clopidogrel o ticlopidina para un síndrome coronario agudo.
- Padece insuficiencia cardíaca grave.
- Debe someterse a una intervención quirúrgica.
- Debe recibir inyecciones.
- Padece síndrome antifosfolípido o posee antecedentes de problemas de coagulación.

¿Debo informarle a mi médico si estoy embarazada o podría estarlo?

Sí, debe informarle si está embarazada o presume estarlo, como asimismo si planea quedar embarazada.

¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?

Sí, debe informarle.

¿Debo informarle a mi médico si estoy tomando otros medicamentos?

Sí, incluyendo todos aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. Esto es importante dado que rivaroxabán puede afectar la acción y depuración de otros medicamentos y/o estos pueden afectar la acción del producto. En especial infórmele si está bajo tratamiento con ciertos medicamentos como:

- Antimicóticos (como fluconazol, ketoconazol, itraconazol, voriconazol) en formulaciones inyectables.
- Antivirales para el HIV (como ritonavir, indinavir) en formulaciones inyectables.
- Dronedarona.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



- Otros anticoagulantes, incluyendo heparinas (enoxaparina), agentes fibrinolíticos (estreptoquinasa, uroquinasa), antiagregantes plaquetarios (clopidogrel, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor), antiinflamatorios no esteroideos (aspirina, ibuprofeno, naproxeno), antagonistas de la vitamina K (warfarina, acenocoumarol).
- Antibióticos (como rifampicina, eritromicina, claritromicina).
- Para el tratamiento de la epilepsia (como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital).
- Hierba de San Juan.

¿Qué dosis debo tomar de RIXATIL 2,5 y por cuánto tiempo?

Debe tomar la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le ha indicado. Como dosis orientativa se recomienda:

-Para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo con biomarcadores cardíacos elevados:

Un comprimido de 2,5 mg de rivaroxabán, dos veces al día.

Los pacientes deben tomar también, de forma concomitante, una dosis diaria de 75-100 mg de aspirina, o una dosis diaria de 75-100 mg de aspirina combinada con dosis diarias de 75 mg de clopidogrel o con una dosis diaria estándar de ticlopidina.

-Para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria o enfermedad arterial periférica sintomática:

Un comprimido de 2,5 mg de rivaroxabán, dos veces al día. Los pacientes deben tomar también, de forma concomitante, una dosis diaria de 75-100 mg de ácido acetilsalicílico.

¿Si padezco problemas de riñón, es necesario modificar la dosis de RIXATIL 2,5?

No, no es necesario modificar la dosis de RIXATIL 2,5 si usted padece insuficiencia renal leve o moderada.

¿En los pacientes de edad avanzada, es necesario modificar la dosis de RIXATIL 2,5?

No, no es necesario modificar la dosis de RIXATIL 2,5.

¿Cómo debo tomar RIXATIL 2,5?

Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos.

Si no puede tragar el comprimido entero, lo puede triturar y mezclar con agua o algún alimento blando como puré de manzana.

¿Qué debo hacer si necesito interrumpir el tratamiento con RIXATIL 2,5?

Si usted necesita interrumpir el tratamiento, su médico le indicará como proceder de manera segura.

¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis de RIXATIL 2,5?

Si usted olvidó tomar una dosis, su médico le indicará cómo proceder.

¿Qué debo hacer si tomo una dosis de RIXATIL 2,5 mayor a la indicada por mi médico?

Si toma más de la cantidad indicada de RIXATIL 2,5, consulte inmediatamente a su médico.

En caso de sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 o del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-2247/6666.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



BALIARDA S.A.

Ante cualquier inconveniente con el producto, 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

Si lo desea, puede comunicarse con Baliarda S.A. vía email a farmacovigilancia@baliarda.com.ar o con nuestro centro de atención telefónica: 4122-5818.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 58097.

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Logo Este Medicamento no contiene gluten.

Última revisión: .../.../...

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 2020-40662114 INF PAC RIXATIL 2,5

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.07 13:43:44 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.07 13:43:44 -03:00



Proyecto

Información para el paciente

RIXATIL 10

RIVAROXABAN 10 mg

Comprimidos recubiertos

Antes de comenzar a tomar el producto, lea detenidamente esta información.

Si tiene alguna duda CONSULTE A SU MÉDICO.

Este medicamento ha sido indicado sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aún si poseen su mismo problema, ya que puede perjudicarlas.

Si considera que alguno de las reacciones adversas que sufre es grave o si tiene cualquier reacción adversa no mencionada en este prospecto, **INFÓRMELA INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO.**

¿Que contiene RIXATIL 10?

Contiene *rivaroxabán*, una sustancia que pertenece a una clase de medicamentos denominados antitrombóticos. Actúa bloqueando un factor de la coagulación de la sangre (factor Xa), y reduce así la formación de coágulos sanguíneos.

¿En qué pacientes está indicado el uso de RIXATIL 10?

RIXATIL 10 está indicado para:

- Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica de reemplazo de rodilla o de cadera.
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o embolia de pulmón (EP) en pacientes adultos.
- Prevención de TVP y/o EP recurrentes.

¿En qué casos no debo tomar RIXATIL 10?

No debe tomarlo si usted:

- Sufre alergia a rivaroxabán o a cualquiera de los demás componentes del producto (ver “Información adicional”).
- Presenta hemorragia o sangrado importante (como hemorragia gastrointestinal).
- Padece una enfermedad en el hígado que pueda aumentar el riesgo de sangrado, como cirrosis con insuficiencia hepática moderada o severa.
- Presenta una lesión o una enfermedad que pueda aumentar el riesgo de sangrado grave (como úlcera gastrointestinal activa o reciente, neoplasias malignas, traumatismo reciente en el cerebro o en la columna vertebral, intervención quirúrgica reciente en cerebro, columna y ojos, hemorragia reciente en el cerebro, várices esofágicas conocidas o sospechadas, malformaciones arteriovenosas).
- Se encuentra bajo tratamiento con otros anticoagulantes, excepto cuando se encuentra cambiando de tratamiento anticoagulante o en los casos en que se administre heparina a través de un catéter arterial o venoso para que éste no se obstruya.
- Está embarazada.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



- Se encuentra amamantando.

¿Debo informarle a mi médico si padezco algún otro problema de salud?

Sí, usted debe informarle si:

- Presenta problemas renales.
- Presenta un riesgo aumentado de sangrado como antecedentes de trastornos hemorrágicos, presión arterial muy alta no controlada, enfermedades del estómago o del intestino (como reflujo gastroesofágico), retinopatía vascular (enfermedad de los vasos sanguíneos de la retina), antecedentes de sangrado en los pulmones, bronquiectasia (dilatación permanente de los bronquios).
- Debe someterse a una intervención quirúrgica, incluyendo cirugía debido a fractura de cadera.
- Debe recibir inyecciones.
- Padece síndrome antifosfolípido o posee antecedentes de problemas de coagulación.

¿Debo informarle a mi médico si estoy embarazada o podría estarlo?

Sí, debe informarle si está embarazada o presume estarlo, como asimismo si planea quedar embarazada.

¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?

Sí, debe informarle.

¿Debo informarle a mi médico si estoy tomando otros medicamentos?

Sí, incluyendo todos aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. Esto es importante dado que rivaroxabán puede afectar la acción y depuración de otros medicamentos y/o estos pueden afectar la acción del producto. En especial infórmele si está bajo tratamiento con ciertos medicamentos como:

- Antimicóticos (como fluconazol, ketoconazol, itraconazol, voriconazol) en formulaciones inyectables.
- Antivirales para el HIV (como ritonavir, indinavir) en formulaciones inyectables.
- Dronedarona.
- Otros anticoagulantes, incluyendo heparinas (enoxaparina), agentes fibrinolíticos (estreptoquinasa, uroquinasa), antiagregantes plaquetarios (clopidogrel, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor), antiinflamatorios no esteroideos (aspirina, ibuprofeno, naproxeno), antagonistas de la vitamina K (warfarina, acenocoumarol).
- Antibióticos (como rifampicina, eritromicina, claritromicina).
- Para el tratamiento de la epilepsia (como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital).
- Hierba de San Juan.

¿Qué dosis debo tomar de RIXATIL 10 y por cuánto tiempo?

Debe tomar la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le ha indicado.

De acuerdo a la indicación, las dosis orientativas son:

Indicación	Dosis
Prevención de TEV en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica de reemplazo de rodilla o de cadera.	- Para cirugía de reemplazo de cadera: 1 comprimido de 10 mg de rivaroxabán una vez al día, durante 5 semanas. - Para cirugía de reemplazo de rodilla: 1 comprimido de 10 mg de rivaroxabán una vez al día, durante 2 semanas.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



Tratamiento y prevención de la recurrencia de TVP y/o EP.	- Durante las primeras tres semanas de tratamiento (días 1-21): 1 comprimido de 15 mg de rivaroxabán, dos veces al día. - Luego (día 22 en adelante): 1 comprimido de 20 mg de rivaroxabán, una vez al día. - En aquellos casos en que sea necesaria la prevención de la recurrencia de TVP y/o EP, y luego de al menos 6 meses de tratamiento de TVP y/o EP: 1 comprimido de 10 mg de rivaroxabán, una vez al día.
---	---

¿Si padezco problemas de riñón, es necesario modificar la dosis de RIXATIL 10?

Si usted toma RIXATIL 10 para la prevención de TEV luego de ser sometido a una intervención quirúrgica de reemplazo de rodilla o de cadera, no es necesario modificar la dosis si padece insuficiencia renal leve o moderada.

Si usted toma RIXATIL 10 para el tratamiento y la prevención de la recurrencia de TVP y/o EP, no es necesario modificar la dosis si padece insuficiencia renal leve. En cambio, si usted padece insuficiencia renal moderada o severa, es posible que el médico modifique la dosis.

¿En los pacientes de edad avanzada, es necesario modificar la dosis de RIXATIL 10?

No, no es necesario modificar la dosis de RIXATIL 10.

¿Cómo debo tomar RIXATIL 10?

Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos.

Si no puede tragar el comprimido entero, lo puede triturar y mezclar con agua o algún alimento blando como puré de manzana.

¿Qué debo hacer si necesito interrumpir el tratamiento con RIXATIL 10?

Si usted necesita interrumpir el tratamiento, su médico le indicará como proceder de manera segura.

¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis de RIXATIL 10?

Si usted olvidó tomar una dosis, su médico le indicará cómo proceder.

¿Qué debo hacer si tomo una dosis de RIXATIL 10 mayor a la indicada por mi médico?

Si toma más de la cantidad indicada de RIXATIL 10, consulte inmediatamente a su médico.

En caso de sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 o del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-2247/6666.

¿Cuáles son las reacciones adversas que puede ocasionarme el tratamiento con RIXATIL 10?

Como todos los medicamentos, RIXATIL 10 puede causar reacciones adversas en algunos pacientes.

La reacción adversa más comúnmente reportada en pacientes tratados con rivaroxabán fue: sangrado. Las formas de sangrado incluyen: epistaxis (sangrado de la nariz) y hemorragia del tracto gastrointestinal.

Otras reacciones adversas que se han observado incluyen: anemia, mareo, cefalea, hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival), hemorragia en las encías, dolor abdominal, dolor gastrointestinal, dispepsia (náuseas, pesadez, dolor de estómago, ardor o flatulencia luego de las comidas), náuseas,

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 2020-40662114 INF PAC RIXATIL 10

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.07 13:43:25 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.07 13:43:26 -03:00



BALIARDA S.A.

Proyecto de Prospecto

RIXATIL 15 / 20

RIVAROXABÁN 15 mg / 20 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Expendio bajo receta

FORMULA

Cada comprimido recubierto de RIXATIL 15 contiene:

Rivaroxabán 15 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa E15, povidona, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido férrico rojo, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido recubierto de RIXATIL 20 contiene:

Rivaroxabán 20 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa E15, povidona, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido férrico rojo, c.s.p. 1 comprimido.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor directo del factor Xa. (Código ATC: B01AF01)

INDICACIONES

- Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y de la embolia sistémica (ES) en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular en quienes la anticoagulación sea apropiada según sus factores de riesgo (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, edad \geq 75 años, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio previo).
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o embolia de pulmón (EP) en pacientes adultos.
- Prevención de TVP y/o EP recurrentes.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCION FARMACOLÓGICA

Rivaroxabán es un inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo, con biodisponibilidad oral. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de coagulación de la sangre, inhibiendo la formación de trombina y de coágulos sanguíneos. Rivaroxabán no inhibe a la trombina activada (factor II activado) y no se ha demostrado que tenga efectos sobre las plaquetas.

FARMACODINAMIA:

Se ha observado inhibición de la actividad del factor Xa dependiente de la dosis. Rivaroxabán afecta el tiempo de protrombina (TP) de manera dependiente de la dosis, con una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



No es necesario monitorear los parámetros de la coagulación durante el tratamiento clínico de rutina con rivaroxabán. Sin embargo, de ser necesario, los niveles de rivaroxabán pueden medirse mediante el uso de tests cuantitativos y calibrados antifactor Xa.

FARMACOCINÉTICA:

Absorción y biodisponibilidad: rivaroxabán se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas luego de 2 a 4 horas de la administración por vía oral.

Con dosis de 20 mg se observó una biodisponibilidad de 66% en condiciones de ayuno. Cuando rivaroxabán se administra junto con las comidas, en comparación a la administración en ayunas, se observaron aumentos del ABC promedio y de la C_{max} , del 39% y 76% respectivamente; indicando una absorción casi completa y una biodisponibilidad elevada.

La farmacocinética de rivaroxabán es aproximadamente lineal hasta dosis de 15 mg una vez al día. Se demostró una proporcionalidad en la dosis, cuando se administraron dosis de 15 mg y 20 mg de rivaroxabán junto con las comidas. A dosis más altas, el rivaroxabán muestra una absorción limitada por la disolución: ante el aumento de dosis, la biodisponibilidad y la tasa de absorción se encuentran disminuidas. Esto es más pronunciado en ayunas que con alimento. Rivaroxabán presenta una variabilidad interindividual de 30-40%.

La absorción del rivaroxabán depende del sitio de liberación del medicamento en el tracto gastrointestinal. Se han reportado disminuciones del 29% y 56% en el ABC y la C_{max} , respectivamente, de rivaroxabán (comprimido) en comparación con la liberación de rivaroxabán (granulado) en el intestino delgado proximal. La exposición disminuye aún más si se libera el medicamento en la porción distal del intestino delgado o en el colon ascendente. Por lo tanto, se debe evitar la administración de rivaroxabán distal al estómago ya que puede disminuir la absorción y la exposición al medicamento.

Distribución: la unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 92-95% (principalmente a albúmina). El volumen de distribución en el estado estacionario es de aproximadamente 50 litros.

Metabolismo y eliminación: de la dosis administrada de rivaroxabán, aproximadamente 2/3 sufre degradación metabólica, donde la mitad es eliminada por vía renal y la otra mitad por vía fecal. El 1/3 restante se elimina mediante excreción directa renal como droga inalterada en la orina.

Rivaroxabán se metaboliza principalmente por vía CYP3A4, CYP2J2 y por mecanismos independientes del CYP. El metabolismo se basa principalmente en la degradación oxidativa. En estudios *in vitro* se han observado que rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glicoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama).

La forma inalterada de rivaroxabán es el compuesto más importante en el plasma humano. Presenta una depuración sistémica de aproximadamente 10 litros/hora. Luego de la administración intravenosa de una dosis de 1 mg de rivaroxabán, la vida media de eliminación es de alrededor de 4,5 horas. Luego de la administración oral, la eliminación de rivaroxabán del plasma ocurre con vidas medias terminales de 5 a 9 horas en individuos jóvenes, y con vida medias terminales de 11 a 13 horas en pacientes de edad avanzada.

Poblaciones especiales:

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



BALIARDA S.A.

Pacientes de edad avanzada: debido a la disminución (aparente) de la depuración total y renal, los pacientes de edad avanzada presentan concentraciones plasmáticas mayores y valores medios del ABC, aproximadamente 1,5 veces más altos que los pacientes jóvenes.

Pacientes pediátricos: no se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Insuficiencia hepática: estudios clínicos en pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) han mostrado cambios menores en las propiedades farmacocinéticas de rivaroxabán (aumento de 1,2 veces el ABC de rivaroxabán), en comparación con el grupo control. En pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), el ABC de rivaroxabán aumentó significativamente en 2,3 veces, en comparación con voluntarios sanos. Asimismo, estos pacientes presentaron una eliminación renal disminuida de rivaroxabán, similar a los pacientes con insuficiencia renal moderada. No hay datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) (véase CONTRAINDICACIONES).

Insuficiencia renal: se observó un aumento en la exposición a rivaroxabán inversamente proporcional a la disminución de la función renal. En pacientes con insuficiencia renal leve (Cl_{cr} de 80 a 50 ml/min), moderada (Cl_{cr} de 49 a 30 ml/min) o severa (Cl_{cr} de 29 a 15 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (ABC) aumentaron 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos (véase PRECAUCIONES). No hay datos disponibles de pacientes con clearance de creatinina <15 ml/min.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

– Prevención del accidente cerebrovascular y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular:

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

Dosis máxima: 20 mg/día.

Se debe continuar el tratamiento mientras persistan los factores de riesgo para ACV y ES, y siempre que el beneficio de la prevención sobrepase el riesgo de sangrado.

- Tratamiento y prevención de la recurrencia de la trombosis venosa profunda y/o embolia pulmonar:

La dosis inicial recomendada es de 15 mg de rivaroxabán, dos veces al día, durante las primeras 3 semanas de tratamiento, seguido de 20 mg de rivaroxabán, una vez al día.

Se debe continuar el tratamiento mientras persistan los factores de riesgo para TVP y siempre que el beneficio de la prevención sobrepase el riesgo de sangrado.

Para aquellos casos en que sea necesaria la prevención de TVP y/o EP recurrentes, luego de haber completado al menos 6 meses de terapia para TVP o EP, la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. En caso de que el riesgo de TVP y/o EP recurrentes sea alto o que el paciente haya desarrollado TVP y/o EP recurrentes durante el tratamiento con la dosis de 10 mg una vez al día, se deberá considerar una dosis de 20 mg de rivaroxabán una vez al día.

Situaciones posológicas particulares:

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a rivaroxabán: en los pacientes tratados para la prevención de ACV y ES, se debe interrumpir el tratamiento con AVK y se debe iniciar la terapia con rivaroxabán cuando el RIN sea $\leq 3,0$. En los pacientes tratados para prevenir las recurrencias de TVP y EP, se debe interrumpir el tratamiento con AVK y se debe iniciar la terapia con rivaroxabán cuando el RIN sea $\leq 2,5$. Al cambiar de un AVK a rivaroxabán, los valores del RIN se encontrarán falsamente elevados después de tomar rivaroxabán. Por lo tanto, el RIN no es válido para medir la actividad anticoagulante de rivaroxabán.

Cambio de rivaroxabán a antagonistas de la vitamina K (AVK): existe la posibilidad que los pacientes padezcan una anticoagulación inadecuada durante la transición de rivaroxabán a AVK. Se debe garantizar una anticoagulación adecuada y continua durante la transición de rivaroxabán a un anticoagulante alternativo. Se debe observar que rivaroxabán puede contribuir a un RIN elevado.

En los pacientes que cambian el tratamiento de rivaroxabán a AVK, el AVK se debe administrar simultáneamente hasta que el RIN sea $\geq 2,0$. Durante los dos primeros días del período de cambio, se debe emplear una dosis inicial estándar de AVK, seguida por dosis de AVK orientadas por la determinación del RIN. Durante el tratamiento combinado de rivaroxabán y AVK, el RIN no se debe determinar antes de 24 horas posteriores a la dosis previa de rivaroxabán pero antes de la próxima dosis de rivaroxabán.

Luego de discontinuar el tratamiento de rivaroxabán, la determinación del RIN se puede hacer 24 horas después de la última dosis.

Cambio de anticoagulantes parenterales a rivaroxabán: los pacientes que reciben un anticoagulante por vía parenteral, deben discontinuar la administración parenteral e iniciar el tratamiento con rivaroxabán entre 0 y 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (como heparina de bajo peso molecular), o en el momento que se discontinúa la administración continua de un fármaco parenteral (como heparina no fraccionada intravenosa).

Cambio de rivaroxabán a anticoagulantes parenterales: se debe suspender el tratamiento con rivaroxabán y se debe administrar la primera dosis del anticoagulante por vía parenteral en el momento en que hubiera correspondido la siguiente dosis de rivaroxabán.

Cardioversión: la administración de rivaroxabán se puede iniciar o mantener en los pacientes que podrían requerir de una cardioversión.

Para cardioversión guiada por ecocardiografía transesofágica en pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, el tratamiento con rivaroxabán se debe iniciar al menos 4 horas antes de la cardioversión para asegurar una adecuada anticoagulación.

Poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia renal:

- Prevención de ACV y de la ES en pacientes con fibrilación auricular no valvular: en pacientes con insuficiencia renal leve no se requiere ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa se recomienda una dosis de 15 mg de rivaroxabán, una vez al día. Los datos clínicos en pacientes con

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



insuficiencia renal severa son limitados. Por lo tanto, rivaroxabán se debe emplear con precaución en esta población.

- Tratamiento y prevención de la recurrencia de la TVP y/o EP: en pacientes con insuficiencia renal leve no se requiere ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa, la dosis recomendada es de 15 mg dos veces al día durante las primeras tres semanas. Luego la dosis recomendada es de 20 mg una vez al día. Se debe considerar una reducción en la dosis de rivaroxabán de 20 mg/día a 15 mg/día si el riesgo de sangrado en el paciente supera el riesgo de recurrencia de TVP y EP. Cuando la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día, no se requiere ajuste de dosis. Los datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal severa son limitados. Por lo tanto, rivaroxabán se debe emplear con precaución en esta población.

Pacientes con insuficiencia hepática: en pacientes con enfermedades hepáticas asociadas a coagulopatías y a riesgos de hemorragia clínicamente significativos, incluyendo pacientes cirróticos, rivaroxabán está contraindicado.

Pacientes de edad avanzada: no se requiere ajuste de la dosis en esta población etaria.

Modo de administración

Los comprimidos se deben ser ingerir junto con las comidas.

En pacientes que no puedan tragar los comprimidos enteros, se puede triturar el comprimido de rivaroxabán y mezclarlo con agua o algún alimento blando como puré de manzana, inmediatamente antes de su administración por vía oral. La administración de los comprimidos triturados de rivaroxabán de 15 mg y 20 mg debe ir inmediatamente seguida de alimentos.

El comprimido triturado de rivaroxabán se puede administrar también por sonda nasogástrica. 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 y 20 mg debe ir inmediatamente seguida de alimentación entérica.

Omisión de dosis:

Se aconseja seguir el siguiente esquema:

<i>Prevención del ACV y de la ES.</i>	Si el paciente olvidara tomar una dosis de rivaroxabán, debe continuar con la siguiente toma. No tomar doble dosis para compensar la dosis individual perdida (no ingiera más de 1 dosis).
<i>Tratamiento y prevención de la recurrencia de la TVP y/o EP.</i>	– Administrar inmediatamente dos comprimidos de 15 mg de rivaroxabán para asegurar la administración de 30 mg/día durante las primeras tres semanas de tratamiento. – Administrar inmediatamente un comprimido de 20 mg de rivaroxabán para asegurar la administración de 20 mg/día en la segunda etapa del tratamiento.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



BALIARDA S.A.

	Al día siguiente, el paciente debe continuar con la dosis habitual indicada: 15 mg de rivaroxabán dos veces al día durante las primeras tres semanas de tratamiento, o 20 mg una vez al día durante la segunda etapa del tratamiento.
--	---

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- Hemorragia activa clínicamente significativa (como hemorragia intracraneal o gastrointestinal).
- Enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado clínicamente significativo, incluyendo pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada y severa.
- Lesión o enfermedad que se considera un factor de riesgo significativo de sangrado mayor (como úlcera gastrointestinal activa o reciente, neoplasias malignas, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, várices esofágicas conocidas o sospechadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores).
- Tratamiento concomitante con otro anticoagulante (como heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, derivados de la heparina), anticoagulantes orales, excepto bajo las circunstancias específicas de un cambio de terapia anticoagulante, o en los casos en que la heparina no fraccionada se administre en las dosis necesarias para mantener abierto un catéter arterial o venoso central.
- Embarazo.
- Lactancia.

ADVERTENCIAS

- 1) La decisión de iniciar o no el tratamiento anticoagulante se debe tomar de forma individualizada, a partir de la evaluación del riesgo trombótico y hemorrágico de cada paciente.
- 2) Debido a que estos fármacos no cuentan, aún, con un antídoto específico que revierta su efecto, se recomienda al personal de salud, realizar un seguimiento clínico continuado de los pacientes, evaluando el cumplimiento terapéutico, teniendo en cuenta las situaciones clínicas en las que sea necesario interrumpir o ajustar el tratamiento anticoagulante (ej.: aparición de sangrados y/u otros efectos adversos, intervenciones quirúrgicas, ajuste de dosis por variación en la función renal, posibles interacciones farmacológicas que pudieran llegar a presentarse, cambio del tipo de anticoagulante, etc.).
- 3) Advertir a sus pacientes acerca de:
 - La importancia de la adherencia a dicho tratamiento, con el fin de evitar posibles complicaciones.
 - Signos y síntomas de alarma y cuando es necesario solicitar la atención de un profesional.
 - La necesidad de que los pacientes siempre informen a otros médicos, enfermeros, dentistas, farmacéuticos, o cualquier personal de la salud que se encuentra bajo tratamiento anticoagulante, a la hora de someterse a cualquier cirugía o a un procedimiento invasivo.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



- Que durante el tratamiento con anticoagulantes, las inyecciones intramusculares pueden causar hematomas, por lo que deben evitarse. Las inyecciones subcutáneas e intravenosas, por otra parte, no conducen a tales complicaciones.
- 4) No prescribir anticoagulantes orales concomitantemente con medicamentos que aumenten el riesgo de producir hemorragias, como agentes antiplaquetarios, heparinas, agentes fibrinolíticos y AINEs en uso crónico.
- 5) Se recomienda utilizar con precaución en condiciones que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración debe interrumpirse en caso de presentar hemorragia.
- 6) Se recuerda a los profesionales sanitarios la necesidad de notificar las sospechas de reacciones adversas, en particular por tratarse de fármacos de reciente comercialización.

Riesgo de sangrado: los pacientes bajo tratamiento con rivaroxabán, como también con otros anticoagulantes, deben ser observados cuidadosamente en busca de signos de sangrado.

Si bien el tratamiento con rivaroxabán no requiere un monitoreo rutinario de la exposición al fármaco, medir las concentraciones de rivaroxabán mediante un ensayo cuantitativo anti-factor Xa calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales, donde la exposición al rivaroxabán puede servir para tomar decisiones clínicas (como casos de sobredosis o cirugías de emergencia).

Los factores que incrementan el riesgo de sangrado incluyen:

- trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos.
- hipertensión arterial grave no controlada.
- enfermedad gastrointestinal sin ulceración activa que pueda causar complicaciones hemorrágicas (como enfermedad inflamatoria gastrointestinal, esofagitis, gastritis, reflujo gastroesofágico).
- retinopatía vascular.
- bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar.

Anestesia epidural o punción espinal: cuando se aplica anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o se realiza una punción lumbar en pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas, existe el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que puede provocar una parálisis permanente a largo plazo.

El riesgo de estos incidentes aumenta con el uso postoperatorio de catéteres epidurales permanentes, el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, y debido a punciones epidurales/lumbares a repetición o traumáticas. Por lo tanto, se debe monitorear frecuentemente la presencia de signos y síntomas de trastorno neurológico (como adormecimiento o debilidad en las extremidades inferiores, o disfunción intestinal o vesical).

Para reducir el potencial riesgo de sangrado asociado con el uso concomitante de rivaroxabán y la anestesia neuroaxial o punción espinal/lumbar, se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxabán. La colocación o remoción de un catéter epidural o una punción lumbar se puede realizar con mayor seguridad en el paciente, en el momento en que el efecto anticoagulante de rivaroxabán sea bajo. Sin embargo, el momento exacto en que el efecto anticoagulante alcanza niveles suficientemente bajo en cada paciente no se conoce.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



BALIARDA S.A.

Para la remoción de un catéter epidural, se debe esperar como mínimo 18 horas en pacientes jóvenes y 26 horas en pacientes de edad avanzada, luego de la última administración de rivaroxabán. Luego de la remoción del catéter epidural, se debe esperar 6 horas, como mínimo, para administrar la siguiente dosis de rivaroxabán. Si ocurre una punción traumática en el paciente, la administración de la siguiente dosis de rivaroxabán se debe retrasar por 24 horas.

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar: no se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxabán en este grupo de pacientes. Por lo tanto, no se recomienda el uso de rivaroxabán como una alternativa a la heparina no fraccionada en estas situaciones clínicas.

Pacientes con prótesis cardíacas valvulares: no se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxabán en pacientes con prótesis cardíacas valvulares. No hay datos disponibles que apoyen el uso de dosis de 20 mg/día de rivaroxabán (o dosis de 15 mg/día en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa) para lograr una adecuada anticoagulación en estos pacientes. Por lo tanto, no se recomienda el uso de rivaroxabán en este grupo de pacientes.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico: no se recomienda el uso de rivaroxabán en pacientes con antecedentes de trombosis a quienes se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. En aquellos pacientes positivos tanto para anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína I y anticoagulante lúpico, el tratamiento con rivaroxabán podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

PRECAUCIONES

Dosis recomendadas antes y después de cirugías e intervenciones: si el paciente requiere un procedimiento invasivo o una cirugía, se deberá interrumpir la terapia con rivaroxabán al menos 24 horas antes de la intervención. Si no es posible posponer el procedimiento, se deberá evaluar el riesgo incrementado de sangrado vs la urgencia de la intervención. Se debe reiniciar el tratamiento con rivaroxabán tan pronto como sea posible luego del procedimiento invasivo o la cirugía, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una adecuada hemostasia.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria: se han notificado casos de síncope y mareo. Por lo tanto, los pacientes deberán abstenerse de operar maquinarias peligrosas o conducir automóviles hasta que conozcan su susceptibilidad personal al fármaco.

Insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal que reciban tratamiento concomitante con medicamentos que pueden elevar las concentraciones plasmáticas del rivaroxabán se debe usar con precaución (véase Interacciones medicamentosas).

En pacientes con insuficiencia renal severa (Clcr de 29 a 15 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden estar aumentadas significativamente, y resultar en un aumento en el riesgo de sangrado. Por lo tanto, se debe utilizar con precaución en esta población. No se recomienda su uso en pacientes con Clcr < 15 ml/min.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



Pacientes de edad avanzada: esta población etaria puede presentar un incremento en el riesgo de sangrado (véase FARMACOCINETICA).

Pacientes pediátricos: no se recomienda el uso de rivaroxabán en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Embarazo: no se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxabán en mujeres embarazadas. Estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva. Debido al potencial de causar toxicidad reproductiva, al riesgo intrínseco de sangrado, y a la evidencia de que rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria, este medicamento se encuentra contraindicado en el embarazo.

Lactancia: Se desconoce si esta droga se excreta en la leche humana. Dado que numerosas drogas pasan a la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes, dependiendo de la importancia de rivaroxabán para la madre que amamanta se decidirá respecto a interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento.

Interacciones medicamentosas:

Rivaroxabán no induce ni inhibe el CYP3A4 ni ninguna otra isoforma del CYP.

Inhibidores de CYP3A4 y de glicoproteína P: se ha observado que inhibidores fuertes de sólo una de las vías de eliminación de rivaroxabán, ya sea CYP3A4 o glicoproteína P, provocan un menor aumento en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán y, por lo tanto, el riesgo de hemorragia es menor.

- *Ketoconazol:* la administración concomitante de rivaroxabán con 400 mg/día de ketoconazol (potente inhibidor de CYP3A4 y de glicoproteína P), produjo un aumento de 2,6 veces en el ABC medio en estado estacionario, y de 1,7 veces en la C_{max} media de rivaroxabán. Esto puede resultar en un riesgo de sangrado mayor. No se recomienda el uso de rivaroxabán en pacientes que reciben tratamiento concomitante con antimicóticos azólicos (como ketoconazol, itraconazol, voriconazol) por vía sistémica.

- *Ritonavir:* la administración concomitante de rivaroxabán con 600 mg/día de ritonavir (potente inhibidor de CYP3A4 y de glicoproteína P), produjo un aumento de 2,5 veces en el ABC medio y de 1,6 veces en la C_{max} media de rivaroxabán. Esto puede ocasionar un riesgo de sangrado mayor, por lo que el uso de rivaroxabán no está recomendado en los pacientes que reciben tratamiento concomitante con inhibidores de la proteasa por vía sistémica.

- *Clarithromicina:* el uso concomitante de rivaroxabán y 500 mg de claritromicina dos veces al día, (inhibidor fuerte de CYP3A4 e inhibidor moderado de glicoproteína P), ocasionó un aumento de 1,5 veces en el ABC medio de rivaroxabán y de 1,4 veces en la C_{max} .

- *Eritromicina:* el uso concomitante de rivaroxabán y 500 mg de eritromicina tres veces al día (inhibidor moderado de CYP3A4 y de glicoproteína P), produjo un aumento de 1,3 veces en el ABC y en la C_{max} medios de rivaroxabán.

En sujetos con insuficiencia renal leve, eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1,8 veces en el ABC y un aumento de 1,6 veces en la C_{max} medios de rivaroxabán, en comparación con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



eritromicina produjo un aumento de 2,0 veces en el ABC y de 1,6 veces en la C_{max} medios de rivaroxabán, en comparación con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante.

- *Fluconazol*: el uso concomitante de rivaroxabán y 400 mg de fluconazol una vez al día, (inhibidor moderado de CYP3A4), ocasionó un aumento de 1,4 veces en el ABC y de 1,3 veces en la C_{max} medios de rivaroxabán.

- *Dronedarona*: debido a que la experiencia clínica de esta coadministración es limitada, se debe evitar la terapia concomitante de rivaroxabán con dronedarona.

Anticoagulantes: luego 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 antifactor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, aPTT). Enoxaparina no afectó las propiedades farmacocinéticas de rivaroxabán.

AINEs y antiagregantes plaquetarios: no se observó prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado luego de la administración concomitante de 15 mg de rivaroxabán y 500 mg de naproxeno.

No se observaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas clínicamente relevantes cuando rivaroxabán se administró conjuntamente con 500 mg de ácido acetilsalicílico.

La coadministración con clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró interacción farmacocinética con 15 mg de rivaroxabán, pero se observó un incremento del tiempo de sangrado en un subgrupo de pacientes, no relacionado con la agregación plaquetaria, la selectina P o los niveles de receptores GPIIb/IIIa.

Warfarina: el cambio de warfarina (RIN 2,0 a 3,0) a rivaroxabán (20 mg), o al revés, provoca un aumento aditivo en el tiempo de protrombina/RIN (se pueden observar valores individuales de RIN de hasta 12), los efectos sobre el aPTT, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena.

No se observó interacción farmacocinética entre warfarina y rivaroxabán.

Inductores de CYP3A4: la administración concomitante de rivaroxabán con rifampicina, un potente inductor de CYP3A4 y de glicoproteína P, produjo una disminución de aproximadamente el 50% en el ABC medio de rivaroxabán. El uso concomitante de rivaroxabán con otros inductores potentes de CYP3A4 (como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxabán. Por lo tanto, la administración concomitante de rivaroxabán con inductores de CYP3A4 se debería evitar, a menos que el paciente sea monitoreado cuidadosamente en busca de signos y síntomas de trombosis.

Otras terapias concomitantes: no se han observado efectos farmacocinéticos o interacciones farmacodinámicas clínicamente significativos en la coadministración de rivaroxabán con midazolam (sustrato del CYP3A4), digoxina (sustrato de la glicoproteína P), atorvastatina (sustrato de CYP3A4 y de glicoproteína P) u omeprazol.

REACCIONES ADVERSAS

Se evaluó la seguridad de rivaroxabán en 11 estudios de fase III, incluyendo a más de 30.000 pacientes tratados con rivaroxabán.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



La reacción adversa más comúnmente reportada en pacientes tratados con rivaroxabán fue: sangrado. Las formas de sangrado mayormente reportadas ($\geq 4\%$) fueron: epistaxis (5,9%) y hemorragia del tracto gastrointestinal (4,2%). En total, aproximadamente 67% de los pacientes expuestos a por lo menos una dosis de rivaroxabán reportaron reacciones adversas emergentes del tratamiento. Alrededor del 22% de los pacientes presentaron reacciones adversas consideradas como relacionadas al tratamiento.

A continuación, se describen las reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos controlados reportadas con una incidencia $\geq 1\%$ y superior a placebo:

Sangre y sistema linfático: anemia.

Neurológicas: mareo, cefalea.

Oculares: hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival).

Gastrointestinales: hemorragia gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incluyendo hemorragia rectal), dolor abdominal, dolor gastrointestinal, dispepsia, náusea, constipación, diarrea, vómitos.

Vasculares: hipotensión, hematoma.

Respiratorias: epistaxis, hemoptisis.

Dermatológicas: prurito (incluyendo raros casos de prurito generalizado), rash, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea.

Musculoesqueléticas: dolor en las extremidades.

Urogenitales: hemorragia del tracto urogenital (incluyendo hematuria y menorragia), insuficiencia renal (incluyendo aumento de creatinina y urea en sangre).

Otras: fiebre, edema periférico, cansancio generalizado (incluyendo fatiga y astenia), hemorragia luego de procedimientos quirúrgicos (incluyendo anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), contusión, secreción de la herida.

Laboratorio: aumento de transaminasas en sangre.

Otras reacciones adversas observadas, con menor frecuencia, fueron: trombocitemia (incluyendo recuento elevado de plaquetas), reacción alérgica, dermatitis alérgica, hemorragia cerebral e intracraneal, síncope, taquicardia, sequedad bucal, función hepática anormal, urticaria, hemartrosis, sensación de malestar, y valores aumentados en sangre de bilirrubina, fosfatasa alcalina, LDH, lipasa, amilasa y GGT.

El sangrado menstrual puede intensificarse o prolongarse con el uso de rivaroxabán.

Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse con síntomas como cansancio, palidez, mareo, cefalea, hinchazón, disnea, y shock. En algunos casos, y como consecuencia de anemia, se han observado síntomas de isquemia cardíaca como dolor en el pecho o *angina pectoris*.

También se han reportado complicaciones secundarias a hemorragia severa con el uso de rivaroxabán, como síndrome compartimental y falla renal debido a hipoperfusión.

Reacciones adversas postcomercialización: desde la introducción de rivaroxabán en el mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas (que pueden no tener relación causal con la droga debido a que

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



BALIARDA S.A.

estas reacciones se informaron voluntariamente de una población de tamaño incierto): angioedema, edema alérgico, colestasis, hepatitis (incluyendo injuria hepatocelular) y trombocitopenia.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han reportado raros casos de sobredosis con dosis de hasta 600 mg de rivaroxabán, sin complicaciones hemorrágicas u otros eventos adversos. Debido al límite de absorción del rivaroxabán, se espera un efecto techo sin incremento adicional en la concentración plasmática promedio a dosis supratrapéuticas de 50 mg o superiores.

No se dispone de un antídoto específico que antagonice el efecto farmacodinámico de rivaroxabán. Se puede considerar el uso de carbon activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por rivaroxabán. Debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas se espera que el rivaroxabán no sea dializable.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-2247/6666.

Manejo de hemorragias

Si se presentara una complicación hemorrágica en un paciente bajo tratamiento con rivaroxabán, la próxima administración se debe retrasar o el tratamiento se debe suspender, según sea necesario. Rivaroxabán tiene una vida media de aproximadamente 5-13 horas. El manejo se debe individualizar en función de la gravedad y localización de la hemorragia. Se puede realizar un tratamiento sintomático adecuado según sea necesario, como compresión mecánica para la epistaxis grave, hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, reemplazo de líquidos y soporte hemodinámico, hemoderivados (concentrado de eritrocitos o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o coagulopatía asociada) o plaquetas.

Si la hemorragia no se puede controlar utilizando las medidas anteriormente nombradas, se debe considerar la administración de un agente de reversión pro-coagulante específico, como concentrado de complejo de protrombina (PCC), concentrado del complejo de protrombina activada (APCC) o factor recombinante VIIa (r-FVVa). Sin embargo, actualmente se dispone de experiencia clínica limitada con el uso de estos productos en personas bajo tratamiento con rivaroxabán.

Se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K no afecten la actividad anticoagulante de rivaroxabán. Se dispone de experiencia clínica limitada con el uso de ácido tranexámico en personas bajo tratamiento con rivaroxabán. No hay experiencia clínica disponible sobre el uso de ácido aminocaproico, aprotinina y desmopresina en personas tratadas con rivaroxabán.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

RIXATIL 15: Comprimidos redondos, de color rosa.

RIXATIL 20: Comprimidos redondos, de color anaranjado.

RIXATIL 15 / 20 se encuentra sujeto a un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) aprobado por la ANMAT.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.



Dra. Estela Ferreyra
Apoderada



Farm. Marcelo G. Tassone
M.º 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



BALIARDA S.A.

Conservación: Mantener a temperatura entre 15°C y 30°C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58097.

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Logo Este Medicamento no contiene gluten.

Última revisión: ... / .../...

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.N° 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 2020-40662114 PROSP RIXATIL 15

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.07 13:44:06 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.07 13:44:07 -03:00



Proyecto

Información para el paciente

RIXATIL 15 / 20

RIVAROXABAN 15 / 20 mg

Comprimidos recubiertos

Antes de comenzar a tomar el producto, lea detenidamente esta información.

Si tiene alguna duda CONSULTE A SU MÉDICO.

Este medicamento ha sido indicado sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aún si poseen su mismo problema, ya que puede perjudicarlas.

Si considera que alguna de las reacciones adversas que sufre es grave o si tiene cualquier reacción adversa no mencionada en este prospecto, **INFÓRMELA INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO.**

¿Que contiene RIXATIL 15 / 20?

Contiene *rivaroxabán*, una sustancia que pertenece a una clase de medicamentos denominados antitrombóticos. Actúa bloqueando un factor de la coagulación de la sangre (factor Xa), y reduce así la formación de coágulos sanguíneos.

¿En qué pacientes está indicado el uso de RIXATIL 15 / 20?

RIXATIL 15 / 20 está indicado para:

- Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y de la embolia sistémica (ES) en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular en quienes la anticoagulación sea apropiada según sus factores de riesgo (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, edad \geq 75 años, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio previo).
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o embolia de pulmón (EP) en pacientes adultos.
- Prevención de TVP y/o EP recurrentes.

¿En qué casos no debo tomar RIXATIL 15 / 20?

No debe tomarlo si usted:

- Sufre alergia a rivaroxabán o a cualquiera de los demás componentes del producto (ver “Información adicional”).
- Presenta hemorragia o sangrado importante (como hemorragia gastrointestinal).
- Padece una enfermedad en el hígado que pueda aumentar el riesgo de sangrado, como cirrosis con insuficiencia hepática moderada o severa.
- Presenta una lesión o una enfermedad que pueda aumentar el riesgo de sangrado grave (como úlcera gastrointestinal activa o reciente, neoplasias malignas, traumatismo reciente en el cerebro o en la columna vertebral, intervención quirúrgica reciente en cerebro, columna y ojos, hemorragia reciente en el cerebro, várices esofágicas conocidas o sospechadas, malformaciones arteriovenosas).

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



-Se encuentra bajo tratamiento con otros anticoagulantes, excepto cuando se encuentre cambiando de tratamiento anticoagulante o en los casos en que se administre heparina a través de un catéter arterial o venoso para que éste no se obstruya.

-Está embarazada.

-Se encuentra amamantando.

¿Debo informarle a mi médico si padezco algún otro problema de salud?

Sí, usted debe informarle si:

-Presenta problemas renales.

-Presenta un riesgo aumentado de sangrado como antecedentes de trastornos hemorrágicos, presión arterial muy alta no controlada, enfermedades del estómago o del intestino (como reflujo gastroesofágico), retinopatía vascular (enfermedad de los vasos sanguíneos de la retina), antecedentes de sangrado en los pulmones, bronquiectasia (dilatación permanente de los bronquios).

-Debe someterse a una intervención quirúrgica, incluyendo procedimientos de cardioversión.

-Debe recibir inyecciones.

-Posee una prótesis valvular cardíaca.

-Presenta embolia pulmonar hemodinámicamente inestable, o requiere trombolisis (disolución de un coágulo sanguíneo) o embolectomía pulmonar (intervención quirúrgica para eliminar un coágulo sanguíneo).

-Padece síndrome antifosfolípido o posee antecedentes de problemas de coagulación.

¿Debo informarle a mi médico si estoy embarazada o podría estarlo?

Sí, debe informarle si está embarazada o presume estarlo, como asimismo si planea quedar embarazada.

¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?

Sí, debe informarle.

¿Debo informarle a mi médico si estoy tomando otros medicamentos?

Sí, incluyendo todos aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. Esto es importante dado que rivaroxabán puede afectar la acción y depuración de otros medicamentos y/o estos pueden afectar la acción del producto. En especial infórmele si está bajo tratamiento con ciertos medicamentos como:

-Antimicóticos (como fluconazol, ketoconazol, itraconazol, voriconazol), en formulaciones inyectables.

-Antivirales para el HIV (como ritonavir, indinavir), en formulaciones inyectables.

-Dronedarona.

-Otros anticoagulantes, incluyendo heparinas (enoxaparina), agentes fibrinolíticos (estreptoquinasa, uroquinasa), antiagregantes plaquetarios (clopidogrel, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor), antiinflamatorios no esteroideos (aspirina, ibuprofeno, naproxeno), antagonistas de la vitamina K (warfarina, acenocoumarol).

-Antibióticos (como rifampicina, eritromicina, claritromicina).

-Para tratamiento de la epilepsia (como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital).

-Hierba de San Juan.

¿Qué dosis debo tomar de RIXATIL 15 / 20 y por cuánto tiempo?

Debe tomar la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le ha indicado.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



De acuerdo a la indicación, las dosis orientativas son:

Indicación	Dosis
Prevención de ACV y ES en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular.	1 comprimido de 20 mg de rivaroxabán, una vez al día.
Tratamiento y prevención de la recurrencia de TVP y/o EP.	- Durante las primeras tres semanas de tratamiento (días 1-21): 1 comprimido de 15 mg de rivaroxabán, dos veces al día. - Luego (día 22 en adelante): 1 comprimido de 20 mg de rivaroxabán, una vez al día. - En aquellos casos en que sea necesaria la prevención de la recurrencia de TVP y/o EP, y luego de al menos 6 meses de tratamiento de TVP y/o EP: 1 comprimido de 10 mg de rivaroxabán, una vez al día.

¿Si padezco problemas de riñón, es necesario modificar la dosis de RIXATIL 15 / 20?

No, no es necesario modificar la dosis de RIXATIL 15/20 si usted padece insuficiencia renal leve. En cambio, si usted padece de insuficiencia renal moderada o severa, es posible que el médico modifique la dosis.

¿En los pacientes de edad avanzada, es necesario modificar la dosis de RIXATIL 15 / 20?

No, no es necesario modificar la dosis de RIXATIL 15 / 20.

¿Cómo debo tomar RIXATIL 15 / 20?

Los comprimidos se deben ingerir junto con las comidas.

Si no puede tragar el comprimido entero, lo puede triturar y mezclar con agua o algún alimento blando como puré de manzana, inmediatamente antes de tomarlo.

¿Qué debo hacer si necesito interrumpir el tratamiento con RIXATIL 15 / 20?

Si usted necesita interrumpir el tratamiento, su médico le indicará como proceder de manera segura.

¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis de RIXATIL 15 / 20?

Si usted olvidó tomar una dosis, su médico le indicará cómo proceder.

¿Qué debo hacer si tomo una dosis de RIXATIL 15 / 20 mayor a la indicada por mi médico?

Si toma más de la cantidad indicada de RIXATIL 15 / 20, consulte inmediatamente a su médico.

En caso de sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 o del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-2247/6666.

¿Cuáles son las reacciones adversas que puede ocasionarme el tratamiento con RIXATIL 15 / 20?

Como todos los medicamentos, RIXATIL 15/20 puede causar reacciones adversas en algunos pacientes.

La reacción adversa más comúnmente reportada en pacientes tratados con rivaroxabán fue: sangrado. Las formas de sangrado incluyen: epistaxis (sangrado de la nariz) y hemorragia del tracto gastrointestinal.

Otras reacciones adversas que se han observado incluyen: anemia, mareo, cefalea, hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival), hemorragia en las encías, dolor abdominal, dolor gastrointestinal, dispepsia (náuseas, pesadez, dolor de estómago, ardor o flatulencia luego de las comidas), náuseas.



constipación, diarrea, vómitos, presión arterial baja, hematomas, tos con sangre, prurito o picor, rash, hemorragia cutánea o subcutánea, dolor en las extremidades, hemorragia del tracto urogenital (incluyendo sangre en la orina y menstruación excesivamente abundante o duradera), insuficiencia renal, fiebre, edema, cansancio generalizado.

Si usted presenta cualquier otra reacción adversa no mencionada aquí, consulte a su médico.

¿Puedo conducir automóviles, operar maquinarias peligrosas o realizar tareas que requieran completa alerta mental durante el inicio del tratamiento con RIXATIL 15 / 20?

RIXATIL 15 / 20 puede causar mareo y síncope. Evite realizar estas actividades hasta que usted conozca cómo le afecta rivaroxabán

¿Cómo debo conservar RIXATIL 15 / 20?

Debe conservarse a temperatura entre 15°C y 30°C. Proteger de la humedad.

No utilice RIXATIL 15 / 20 después de su fecha de vencimiento.

Mantenga este y todo otro medicamento fuera del alcance de los niños.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Cada comprimido recubierto de RIXATIL 15 contiene:

Rivaroxabán 15 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa E15, povidona, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido férrico rojo, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido recubierto de RIXATIL 20 contiene:

Rivaroxabán 20 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa E15, povidona, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido férrico rojo, c.s.p. 1 comprimido.

Contenido del envase

Envases conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

RIXATIL 15: Comprimidos redondos, de color rosa.

RIXATIL 20: Comprimidos redondos, de color anaranjado.

Rixatil 15 / 20 está sujeto a un Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobado por la ANMAT.

Si necesitara mayor información sobre reacciones adversas, interacciones con otros medicamentos, contraindicaciones, precauciones o cualquier otro aspecto, podrá consultar el prospecto de RIXATIL 15 / 20 en la página web de Baliarda: www.baliarda.com.ar

Ante cualquier inconveniente con el producto, 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

Si lo desea, puede comunicarse con Baliarda S.A. vía email a farmacovigilancia@baliarda.com.ar o con nuestro centro de atención telefónica: 4122-5818.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.


Dra. Estela Ferreyra
Apoderada


Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



BALIARDA S.A.

Certificado Nro. 58097.

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Logo Este Medicamento no contiene gluten.

Última revisión: .../.../...

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 2020-40662114 INF PAC RIXATIL 15

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.07 13:43:03 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.07 13:43:04 -03:00