



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-85351399-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-85351399-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional;
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A. solicita se autorice una nueva concentración para la especialidad medicinal denominada XAROBAN / RIVAROXABAN, forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, Certificado N° 58.977.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16.463, Decreto reglamentario N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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 1°.- Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A. para la especialidad medicinal que se denominará XAROBAN la nueva concentración de RIVAROXABAN 2,5 mg, para la forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, según lo detallado en el Anexo de Autorización de Modificaciones que se corresponde con GEDO N° IF-2020-59317772-APN-DFYGR#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Establécese que el Anexo de autorización de modificaciones forma parte integral de la presente disposición y deberá correr agregado al Certificado N° 58.977 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 3°.- Acéptanse rótulo primario que se corresponde con GEDO N° IF-2020-31740099-APN-DERM#ANMAT; rótulo secundario que se corresponde con GEDO N° IF-2020-31740139-APN-DERM#ANMAT; prospecto que se corresponde con GEDO N° IF-2020-31740044-APN-DERM#ANMAT, e información para el paciente que se corresponde con GEDO N° IF-2020-31740078-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Inscríbese la nueva concentración en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

ARTICULO 5°.- Regístrese, por Mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición, rótulo, prospecto, información para el paciente y anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-85351399-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.09.23 08:16:40 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.23 08:16:43 -03:00

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autoriza a la firma MONTE VERDE S.A. la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) con certificado N° 58.977:

- NOMBRE COMERCIAL: XAROBAN.
- NOMBRE/S GENÉRICO/S: RIVAROXABAN.
- FORMA FARMACÉUTICA: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.
- VIA DE ADMINISTRACIÓN: ORAL
- CONCENTRACIÓN: RIVAROXABAN 2,500 mg.
- EXCIPIENTES: NÚCLEO: LACTOSA 25,000 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 45,090 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2,800 mg, LAURIL SULFATO DE SODIO 0,800 mg, CROSCARMELOSA SÓDICA 3,200 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 0,560 mg, ÓXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI 77492) 0,050 mg; CUBIERTA: ÓXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI 77492) 0,050 mg, POLISORBATO 80 0,029 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 1,762 mg, POLIETILENGLICOL 0,236 mg, DIÓXIDO DE TITANIO (CI 77891) 0,922 mg.
- ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER ALU / PVC-PVCTFE (ACLAR).

- PRESENTACIÓN: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 20, 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.
- CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: BLÍSTERS CONTENIENDO 5 Y 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.
- PERIODO DE VIDA ÚTIL: 24 (VEINTICUATRO) MESES.
- FORMA DE CONSERVACIÓN: A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C Y 30°C.
- CONDICION DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA.
- LUGAR DE ELABORACIÓN: MONTE VERDE S.A. (Ruta Nacional N° 40 S/N° Esq. Calle 8, Departamento de Pocito, San Juan, República Argentina) para elaboración completa (elaboración hasta granel, acondicionamiento primario y secundario).

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

EX-2019-85351399-APN-DGA#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Anexo Disp NCC Expediente Electrónico EX-2019-85351399- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.07 13:00:37 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.07 13:00:37 -03:00



PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

**XAROBAN®
RIVAROXABAN 2,5 mg**

VENCIMIENTO:

LOTE:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT/ES

Página 67 de 598

FOLIO 35
CO-DIRECTORA TÉCNICA
AFIDUATADA
M.N. 11662 - N.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-85351399- -APN-DGA#ANMAT ROTULO 1 prod. XAROBAN

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.13 12:40:16 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.13 12:40:17 -03:00



PROYECTO DE RÓTULO

XAROBAN®
RIVAROXABAN 2.5 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

CONTENIDO: 10 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA:

Rivaroxaban 2,50 mg

Excipientes: Lactosa, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilmetilcelulosa, Lauril sulfato de sodio, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Óxido de hierro amarillo (CI 77492), Opadry blanco*, c.s.

* Componentes del opadry blanco Polisorbato 80, Hidroxipropilmetilcelulosa, Polietilenglicol, Dióxido de titanio (CI 77891).

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

A temperatura ambiente entre 15° C y 30° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 58977

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocitos, Provincia de San Juan.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 69 de 598

Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11552 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 70 de 598



DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n°, esquina calle 8,
Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 15, 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT
Firma: MARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-85351399- -APN-DGA#ANMAT ROTULO prod. XAROBAN

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.13 12:39:45 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.13 12:40:43 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO

XAROBAN®
RIVAROXABAN
2,5 mg – 10 mg – 15 mg – 20 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto de 2,5 mg contiene:

Rivaroxaban 2,50 mg

Excipientes: Lactosa, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilmetilcelulosa, Lauril sulfato de sodio, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Óxido de hierro amarillo (CI 77492), Opadry blanco*, c.s.

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

Rivaroxaban 10,00 mg

Excipientes: Lactosa, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilmetilcelulosa, Lauril sulfato de sodio, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Óxido de hierro rojo (CI 77491), Opadry blanco*, c.s.

Cada comprimido recubierto de 15 mg contiene:

Rivaroxaban 15,00 mg

Excipientes: Lactosa, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilmetilcelulosa, Lauril sulfato de sodio, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Óxido de hierro rojo (CI 77491), Opadry blanco*, c.s.

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

Rivaroxaban 20,00 mg

Excipientes: Lactosa, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilmetilcelulosa, Lauril sulfato de sodio, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Óxido de hierro rojo (CI 77491), Opadry blanco*, c.s.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 99 de 598

DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11582 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 100 de 598



* Componentes del opadry blanca Polisorbato 80, Hidroxipropilmetilcelulosa, Polietilenglicol, Dióxido de titanio (CI 77891).

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antitrombótico. Inhibidor directo del factor Xa.

Clasificación ATC: B01AF01.

INDICACIONES:

XAROBAN 2,5 mg está indicado en:

- Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardíacos elevados en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) solo, o con AAS más clopidogrel o ticlopidina.
- Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP) sintomática, con alto riesgo de desarrollar acontecimientos isquémicos, administrado en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS).

XAROBAN 10 mg está indicado en:

- Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos.

XAROBAN 15 mg y 20 mg está indicado en:

- Prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio previos.
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP), y para la prevención de la TVP y el EP recurrentes en adultos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES:

Mecanismo de acción:

Rivaroxaban es un inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo, con

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 101 de 598

KARLA A. FLORES
COORDINADORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11582 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 102 de 598



biodisponibilidad oral. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación de la sangre, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos. Rivaroxaban no inhibe la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos sobre las plaquetas.

Efectos farmacodinámicos:

En los seres humanos, la inhibición de la actividad del factor Xa dosis-dependiente. Rivaroxaban modifica el tiempo de protrombina (TP) de forma dosis-dependiente con una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas (el valor de r es igual a 0,98) si se emplea Neoplastin para el análisis. Otros reactivos proporcionarían unos resultados diferentes. La lectura del TP debe hacerse en segundos, porque el INR sólo se ha calibrado y validado en el caso de los cumarínicos y no puede utilizarse con ningún otro anticoagulante.

En un estudio de reversión de la acción farmacodinámica de rivaroxaban en adultos sanos, se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 UI/kg) de dos tipos diferentes de CCP, un CCP de 3 factores (factores II, IX y X) y un CCP de 4 factores (factores II, VII, IX y X). El CCP de 3 factores redujo los valores medios del TP (Neoplastina) en aproximadamente 1,0 segundos a los 30 minutos, en comparación con reducciones de, aproximadamente, 3,5 segundos observadas con el CCP de 4 factores. En cambio, el CCP de 3 factores tuvo un efecto global mayor y más rápido en la reversión de los cambios en la generación de trombina endógena que el CCP de 4 factores. El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) y el HepTest también están prolongados de forma dosis-dependiente; sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico de rivaroxaban.

No es necesario monitorizar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento con rivaroxaban en la práctica clínica. Sin embargo, si está indicado clínicamente, se pueden medir los niveles de rivaroxaban mediante ensayos cuantitativos calibrados para la actividad anti-factor Xa

FARMACOCINÉTICA:

Absorción:

Rivaroxaban se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (C_{max}) de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido.

La absorción oral de rivaroxaban es casi completa y su biodisponibilidad oral es elevada (80% al 100%) en el caso de la dosis del comprimido de 10 mg, independientemente de las condiciones de ayuno o alimentación. La

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Farm. CARINA A. FLORES
COORDINADORA TÉCNICA
APODERADA

Página 103 de 598

N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 104 de 598



ingesta de alimentos con rivaroxaban (a la dosis 10 mg) no afecta al AUC ni a la C_{max} . Los comprimidos de 10 mg de rivaroxaban pueden tomarse con o sin alimentos.

Rivaroxaban presenta una farmacocinética lineal hasta, aproximadamente, 15 mg administrados una vez al día. A dosis más altas, rivaroxaban muestra una absorción disminuida, con una reducción de la biodisponibilidad y de la tasa de absorción dosis-dependiente. Este efecto es más marcado en ayunas que después de la ingesta de alimentos.

La variabilidad de la farmacocinética de rivaroxaban es moderada; con una variabilidad interindividual (CV %) entre el 30 y el 40%, excepto el día de la intervención quirúrgica y el siguiente día, cuando la variabilidad de la exposición es alta (70%).

La absorción de rivaroxaban depende del sitio donde se libera en el tracto gastrointestinal. Se ha notificado una disminución del 29% y del 56% en el AUC y la C_{max} , en comparación con el comprimido, cuando rivaroxaban en forma de granulado se liberó en el intestino delgado proximal. La exposición se reduce aún más cuando rivaroxaban se libera en el intestino delgado distal o en el colon ascendente. Por lo tanto, debe evitarse la administración de rivaroxaban de forma distal al estómago, ya que esto puede dar lugar a una reducción de la absorción y la correspondiente exposición a rivaroxaban.

La biodisponibilidad (AUC y C_{max}) es comparable para rivaroxaban 20 mg, administrado por vía oral como comprimido triturado y mezclado con puré de manzana o diluido con agua, administrado a través de una sonda gástrica y seguido de una comida líquida, en comparación con el comprimido entero.

Distribución:

La unión a las proteínas plasmáticas humanas es alta, del 92% al 95%, aproximadamente, y la albúmina sérica es el principal componente de unión. El volumen de distribución es moderado, con un V_{ss} de 50 litros, aproximadamente.

Biotransformación y eliminación:

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

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 105 de 598

Dr. FARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APDSCADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 106 de 598



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

Rivaroxaban en forma inalterada, es el compuesto más abundante en el plasma humano, sin presencia de metabolitos mayores o metabolitos activos circulantes. Con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 10 l/h, rivaroxaban puede clasificarse como una sustancia de bajo aclaramiento. Después de la administración por vía intravenosa de una dosis de 1 mg, la semivida de eliminación es de aproximadamente 4,5 horas. Después de la administración por vía oral, la eliminación se ve limitada por la tasa de absorción. En personas jóvenes, la eliminación de rivaroxaban del plasma se produce con una semivida de eliminación de 5 a 9 horas y en personas de edad avanzada, con una semivida de eliminación de 11 a 13 horas.

Poblaciones especiales:

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

Peso corporal: Los valores extremos en el peso corporal (< 50 kg ó > 120 kg) tuvieron poco efecto en las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban (menos del 25%). No es necesario un ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática: Los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A), sólo presentaron cambios menores en la farmacocinética de rivaroxaban (aumento medio del AUC de 1,2 veces), en comparación con voluntarios sanos. En los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el AUC media de rivaroxaban estuvo aumentada significativamente en 2,3 veces, en comparación con los voluntarios sanos. El AUC parcial aumentó 2,6 veces. Estos pacientes también mostraron una disminución de la eliminación renal de rivaroxaban, similar a los pacientes con insuficiencia renal moderada. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 107 de 598

AG-SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 108 de 598



La inhibición de la actividad del factor Xa se incrementó en un factor de 2,6 en los pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con los voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP se incrementó en un factor de 2,1. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada fueron más sensibles a rivaroxaban, lo que produjo una relación farmacocinética/farmacodinámica más pronunciada entre la concentración y el TP. Rivaroxaban está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluyendo pacientes cirróticos clasificados como Child Pugh B y C.

Insuficiencia renal: Se observó un aumento de la exposición a rivaroxaban correlacionado con la disminución de la función renal. En sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 - 80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban (AUC) aumentaron 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente. Los aumentos correspondientes en los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados. En sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, la inhibición total de la actividad del factor Xa aumentó en un factor de 1,5, 1,9 y 2,0 respectivamente, en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP aumentó en factores de 1,3, 2,2 y 2,4, respectivamente. No hay datos en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min. Debido a la elevada fijación a proteínas plasmáticas, no se espera que rivaroxaban sea dializable. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min. Rivaroxaban debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Posología:

Prevención tras síndrome coronario agudo (SCA):

La dosis recomendada es de 2,5 mg dos veces al día.

Los pacientes deben tomar también una dosis diaria de 75 - 100 mg de AAS, o una dosis diaria de 75 - 100 mg de AAS más una dosis diaria de 75 mg de clopidogrel o una dosis diaria estándar de ticlopidina.

El tratamiento deberá ser evaluado de forma regular en cada paciente, valorando el riesgo de acontecimientos isquémicos frente al riesgo de hemorragia. La duración del tratamiento más allá de los 12 meses debe

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

CA DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Página 109 de 598

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 110 de 598



evaluarse individualmente en cada caso, ya que la experiencia hasta los 24 meses es limitada.

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

La seguridad y la eficacia de rivaroxaban en combinación con AAS más clopidogrel/ticlopidina solo se ha estudiado en pacientes con SCA reciente.

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

Prevención de EAC/EAP:

La dosis recomendada es de 2,5 mg dos veces al día.

Los pacientes deben tomar también una dosis diaria de 75 - 100 mg de AAS.

La duración del tratamiento se debe determinar para cada paciente en base a evaluaciones periódicas y debe tener en cuenta el riesgo de acontecimiento trombóticos frente al riesgo de hemorragia.

Se debe evaluar la continuación del tratamiento en pacientes que han sufrido un acontecimiento trombótico agudo o que se sometan a una intervención vascular, según el tipo de acontecimiento o intervención y el tratamiento antiplaquetario.

No se ha estudiado el tratamiento antiagregante plaquetario doble en combinación con rivaroxaban en pacientes con EAC/EAP.

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

Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla:

La dosis recomendada es de 10 mg de rivaroxaban, tomado una vez al día. La dosis inicial debe tomarse entre 6 y 10 horas después de la intervención quirúrgica, siempre que se haya establecido la hemostasia.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 112 de 598



La duración del tratamiento depende del riesgo individual del paciente de presentar tromboembolismo venoso, que es determinado por el tipo de cirugía ortopédica.

- En los pacientes sometidos a cirugía mayor de cadera, se recomienda una duración de tratamiento de 5 semanas.
- En los pacientes sometidos a cirugía mayor de rodilla, se recomienda una duración de tratamiento de 2 semanas.

Si se olvida una dosis, el paciente debe tomar rivaroxaban inmediatamente y seguir al día siguiente con la toma una vez al día, como antes.

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP:

La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP aguda o de la EP es de 15 mg dos veces al día, durante las tres primeras semanas, seguida de 20 mg una vez al día para el tratamiento continuado así como para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP.

Se debe considerar una duración corta del tratamiento (por lo menos 3 meses) en los pacientes con TVP o EP provocada por factores mayores de riesgo transitorio (es decir, cirugía mayor o traumatismo recientes). Se debe considerar una duración más prolongada del tratamiento en los pacientes con TVP o EP provocada, no relacionada con factores mayores de riesgo transitorio, TVP o EP no provocada, o antecedentes de TVP o EP recurrente.

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

La duración del tratamiento y la selección de la dosis deben individualizarse después de una valoración cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia

Tabla 1: Esquema de dosificación de rivaroxaban para tratamiento y prevención de TVP y EP.

Firma: MARINA A. FLORES
IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT



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

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día (días 1 a 21), éste deberá tomar inmediatamente rivaroxaban para garantizar una toma de 30 mg de rivaroxaban al día. En este caso, se pueden tomar dos comprimidos de 15 mg a la vez y al día siguiente se deberá seguir con la pauta habitual recomendada de 15 mg dos veces al día.

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de una vez al día, deberá tomar inmediatamente rivaroxaban, y seguir al día siguiente con la pauta recomendada de una vez al día. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Prevención del accidente cerebrovascular y de la embolia sistémica:

La dosis recomendada es de 20 mg de rivaroxaban una vez al día, que es también la dosis máxima recomendada.

El tratamiento con rivaroxaban debe continuarse a largo plazo siempre que el beneficio de la prevención del accidente cerebrovascular y de la embolia sistémica sea superior al riesgo de hemorragia.

Si se olvida una dosis, el paciente debe tomar inmediatamente rivaroxaban y seguir al día siguiente con la dosis de una vez al día recomendada. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a rivaroxaban:

En el caso de pacientes tratados por TVP, EP y en la prevención de sus recurrencias, deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con rivaroxaban cuando el valor del RIN sea $\leq 2,5$.

En el caso de pacientes tratados para la prevención del accidente cerebrovascular y de la embolia sistémica, deberá interrumpirse el

[Firma]
C. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 116 de 598



tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con rivaroxaban cuando el valor del RIN (Razón Internacional Normalizada) sea $\leq 3,0$.

Al cambiar el tratamiento con AVK a rivaroxaban, los valores de RIN del paciente estarán falsamente elevados después de la toma de rivaroxaban. El RIN no es un parámetro válido para medir la actividad anticoagulante de rivaroxaban, por lo que no debe utilizarse.

Cambio de tratamiento con rivaroxaban a antagonistas de la vitamina K (AVK):

Existe la posibilidad de una incorrecta anticoagulación durante la transición de rivaroxaban a AVK. Debe garantizarse una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe señalarse que rivaroxaban puede contribuir a un aumento del RIN.

En los pacientes que cambien de rivaroxaban a AVK, estos tratamientos deben administrarse simultáneamente hasta que el RIN sea $\geq 2,0$. Durante los dos primeros días del periodo de cambio se utilizará la dosis inicial estándar de AVK, que se ajustará posteriormente en función de los resultados del RIN. Mientras los pacientes estén bajo tratamiento con rivaroxaban y AVK, el RIN puede determinarse a partir de las 24 horas que siguen a la dosis de rivaroxaban y antes de la siguiente dosis. Una vez interrumpido el tratamiento con rivaroxaban, el RIN puede determinarse con fiabilidad pasadas 24 horas de la última dosis.

Cambio de tratamiento con anticoagulante parenteral a rivaroxaban:

Los pacientes que están recibiendo un anticoagulante por vía parenteral, deben interrumpir el tratamiento anticoagulante por vía parenteral e iniciar el tratamiento con rivaroxaban de 0 a 2 horas antes de la siguiente administración programada del medicamento por vía parenteral (p. ej., heparina de bajo peso molecular). En el caso de un anticoagulante parenteral administrado en infusión continua (p. ej., heparina no fraccionada intravenosa), rivaroxaban deberá administrarse en el momento de la suspensión del anticoagulante parenteral.

Cambio de tratamiento con rivaroxaban a anticoagulante parenteral:

La primera dosis de anticoagulante parenteral debe administrarse en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de rivaroxaban.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: Los escasos datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min)

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

COORDINADORA TÉCNICA
APODERADA
C.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Página 117 de 598

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 118 de 598



indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban aumentan significativamente. Por lo tanto, rivaroxaban se debe usar con precaución en estos pacientes. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina <15 ml/min.

- Para la prevención en pacientes con SCA, EAC/EAP, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min) o insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min).
- Para la prevención del TEV en los pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla, no es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min) o insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min).
- Para el tratamiento de la TVP y de la EP, y la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, no es necesario un ajuste de la dosis a partir de la dosis recomendada en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) se debe tratar a los pacientes con 15 mg dos veces al día durante las tres primeras semanas. Después, cuando la dosis recomendada es de 20 mg una vez al día, se deberá considerar una reducción de la dosis de 20 mg una vez al día a 15 mg una vez al día si el riesgo de sangrado valorado en el paciente supera el riesgo de recurrencia de TVP y de EP. La recomendación para el uso de 15 mg se basa en el modelo farmacocinético que no se ha estudiado en este contexto clínico. Cuando la dosis recomendada es 10 mg una vez al día, no es necesario un ajuste de la dosis a partir de la dosis recomendada.

- Para la prevención del accidente cerebrovascular y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min).

Insuficiencia hepática: Rivaroxaban está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos (Child Pugh B y C).

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT.S

Página 119 de 598

Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11582 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT



Pacientes de edad avanzada: No se requiere ajuste de dosis. El riesgo de hemorragia aumenta con la edad.

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxaban en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de rivaroxaban en niños menores de 18 años.

Pacientes sometidos a cardioversión: El tratamiento con rivaroxaban se puede iniciar o continuar en pacientes que requieran cardioversión. Para una cardioversión guiada por ecocardiografía transesofágica (ETE) en pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, el tratamiento con rivaroxaban debe iniciarse al menos 4 horas antes de la cardioversión para asegurar una anticoagulación adecuada. En todos los pacientes, se deberá confirmar antes de la cardioversión que el paciente ha tomado rivaroxaban según lo prescrito. En las decisiones sobre inicio y duración del tratamiento, se tendrán en cuenta las recomendaciones de las guías establecidas para el tratamiento anticoagulante en pacientes sometidos a cardioversión.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) con colocación de stent Se dispone de experiencia limitada con el uso de una dosis reducida de rivaroxaban 15 mg una vez al día (o rivaroxaban 10 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min)), además de un inhibidor del P2Y12, durante un máximo de 12 meses en pacientes con fibrilación auricular no valvular que requieran anticoagulación oral y se sometan a ICP con colocación de stent.

Forma de administración:

Vía oral.

Rivaroxaban puede tomarse con o sin alimentos.

Para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, el comprimido de rivaroxaban puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral. Inmediatamente después de la administración del comprimido triturado se debe administrar el alimento.

El comprimido triturado también se puede administrar a través de sonda gástrica una vez que se haya confirmado la colocación correcta de la sonda. El comprimido triturado se administrará diluido con una pequeña cantidad

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMATS

Página 121 de 598

FRAZ KARINA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 122 de 598



de agua a través de la sonda gástrica, procediendo seguidamente a un lavado adicional de la sonda con agua.

Inmediatamente después de la administración del comprimido de rivaroxaban de 15 mg o 20 mg triturado se debe administrar el alimento mediante sonda gástrica.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del producto.
- Hemorragia activa, clínicamente significativa.
- Lesión o enfermedad, si se considera que tiene un riesgo significativo de hemorragia mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.
- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatran etexilato, apixaban, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.
- Tratamiento concomitante del SCA con tratamiento antiagregante en pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular o un ataque isquémico transitorio (AIT).
- Tratamiento concomitante de la EAC/EAP con AAS en pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular hemorrágico o lacunar previo, o cualquier otro tipo de accidente cerebrovascular en el plazo de un mes.
- Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos (Child Pugh B y C).
- Embarazo y lactancia.

ADVERTENCIAS:

Durante todo el periodo de tratamiento se recomienda una estrecha monitorización clínica del paciente, en línea con la práctica de anticoagulación.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 123 de 598

SECRETARÍA DE ESTADO
SUBDIRECCIÓN TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT



En pacientes con SCA, se ha estudiado la eficacia y seguridad de rivaroxaban en combinación con las sustancias antiplaquetarias AAS solo o AAS más clopidogrel/ticlopidina. No se ha estudiado el tratamiento en combinación con otras sustancias antiplaquetarias, como por ejemplo, prasugrel o ticagrelor, por lo que no se recomienda este tipo de combinaciones.

En pacientes con alto riesgo de desarrollar acontecimientos isquémicos con EAC/EAP, se ha estudiado la eficacia y seguridad de rivaroxaban únicamente en combinación con AAS.

Riesgo de hemorragia:

Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman rivaroxaban deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en enfermedades que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de rivaroxaban debe interrumpirse si se produce una hemorragia grave.

En estudios clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, génito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxaban a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se explica posteriormente, presentan un mayor riesgo de hemorragia. En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y de anemia después del inicio del tratamiento.

Cualquier disminución inexplicada de los niveles de hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.

Aunque el tratamiento con rivaroxaban no requiere una monitorización rutinaria de la exposición, la determinación de los niveles de rivaroxaban mediante un ensayo anti-factor Xa cuantitativo calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales, en las que el conocimiento de la exposición a rivaroxaban puede ayudar en la toma de decisiones clínicas, como por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia.

IF-2020-08398354-APN-DGA#ANMAT

SECRETARÍA DE ECONOMÍA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 126 de 598

Otros factores de riesgo hemorrágico:

Al igual que otros agentes antitrombóticos, rivaroxaban no está recomendado en pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia, tales como:

- Trastornos hemorrágicos, congénitos o adquiridos.
- Hipertensión arterial grave no controlada.
- Otra enfermedad gastrointestinal sin úlcera activa que pueda producir complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico).
- Retinopatía vascular.
- Bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar.

Se debe utilizar con precaución en pacientes con SCA y EAC/EAP:

- ≥ 75 años, si se administra con AAS solo, o bien con AAS más clopidogrel o ticlopidina. La relación beneficio-riesgo del tratamiento se debe evaluar de forma individual periódicamente.
- Con un peso corporal más bajo (< 60 kg), si se administra con AAS solo, o bien con AAS más clopidogrel o ticlopidina.

Pacientes con prótesis valvulares:

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de rivaroxaban en pacientes con prótesis valvulares cardíacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que rivaroxaban proporciona una anticoagulación adecuada en esta población. No se recomienda el tratamiento con rivaroxaban en estos pacientes.

Cirugía de fractura de cadera:

No se ha estudiado rivaroxaban en estudios clínicos intervencionales en pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera para evaluar la eficacia y seguridad.

Pacientes con accidente cerebrovascular y/o AIT previos:

Pacientes con SCA: Rivaroxaban está contraindicado para el tratamiento del SCA en pacientes con un accidente cerebrovascular o AIT previos. Se han estudiado pocos pacientes con SCA y un accidente cerebrovascular o AIT previos, pero los escasos datos de eficacia disponibles indican que estos pacientes no se benefician del tratamiento.

Pacientes con EAC/EAP: No se ha estudiado en pacientes con EAC/EAP que han sufrido un accidente cerebrovascular hemorrágico o lacunar previo, o un accidente cerebrovascular isquémico no lacunar en el mes anterior.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 128 de 598



colocación de stent:

Los datos sobre la eficacia en esta población son limitados. No hay datos disponibles para estos pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio (AIT).

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar:

Rivaroxaban no está recomendado como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxaban en estas situaciones clínicas.

Anestesia espinal/epidural o punción lumbar:

Cuando se aplica anestesia neuraxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos eventos puede estar aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o espinal traumática o repetida. Se debe controlar con frecuencia la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, será necesario un diagnóstico y tratamiento urgente. Antes de la intervención neuraxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir medicamentos anticoagulantes para la trombopprofilaxis. No se dispone de experiencia clínica sobre el uso de rivaroxaban en estas situaciones.

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

Se deben dejar de administrar los inhibidores de la agregación plaquetaria, siguiendo las indicaciones en los prospectos correspondientes.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

COORDINADORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 130 de 598



En base a las características farmacocinéticas generales, para la extracción de un catéter epidural, debe transcurrir al menos dos veces el tiempo de vida media desde la última administración de rivaroxaban, es decir, 18 horas como mínimo en pacientes jóvenes y 26 horas en pacientes de edad avanzada. Una vez retirado el catéter, deben transcurrir al menos 6 horas para poder administrar la siguiente dosis de rivaroxaban.

Si se produce una punción traumática, la administración de rivaroxaban se deberá retrasar 24 horas.

Reacciones dermatológicas:

Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson/Necrolisis Epidérmica Tóxica, asociadas con el uso de rivaroxaban durante la farmacovigilancia postcomercialización. Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento: la aparición de la reacción ocurre en la mayoría de los casos durante las primeras semanas de tratamiento. Se debe interrumpir el tratamiento con rivaroxaban a la primera aparición de erupción cutánea grave (p.ej., extensa, intensa y/o con ampollas), o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones en las mucosas.

PRECAUCIONES:

Recomendaciones posológicas antes y después de procedimientos invasivos y de intervenciones quirúrgicas:

Si es necesario realizar un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, se interrumpirá la administración de rivaroxaban 2,5 mg por lo menos 12 horas antes de la intervención, y de rivaroxaban 10 mg, 15 mg y 20 mg, por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y basándose en el criterio clínico del médico.

Si un paciente va a someterse a cirugía electiva y no se desea un efecto antiagregante, se interrumpirá la administración de los inhibidores de la agregación plaquetaria siguiendo las instrucciones del prospecto de cada medicamento.

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

Se debe reiniciar lo antes posible la administración de rivaroxaban después del procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada,

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT
Talia PARINA AL FLORES
C. DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
N.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT



una vez confirmado por el médico que trata al paciente.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban podrían estar aumentadas significativamente (en promedio, 1,6 veces), lo que conllevaría un aumento del riesgo de hemorragia. Rivaroxaban debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

Rivaroxaban se debe utilizar con precaución en los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 – 49 ml/min) que reciban concomitantemente otros medicamentos que aumenten sus concentraciones plasmáticas.

Pacientes de edad avanzada:

La edad avanzada puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Excipientes:

Rivaroxaban contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES:

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp:

La administración concomitante de rivaroxaban con ketoconazol o ritonavir produce un aumento del AUC medio y de la C_{max} media de rivaroxaban, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos, lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de rivaroxaban en los pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol o con inhibidores de la proteasa del VIH. Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp.

Las sustancias activas que inhiben intensamente sólo una de las vías de eliminación de rivaroxaban, el CYP3A4 o la P-gp, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban en menor grado. La claritromicina, por ejemplo, considerada un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la P-gp, produce un aumento del AUC medio y de la C_{max} . La interacción con claritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 134 de 598



potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.

La eritromicina, que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la P-gp, también produce un aumento menor de la AUC y la C_{max} medias de rivaroxaban. La interacción con eritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. En sujetos con insuficiencia renal, el efecto de la eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal.

El fluconazol, considerado un inhibidor moderado del CYP3A4, produce un aumento del AUC medio y de la C_{max} media de rivaroxaban. La interacción con eritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.

Dada la limitada información clínica disponible con dronedarona, debería evitarse la administración concomitante con rivaroxaban.

Anticoagulantes:

Después de la administración combinada de enoxaparina con rivaroxaban se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La enoxaparina no afecta a las propiedades farmacocinéticas de rivaroxaban.

Debido al aumento del riesgo de hemorragia, se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante.

AINEs e inhibidores de la agregación plaquetaria:

No se observó una prolongación del tiempo de sangrado clínicamente relevante después de la administración concomitante de rivaroxaban y de naproxeno. No obstante, algunas personas pueden tener una respuesta farmacodinámica más pronunciada.

No se observó ninguna interacción farmacocinética ni farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administra rivaroxaban en forma concomitante con ácido acetilsalicílico.

El clopidogrel no mostró ninguna interacción farmacocinética con rivaroxaban, sin embargo, se observó un aumento del tiempo de sangrado en algunos pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, las concentraciones de P-selectina o los receptores GPIIb/IIIa.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 135 de 598

ARMARINA A. FLORES
CO-DIRECTIVA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 136 de 598



Se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico e inhibidores de la agregación plaquetaria. Puede considerarse el uso de un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN):

Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de hemorragia en caso de uso concomitante con INSR o IRSN debido a su efecto notificado en las plaquetas. Cuando se usaron concomitantemente se observaron tasas numéricamente más altas de hemorragia mayor o no mayor, clínicamente relevantes.

Warfarina:

Los cambios de tratamiento con warfarina (RIN de 2,0 a 3,0), un antagonista de la vitamina K, a rivaroxaban o de rivaroxaban a warfarina (RIN de 2,0 a 3,0) aumentan el tiempo de protrombina/RIN de forma importante (pueden observarse valores individuales del RIN de hasta 12), mientras que los efectos sobre el TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena (PTE) son aditivos.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de rivaroxaban durante el periodo de cambio de tratamiento, puede utilizarse la actividad anti-factor Xa, PiCT y Heptest, ya que la warfarina no afecta a estas pruebas. Al cuarto día tras la última dosis de warfarina, todas las pruebas (incluyendo TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y PTE) reflejan únicamente el efecto de rivaroxaban.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de warfarina durante el periodo de cambio de tratamiento, se puede usar la determinación del RIN en la C_{trough} de rivaroxaban (24 horas después de su anterior administración), ya que rivaroxaban afecta mínimamente a esta prueba en este punto.

No se observó ninguna interacción farmacocinética entre warfarina y rivaroxaban.

Inductores del CYP3A4:

La administración concomitante de rivaroxaban con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, produce una disminución del AUC medio de

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

ADRIANA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
INTE VERDE S.A.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 138 de 598



rivaroxaban, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de rivaroxaban con otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxaban. Por tanto, la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 deberá evitarse a menos que el paciente esté estrechamente monitorizado para detectar signos o síntomas de trombosis.

Otros tratamientos concomitantes:

No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxaban concomitantemente con midazolam (sustrato del CYP3A4), digoxina (sustrato de la P-gp), atorvastatina (sustrato del CYP3A4 y de la P-gp) u omeprazol (inhibidor de la bomba de protones). Rivaroxaban no inhibe ni induce ninguna isoforma mayor del CYP, como el CYP3A4.

No se observó ninguna interacción clínicamente relevante con la toma de alimentos.

Parámetros de laboratorio:

Los parámetros de la coagulación (p. ej., TP, TTPa, HepTest) se ven afectados de la forma esperada debido al mecanismo de acción de rivaroxaban.

EMBARAZO:

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de rivaroxaban en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Debido a la posible toxicidad reproductiva, riesgo intrínseco de hemorragia y la evidencia de que rivaroxaban atraviesa la barrera placentaria, su uso está contraindicado durante el embarazo.

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

LACTANCIA:

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de rivaroxaban en mujeres en período de lactancia. Los datos en animales indican que rivaroxaban se excreta en la leche materna. Por lo tanto, el uso de rivaroxaban está contraindicado durante la lactancia. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o bien interrumpir / suspender el tratamiento.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT
MARILYN FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT



FERTILIDAD:

No se han realizado estudios específicos con rivaroxaban para evaluar los efectos sobre la fertilidad en humanos. En un estudio sobre la fertilidad en ratas macho y hembra no se observó ningún efecto.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:

Rivaroxaban puede influir ligeramente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han descrito reacciones adversas como síncope y mareos. Los pacientes que sufran estas reacciones adversas no deben conducir ni utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS:

En base a la información disponible y de dominio público, en la Tabla 2, se resumen las frecuencias de las reacciones adversas notificadas en asociación con el uso de rivaroxaban, según la clasificación de órganos y sistemas (convención MedDRA) y según las frecuencias.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y no conocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Reacciones adversas observadas con el tratamiento y notificadas según información disponible de dominio público.

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia (incl. respectivos parámetros de laboratorio).
	Poco frecuentes	Trombocitosis (incl. aumento del recuento de plaquetas) ^A , trombocitopenia.
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico.
	Muy raras	Reacciones anafilácticas que incluyen shock anafiláctico.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos, cefalea.
	Poco frecuentes	Hemorragia cerebral e intracraneal, síncope.
Trastornos oculares	Frecuentes	Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Taquicardia.

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA
M.N. 11552 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

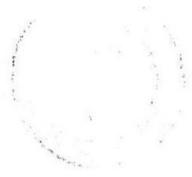
IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 142 de 598



Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión, hematoma.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis, hemoptisis.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal), dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, náuseas, estreñimiento ^A , diarrea, vómitos ^A
	Poco frecuentes	Sequedad de boca.
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Transaminasas elevadas.
	Poco frecuentes	Alteración de la función hepática Insuficiencia hepática, bilirrubina elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada ^A , GGT elevada ^A .
	Raras	Ictericia, bilirrubina conjugada elevada (con o sin elevación concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (que incluye lesión traumática hepatocelular)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado), exantema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea.
	Poco frecuentes	Urticaria.
	Muy raras	Síndrome de Stevens-Johnson/ necrolisis epidérmica, síndrome DRESS.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor en las extremidades ^A
	Poco frecuentes	Hemartrosis.
	Raras	Hemorragia muscular.
	No conocida	Síndrome compartimental secundario a una hemorragia.
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia ^B), insuficiencia renal (incl. aumento de creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre) ^A
	No conocida	Insuficiencia renal /insuficiencia renal aguda secundaria a hemorragia con hipoperfusión.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fiebre ^A , edema periférico, disminución general de la fuerza y la energía (incl. fatiga y astenia).
	Poco frecuentes	Sensación de malestar (incl. malestar general).
	Raras	Edema localizado ^A
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Aumento de la LDH ^A , aumento de la lipasa ^A , aumento de la amilasa ^A ,
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Hemorragia después de una intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), contusión, secreción de la herida ^A
	Raras	Pseudoaneurisma vascular ^C

Firm. KARINA A. FLORES
 IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMATCA
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.



IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT



A: Observado en la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

B: Observado en el tratamiento de la TVP, EP y prevención de sus recurrencias como muy frecuente en mujeres < 55 años.

C: Observado como poco frecuentes en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo (tras una intervención coronaria percutánea).

Debido a su mecanismo de acción farmacológica, el uso de rivaroxaban puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano que puede dar lugar a una anemia post-hemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia, la anemia o ambas.

Con más frecuencia se observaron hemorragias a nivel de mucosas (p. ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito-urinaria) y anemia. Por ello, además de un adecuado seguimiento clínico, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas cuando se considere apropiado. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en ciertos grupos de pacientes, como por ejemplo, en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante que afecte a la hemostasia (*ver Riesgo de hemorragia en ADVERTENCIAS*). El sangrado menstrual puede ser más intenso y/o prolongarse. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, cefalea o tumefacción inexplicada, disnea o shock de causa desconocida. En algunos casos, a consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de isquemia cardíaca, como dolor torácico o angina de pecho.

Se han notificado complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia, como el síndrome compartimental o insuficiencia renal debida a la hipoperfusión. Por lo tanto, se debe tener en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT
Farm. KARINA A. FLORES
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 146 de 598



http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACIÓN:

Se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 600 mg sin complicaciones hemorrágicas u otras reacciones adversas. Debido a la escasa absorción a dosis supraterapéuticas de 50 mg de rivaroxaban o superiores, se espera un efecto techo sin un aumento posterior de la exposición plasmática media.

No se dispone de un antídoto específico que antagonice el efecto farmacodinámico de rivaroxaban.

Se puede considerar el uso de carbón activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por rivaroxaban.

Tratamiento de la hemorragia:

En caso de producirse una complicación hemorrágica en un paciente que recibe tratamiento con rivaroxaban, se deberá retrasar la siguiente administración de rivaroxaban o interrumpir el tratamiento si se considera conveniente.

Rivaroxaban tiene una semivida de eliminación de entre 5 y 13 horas. Las medidas terapéuticas deben individualizarse según la gravedad y la localización de la hemorragia. En caso necesario, podría aplicarse el tratamiento sintomático adecuado, como la compresión mecánica (por ejemplo en caso de epistaxis grave), hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, reemplazo de fluidos y apoyo hemodinámico, hemoderivados (concentrado de hematíes o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o la coagulopatía asociadas) o plaquetas.

Si la hemorragia no se puede controlar con las medidas anteriores, debería plantearse la administración de un agente procoagulante específico para revertir el efecto, como el concentrado de complejo de protrombina (CCP), concentrado de complejo de protrombina activado (CCPA) o factor VIIa recombinante (r-FVIIa). Sin embargo, actualmente hay una experiencia clínica muy limitada con el uso de estos productos en pacientes que reciben rivaroxaban. La recomendación se basa también en datos no clínicos limitados. Deberá plantearse la readministración de factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría de la hemorragia. Dependiendo de la disponibilidad local, en caso de hemorragia

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT
N.º 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 148 de 598



mayor debe considerarse consultar a un hematólogo.

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante de rivaroxaban. La experiencia con ácido tranexámico es limitada y no hay experiencia con ácido aminocaproico y aprotinina en pacientes tratados con rivaroxaban. No hay una justificación científica sobre la ventaja ni experiencia con el hemostático sistémico desmopresina en pacientes tratados con rivaroxaban. Debido a su elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que rivaroxaban sea dializable.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRE AL HOSPITAL MÁS CERCAÑO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ
TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS
TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA
TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN:

A temperatura ambiente entre 15° C y 30° C.

PRESENTACIÓN:

XAROBAN 2,5 mg:
Envases conteniendo 10, 15, 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

XAROBAN 10 mg:
Envases conteniendo 10, 15, 20 y 30 comprimidos recubiertos.

XAROBAN 15 mg:
Envases conteniendo 10, 15, 20 y 30 comprimidos recubiertos.

XAROBAN 20 mg:
Envases conteniendo 10, 15, 20 y 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT.ORES

Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11662 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT



ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 58977

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

Fecha de última revisión:

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 151 de 598

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
24552 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-85351399- -APN-DGA#ANMAT PROSPECTO prod. XAROBAN.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 53 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.13 12:38:40 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.13 12:38:43 -03:00



INFORMACIÓN PARA PACIENTE

XAROBAN®
RIVAROXABAN
2,5 mg – 10 mg – 15 mg – 20 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dársele a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es XAROBAN y para qué se utiliza?
- 2- Antes de tomar XAROBAN.
- 3- ¿Cómo tomar XAROBAN?
- 4- Posibles eventos adversos.
- 5- Conservación del envase.
- 6- Información adicional.

1-¿QUÉ ES XAROBAN Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

XAROBAN contiene la sustancia activa rivaroxaban. Rivaroxaban pertenece a un grupo de medicamentos llamados agentes antitrombóticos. Actúa mediante el bloqueo de un factor de la coagulación (factor Xa) y, por lo tanto, reduciendo la tendencia de la sangre a formar coágulos.

XAROBAN 2,5 mg se usa para:

- Reducir el riesgo de padecer infarto de miocardio en adultos, o bien reducir el riesgo de muerte a causa de una enfermedad del corazón o de los vasos sanguíneos. Le prescribirán XAROBAN junto a otro medicamento. Su médico también le indicará que tome:
 - ácido acetilsalicílico, o bien
 - ácido acetilsalicílico más clopidogrel o ticlopidina

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 73 de 598

ANITA FLORES
COMISARIO DE DEFENSA
APODERADA
M.N. 11582 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT



- Reducir el riesgo de formación de coágulos sanguíneos (acontecimientos aterotrombóticos) en los adultos. Le prescribirán XAROBAN junto a otro medicamento. Su médico también le indicará que tome ácido acetilsalicílico.

XAROBAN 10 mg se usa para:

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

XAROBAN 15 mg y 20 mg se usa para:

- Tratar coágulos de sangre en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda) y para prevenir la reaparición de coágulos de sangre en las venas de las piernas y/o en los pulmones (embolismo pulmonar).
- Tratar coágulos de sangre en los vasos sanguíneos de los pulmones (embolismo pulmonar) y para prevenir la reaparición de los coágulos de sangre en los vasos sanguíneos de los pulmones y/o las piernas (trombosis venosa profunda).

2- ANTES DE TOMAR XAROBAN:

No tome XAROBAN:

- Si es alérgico a rivaroxaban o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- Si sangra excesivamente.
- Si padece una enfermedad o problemas en un órgano del cuerpo que aumente el riesgo de hemorragia grave (por ejemplo, úlcera de estómago, lesión o hemorragia en el cerebro, o una intervención quirúrgica reciente en el cerebro o en los ojos).
- Si está tomando medicamentos para prevenir la formación de coágulos sanguíneos (p. ej., warfarina, dabigatran, apixaban o heparina), excepto cuando esté cambiando de tratamiento

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT-ES

Página 75 de 598

DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11502 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 76 de 598

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 78 de 598



- hemorragia previa en los pulmones.
- Tiene más de 75 años.
- Su peso es de 60 kg o menos.
- Si lleva una prótesis valvular cardiaca.
- Si su médico determina que su presión arterial es inestable o tiene previsto recibir otro tratamiento o ser sometido a un procedimiento quirúrgico para extraer un coágulo de sangre de sus pulmones.

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

Si necesita una intervención quirúrgica:

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

Tenga en cuenta que:

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

Debe informar a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos con o sin receta, suplementos vitamínicos o productos naturales.

Especialmente debe informar si está tomando:

- Algún medicamento para una infección por hongos (p. ej., fluconazol, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol).
- Algún medicamento para infecciones bacterianas (p. ej., claritromicina, eritromicina).
- Algún medicamento antiviral para el VIH / SIDA (p. ej., ritonavir).

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT
D. LARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT



- Otros medicamentos para disminuir la coagulación de la sangre (p. ej., enoxaparina, clopidogrel o antagonistas de la vitamina k, como la warfarina o el acenocumarol, prasugrel y ticagrelor).
- Antiinflamatorios y medicamentos para aliviar el dolor (p. ej., naproxeno o ácido acetilsalicílico).
- Dronedarona (para el tratamiento del latido cardiaco irregular).
- Algunos medicamentos para tratar la depresión (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)).

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

- Algún medicamento para el tratamiento de la epilepsia (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital).
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) una planta medicinal para el tratamiento de la depresión.
- Rifampicina, un antibiótico.

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

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

Si está embarazada o en periodo de lactancia, no tome XAROBAN. Si hay alguna posibilidad de que se quede embarazada, utilice un anticonceptivo fiable mientras toma XAROBAN. Si quedara embarazada mientras toma XAROBAN, informe inmediatamente a su médico, quien decidirá cómo deberá tratarse.

XAROBAN puede causar mareos (efecto adverso frecuente) o desvanecimientos (efecto adverso poco frecuente). No debe conducir ni utilizar máquinas si está afectado por estos síntomas.

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

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT-RES

Página 81 de 598

DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 82 de 598

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 84 de 598



organismo.

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

Si padece problemas en los riñones, la dosis puede disminuirse a un comprimido de XAROBAN 15 mg una vez al día.

Si necesita que le realicen un procedimiento para tratar los vasos sanguíneos bloqueados en su corazón (llamado intervención coronaria percutánea - ICP con una inserción de un stent), existe evidencia limitada de reducir la dosis a un comprimido de XAROBAN 15 mg una vez al día (o a un comprimido de XAROBAN 10 mg una vez al día en caso de que sus riñones no funcionen adecuadamente) además de un medicamento antiagregante como clopidogrel.

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

La dosis recomendada es de un comprimido de XAROBAN 15 mg dos veces al día durante las 3 primeras semanas. Para el tratamiento después de 3 semanas, la dosis recomendada es de un comprimido de XAROBAN 20 mg una vez al día.

Después de por lo menos 6 meses de tratamiento de los coágulos de sangre, su médico tal vez decida continuar el tratamiento con un comprimido de 10 mg una vez al día o un comprimido de 20 mg una vez al día.

Si padece problemas en los riñones y toma un comprimido de XAROBAN 20 mg una vez al día, su médico podría decidir reducirle la dosis del tratamiento a un comprimido de XAROBAN 15 mg una vez al día pasadas 3 semanas si el riesgo de sangrado es superior al riesgo de tener otro coágulo de sangre.

¿Cómo tomo los comprimidos?

Trate de tomar el/los comprimido/s a la misma hora cada día, para ayudarlo a recordarlo.

Trague el comprimido, preferiblemente con agua. XAROBAN puede tomarse con o sin alimentos.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT.ES

Página 85 de 598

SECRETARÍA DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE REGISTRO Y CONTROL DE MEDICAMENTOS
DIRECCIÓN DE REGISTRO Y CONTROL DE MEDICAMENTOS
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 86 de 598



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

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

¿Cuánto tiempo debo tomar los comprimidos?

Tome el comprimido cada día, hasta que su médico se lo indique.

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

Si olvidó tomar XAROBAN:

Si olvidó tomar una dosis, tómela en cuanto se acuerde. Tome el siguiente comprimido al día siguiente y, después, siga tomando un comprimido cada día, como de costumbre.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con XAROBAN:

No interrumpa el tratamiento con XAROBAN sin hablar primero con su médico, porque XAROBAN previene el desarrollo de una afección grave.

Si tomó más XAROBAN del que debe:

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

Firma: KARINA A. FLORES
IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT
APODERADA
M.P. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT



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

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

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

Posibles efectos adversos que pueden ser signos de sangrado:

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

- Sangrado prolongado o excesivo.
- Debilidad excepcional, cansancio, palidez, mareos, dolor de cabeza, hinchazón inexplicable, dificultad para respirar, dolor en el pecho o angina de pecho, ya que pueden ser signos de sangrado.

Su médico decidirá entre mantenerle bajo una observación más estrecha o cambiarle el tratamiento.

Posibles efectos adversos que pueden ser signos de reacción cutánea grave:

Avise inmediatamente a su médico si experimenta reacciones en la piel tales como:

- Erupciones cutáneas intensas que se extienden, ampollas o lesiones en las mucosas, p.ej., en la boca o en los ojos (síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica). La frecuencia de este efecto adverso es muy rara (menos de 1 de cada 10.000).
- Reacción a medicamentos que causa erupción, fiebre, inflamación de los órganos internos, anormalidades hematológicas y enfermedad sistémica (síndrome DRESS). La frecuencia de este efecto adverso es muy rara (menos de 1 de cada 10.000).

Posibles efectos adversos que pueden ser signos de reacción alérgica grave:

Avise inmediatamente a su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- Hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta; dificultad para tragar; ronchas y dificultad para respirar; bajada repentina de la

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT S

Página 89 de 598

DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 90 de 598



presión arterial. Las frecuencias de estos efectos adversos son muy raras (reacciones anafilácticas, que incluyen shock anafiláctico; pueden afectar a menos de 1 de cada 10.000 personas) y poco frecuentes (angioedema y edema alérgico; pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).

Posibles efectos adversos relacionados con el uso de rivaroxaban:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- Disminución de los glóbulos rojos que puede causar palidez y debilidad o dificultad para respirar.
- Sangrado del estómago o del intestino, hemorragia urogenital (incluyendo sangre en la orina y sangrado menstrual abundante), hemorragia nasal, sangrado de las encías.
- Sangrado en el ojo (incluyendo sangrado en la parte blanca del ojo)
- Sangrado hacia un tejido o cavidad del organismo (hematoma, cardenales).
- Tos con sangre.
- Sangrado de la piel o debajo la piel.
- Sangrado después de una operación.
- Supuración de sangre o líquido de una herida quirúrgica.
- Hinchazón de las extremidades.
- Dolor de las extremidades.
- Alteración de la función de los riñones (puede verse en los análisis realizados por el médico).
- Fiebre.
- Dolor de estómago, indigestión, mareo o sensación de mareo, constipación, diarrea.
- Presión arterial baja (los síntomas pueden ser sensación de mareo o desvanecimiento al ponerse de pie).
- Disminución general de la fuerza y la energía (debilidad, cansancio), dolor de cabeza, mareos.
- Sarpullido, picazón de la piel.
- Los análisis de sangre pueden mostrar un aumento de algunas enzimas hepáticas.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Sangrado en el cerebro o en el interior del cráneo.
- Sangrado en una articulación, que causa dolor e hinchazón.
- Trombocitopenia (número bajo de plaquetas).
- Reacción alérgica, incluyendo reacción alérgica de la piel.
- Alteración de la función del hígado (puede verse en los análisis realizados por el médico).

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

ESTER PARRINA A. FLORES
C. DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT



- Los análisis de sangre pueden mostrar un aumento de la bilirrubina, de algunas enzimas pancreáticas o hepáticas, o del número de plaquetas.
- Desvanecimiento.
- Sensación de malestar.
- Aumento de la frecuencia cardíaca.
- Sequedad de boca.
- Ronchas.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- Sangrado en un músculo.
- Colestasis (disminución del flujo de la bilis), hepatitis, que incluye lesión traumática hepatocelular (inflamación o daño hepático).
- Coloración amarillenta de la piel y en los ojos (ictericia).
- Hinchazón localizada.
- Acumulación de sangre (hematoma) en la ingle como complicación después de una cirugía cardíaca en la que se introduce un catéter en la arteria de la pierna (pseudoaneurisma).

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

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

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE:

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 93 de 598

COORDINADORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 94 de 598



Conservar a temperatura ambiente entre 15° C y 30° C.

Caducidad: No utilice XAROBAN después de la fecha de vencimiento.

6- INFORMACIÓN ADICIONAL:

Composición:

El principio activo de XAROBAN es rivaroxaban. Cada comprimido recubierto puede contener 2,5 mg, 10 mg, 15 mg o 20 mg de rivaroxaban.

Los demás componentes son: Lactosa, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilmetilcelulosa, Lauril sulfato de sodio, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Óxido de hierro amarillo (CI 77492), Óxido de hierro rojo (CI 77491) y opadry blanco*.

* Componentes del opadry blanco: Polisorbato 80, Hidroxipropilmetilcelulosa, Polietilenglicol, Dióxido de titanio (CI 77891).

Presentación:

XAROBAN 2,5 mg:

Envases conteniendo 10, 15, 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

XAROBAN 10 mg:

Envases conteniendo 10, 15, 20 y 30 comprimidos recubiertos.

XAROBAN 15 mg:

Envases conteniendo 10, 15, 20 y 30 comprimidos recubiertos.

XAROBAN 20 mg:

Envases conteniendo 10, 15, 20 y 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 58977

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n°, esquina calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

ERIN YARINA A. FLORES
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 96 de 598



DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n°, esquina calle 8,
Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

Fecha de última revisión:

IF-2020-08398554-APN-DGA#ANMAT

Página 97 de 598

DR. MARINA LORENA MANZUR FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
*PODERADA
M.N. 11552 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-85351399- -APN-DGA#ANMAT INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE prod.
XAROBAN

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.13 12:39:01 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.13 12:39:53 -03:00