



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-35575592-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-35575592-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada XAROBAN / RIVAROXABAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / RIVAROXABAN 2,5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg; aprobado por Certificado N° 58.977.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma EX-2024-35575592-APN-DGA#ANMAT, propietaria de la Especialidad

Medicinal denominada XAROBAN / RIVAROXABAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / RIVAROXABAN 2,5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento: IF-2024-47371909-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de información para el paciente obrantes en el documento: IF-2024-47373085-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.977, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese, notifíquese al interesado de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-35575592-APN-DGA#ANMAT

Flb

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta Maria
Date: 2024.05.22 17:26:27 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.22 17:26:29 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

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

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 2,5 mg, contiene:

| | |
|-------------------------------------|-----------|
| Rivaroxaban | 2,500 mg |
| 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) | 0,100 mg |
| Opadry blanco | 2,949 mg |

Cada comprimido recubierto de 10 mg, contiene:

| | |
|---------------------------------|-----------|
| Rivaroxaban | 10,000 mg |
| Lactosa | 25,000 mg |
| Celulosa microcristalina | 37,640 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 rojo (CI 77491) | 0,030 mg |
| Opadry blanco | 2,970 mg |

Cada comprimido recubierto de 15 mg, contiene:

| | |
|----------------------------|-----------|
| Rivaroxaban | 15,000 mg |
| Lactosa | 37,500 mg |
| Celulosa microcristalina | 56,460 mg |
| Hidroxipropilmetilcelulosa | 4,200 mg |
| Lauril sulfato de sodio | 1,200 mg |
| Croscarmelosa sódica | 4,800 mg |

| | |
|---------------------------------|----------|
| Estearato de magnesio | 0,840 mg |
| Óxido de hierro rojo (CI 77491) | 0,150 mg |
| Opadry blanco | 4,350 mg |

Cada comprimido recubierto de 20 mg, contiene:

| | |
|---------------------------------|-----------|
| Rivaroxaban | 20,000 mg |
| Lactosa | 50,000 mg |
| Celulosa microcristalina | 75,280 mg |
| Hidroxipropilmetilcelulosa | 5,600 mg |
| Lauril sulfato de sodio | 1,600 mg |
| Croscarmelosa sódica | 6,400 mg |
| Estearato de magnesio | 1,120 mg |
| Óxido de hierro rojo (CI 77491) | 0,600 mg |
| Opadry blanco | 5,400 mg |

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antitrombótico. Inhibidor directo del factor Xa.

Clasificación ATC: B01AF01.

INDICACIONES

- Reducción del riesgo de accidente cerebrovascular y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Existen datos limitados sobre la efectividad relativa de rivaroxaban y warfarina para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular y embolia sistémica cuando la terapia con warfarina está bien controlada.
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP).
- Tratamiento de la embolia pulmonar (EP).
- Reducción en el riesgo de recurrencia de TVP y/o EP en pacientes con riesgo continuo de TVP recurrente y/o EP después de completar el tratamiento inicial que dura al menos 6 meses.
- Profilaxis de la TVP, que puede conducir a EP en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera o rodilla
- Profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) y la muerte

relacionada con TEV durante la hospitalización y el alta hospitalaria en pacientes adultos ingresados por una enfermedad aguda que corren el riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a la movilidad restringida moderada o grave y otros factores de riesgo para TEV y que no presentan riesgo alto de sangrado.

- Reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular (CV), infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular (ACV)) en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC), en combinación con aspirina.
- Reducción del riesgo de episodios vasculares trombóticos importantes (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia aguda de extremidades y amputación mayor de etiología vascular) en pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP), incluyendo los pacientes que han sufrido un procedimiento de revascularización de la extremidad inferior por EAP sintomática, en combinación con aspirina.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Rivaroxaban es un inhibidor selectivo del Factor Xa. No requiere un cofactor (como Antitrombina III) para la actividad. Rivaroxaban inhibe la actividad del Factor Xa libre y protrombinasa. Rivaroxaban no tiene efecto directo sobre la agregación plaquetaria, pero inhibe indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la trombina. Al inhibir al Factor Xa, rivaroxaban disminuye la generación de trombina.

Efectos farmacodinámicos

En humanos, la inhibición de la actividad del Factor Xa es dependiente de la dosis. El tiempo de protrombina (PT) en plasma, el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) y la prueba de monitorización de heparina en el embarazo también se prolongan dependiendo de la dosis. La actividad anti-factor Xa también está influenciada por rivaroxaban.

No se recomienda controlar el efecto anticoagulante de rivaroxaban mediante la actividad anti-FXa o una prueba de coagulación.

Farmacocinética

Absorción:

La biodisponibilidad absoluta de rivaroxaban depende de la dosis. Para las dosis de 2.5 mg y 10 mg, se estima que es del 80% al 100% y no se ve afectado por los alimentos. Los comprimidos de 2.5 mg y 10 mg se pueden tomar con o sin alimentos. Para la dosis de 20 mg, la biodisponibilidad absoluta en ayunas es aproximadamente del 66%. La administración conjunta de rivaroxaban con alimentos aumenta la biodisponibilidad de la dosis de 20 mg (el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ promedio aumentan en un 39% y 76% respectivamente con los alimentos). Los comprimidos de rivaroxaban de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos.

Las concentraciones máximas ($C_{m\acute{a}x}$) de rivaroxaban se alcanzan de 2 a 4 horas después de la ingesta de los comprimidos. La farmacocinética de rivaroxaban (biodisponibilidad y exposición) no se ve afectada por fármacos que alteran el pH gástrico, como ranitidina, hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio u omeprazol de rivaroxaban.

La absorción de rivaroxaban depende del sitio de liberación del fármaco en el tracto gastrointestinal. Se observó una disminución de 29% y 56% en el AUC y $C_{m\acute{a}x}$ con el granulado de rivaroxaban cuando se libera en el intestino delgado proximal. La exposición se reduce aún más cuando se libera el fármaco en el intestino delgado distal o el colon ascendente. Se debe evitar la administración de rivaroxaban distal al estómago, ya que puede reducir la absorción y la exposición a medicamentos relacionados.

En sujetos sanos, los valores medios de AUC y $C_{m\acute{a}x}$ de 20 mg de rivaroxaban triturados y administrados por vía oral en una mezcla con puré de manzana fueron comparables a los de la administración del comprimido entero. Sin embargo, para el comprimido triturado, suspendido en agua y administrado a través de una sonda nasogástrica seguido de una comida líquida, solo el AUC promedio fue comparable al que se obtiene después de la administración de un comprimido entero, ya que la $C_{m\acute{a}x}$ fue 18% menor.

Distribución:

La unión a proteínas plasmáticas de rivaroxaban en plasma humano es aproximadamente del 92% al 95%, siendo la albúmina el principal sitio de unión. El volumen de distribución en estado estacionario en sujetos sanos es de aproximadamente 50 litros.

Metabolismo:

Aproximadamente el 51% de una dosis de [C^{14}]-rivaroxaban administrada por vía oral se recuperó como metabolitos inactivos en orina (30%) y heces (21%). La degradación oxidativa catalizada por CYP3A4/5 y CYP2J2 y la

hidrólisis son los principales sitios de biotransformación. El resto predominante en plasma fue rivaroxaban sin cambios, sin metabolitos circulantes principales o activos.

Eliminación:

Después de la administración de [C¹⁴]-rivaroxaban, aproximadamente un tercio (36%) se recuperó como fármaco inalterado en la orina y el 7% se recuperó como fármaco inalterado en las heces. El fármaco inalterado se excreta en la orina, principalmente a través de la secreción tubular activa y, en menor medida, a través de la filtración glomerular (relación aproximada de 5:1). Rivaroxaban es un sustrato de las proteínas transportadoras de flujo de salida P-gp y ABCG2 (Bcrp). Se desconoce la afinidad de rivaroxaban por las proteínas transportadoras.

Rivaroxaban es un fármaco de bajo aclaramiento, con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 10 litros/hora en voluntarios sanos después de la administración intravenosa. La vida media de eliminación terminal de es de 5 a 9 horas en sujetos sanos de 20 a 45 años.

Poblaciones especiales

Género:

El género no influye en la farmacocinética o farmacodinámica de rivaroxaban.

Raza:

Se descubrió que los sujetos japoneses sanos tenían entre un 20 y un 40% de exposición promedio más alta en comparación con otras etnias, incluyendo la china. Sin embargo, estas diferencias en la exposición se reducen cuando los valores se corrigen para el peso corporal.

Pacientes de edad avanzada:

La vida media de eliminación terminal es de 11 a 13 horas en los pacientes de 60 a 76 años.

Pacientes pediátricos:

Después de la administración repetida de rivaroxaban para el tratamiento del TEV, la C_{max} de rivaroxaban en plasma se observó en tiempos medios de 1,5 a 2,2 horas en sujetos que oscilaban desde el nacimiento hasta los menores de 18 años. En niños de 6 meses a 9 años de edad, la unión de rivaroxaban a proteínas plasmáticas *in vitro* es aproximadamente del 90%. La vida media de rivaroxaban en plasma de pacientes pediátricos tratados por TEV disminuyó con la edad. Los valores medios de vida media fueron de 4,2 horas en adolescentes, 3 horas en niños de 2 a 12 años, 1,9 horas en niños de 0,5 a

< 2 años y 1,6 horas en niños < 0,5 años de edad. Un análisis exploratorio en pacientes pediátricos tratados por TEV no reveló diferencias relevantes en la exposición a rivaroxaban según el sexo o la raza.

Insuficiencia renal:

La seguridad y la farmacocinética de rivaroxaban en dosis única (10 mg) se evaluaron en un estudio en sujetos sanos ($\text{ClCr} \geq 80$ ml/min) y en sujetos con diversos grados de insuficiencia renal. En comparación con sujetos sanos con aclaramiento de creatinina normal, la exposición a rivaroxaban aumentó en sujetos con insuficiencia renal. También se observaron aumentos en los efectos farmacodinámicos.

Hemodiálisis en sujetos con ESRD: la exposición sistémica a rivaroxaban administrado como una dosis única de 15 mg en sujetos con ESRD dosificada 3 horas después de completar una sesión de hemodiálisis de 4 horas (post-diálisis) es un 56% más alta en comparación con los sujetos con función renal normal. La exposición sistémica a rivaroxaban administrado 2 horas antes de una sesión de hemodiálisis de 4 horas con un flujo de dializado de 600 ml/min y un flujo de sangre en el rango de 320 a 400 ml/min es un 47% más alto en comparación con aquellos con función renal normal. La extensión del aumento fue similar en pacientes con ClCr de 15 a 50 ml/min que recibieron dosis de rivaroxaban de 15 mg. La hemodiálisis no tuvo un impacto significativo en la exposición a rivaroxaban. La unión a proteínas fue similar (86% a 89%) en sanos y sujetos con ESRD.

Pacientes pediátricos: Hay datos clínicos limitados disponibles en niños de 1 año o más con insuficiencia renal moderada o grave ($\text{TFGe} < 50$ ml/min/1,73 m²) o en niños menores de 1 año con resultados de creatinina sérica superiores al percentilo 97,5.

Insuficiencia hepática:

La seguridad y la farmacocinética de rivaroxaban en dosis única (10 mg) se evaluaron en un estudio en sujetos sanos y sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática.

No se estudiaron pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). En comparación con sujetos sanos con función hepática normal, se observaron aumentos significativos en la exposición a rivaroxaban en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B). También se observaron aumentos en los efectos farmacodinámicos.

No hay datos clínicos disponibles en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

Datos preclínicos de seguridad

Rivaroxaban no fue cancerígeno cuando se administró por sonda oral a ratones o ratas por hasta 2 años.

Rivaroxaban no fue mutagénico en bacterias (prueba de Ames) ni clastogénico en células pulmonares de hámster chino V79 *in vitro* ni en la prueba de micronúcleos de ratón *in vivo*.

No se observó deterioro de la fertilidad en ratas macho o hembras cuando se administraron hasta 200 mg/kg/día por vía oral. Esta dosis resultó en niveles de exposición, basados en el AUC no unido, al menos 13 veces la exposición en humanos que recibieron 20 mg de rivaroxaban diariamente.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Tabla 1: Dosis recomendada

| Indicación | Función renal | Dosis | Momento de la toma |
|--|-------------------|--|--|
| Reducción del riesgo de accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular no valvular | ClCr > 50 ml/min | 20 mg una vez al día | Con la comida de la noche |
| | ClCr ≤ 50 ml/min* | 15 mg una vez al día | Con la comida de la noche |
| Tratamiento de TVP y/o EP | ClCr ≥ 15 ml/min* | 15 mg dos veces al día Después de 21 días, pasar a 20 mg una vez al día | Con las comidas, siempre a la misma hora |
| | ClCr < 15 ml/min | Evitar el uso | |
| Reducción en el riesgo de recurrencia de TVP y/o EP en pacientes con riesgo continuo de TVP y/o EP | ClCr ≥ 15 ml/min* | 10 mg una vez al día después de al menos 6 meses de tratamiento anticoagulante estándar | Con o sin las comidas |
| | ClCr < 15 ml/min | Evitar el uso | |
| Profilaxis de TVP después de: | | | |
| - Cirugía de reemplazo de cadera | ClCr ≥ 15 ml/min* | 10 mg una vez al día durante 35 días, 6-10 horas después de la cirugía una vez que la hemostasia fue establecida | Con o sin las comidas |

| | | | |
|---|--|--|-----------------------|
| | ClCr < 15 ml/min | Evitar el uso | |
| - Cirugía de reemplazo de rodilla | ClCr ≥ 15 ml/min* | 10 mg una vez al día durante 12 días, 6-10 horas después de la cirugía una vez que la hemostasia fue establecida | Con o sin las comidas |
| | ClCr < 15 ml/min | Evitar el uso | |
| Profilaxis de TEV en pacientes con enfermedades agudas con riesgo de complicaciones tromboembólicas que no tienen alto riesgo de sangrado | ClCr ≥ 15 ml/min* | 10 mg una vez al día, en el hospital y después del alta hospitalaria, por una duración total recomendada de 31 a 39 días | Con o sin las comidas |
| | ClCr < 15 ml/min | Evitar el uso | |
| Reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte CV, IM y ACV) en EAC | No es necesario un ajuste de dosis basado en el ClCr | 2.5 mg dos veces al día, más aspirina (75-100 mg) una vez al día | Con o sin las comidas |
| Reducción del riesgo de eventos vasculares trombóticos importantes en la EAP, incluyendo pacientes después de la revascularización de la extremidad inferior debido a EAP sintomática | No es necesario un ajuste de dosis basado en el ClCr | 2.5 mg dos veces al día, más aspirina (75-100 mg) una vez al día. Al iniciar la terapia después de un procedimiento exitoso de revascularización de la extremidad inferior, se debe comenzar una vez que se haya establecido la hemostasia. | Con o sin las comidas |

* No se estudiaron pacientes con ClCr < 30 ml/min, pero se espera que la administración de XAROBAN dé como resultado concentraciones séricas de rivaroxaban similares a las de los pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr 30 a < 50 ml/min).

Cambio hacia y desde XAROBAN

Cambio de warfarina a XAROBAN: cuando cambie de warfarina a XAROBAN, interrumpa la warfarina y comience XAROBAN tan pronto como la Razón Internacional Normalizada (RIN) sea inferior a 3.0 para evitar

períodos de anticoagulación inadecuada.

Cambio de XAROBAN a Warfarina: no hay datos de ensayos clínicos disponibles para guiar el cambio de tratamiento de XAROBAN a warfarina. XAROBAN afecta al RIN, por lo que las mediciones del RIN realizadas durante la administración conjunta con warfarina pueden no ser útiles para determinar la dosis adecuada de warfarina. Un enfoque es discontinuar XAROBAN y comenzar tanto un anticoagulante parenteral como warfarina en el momento en que se debiera tomar la siguiente dosis de XAROBAN.

Cambio de XAROBAN a anticoagulantes que no sean warfarina: para los pacientes que actualmente toman XAROBAN y están en transición a un anticoagulante de inicio rápido, se debe suspender XAROBAN y administrar la primera dosis del otro anticoagulante (oral o parenteral) en el momento en que debiera ser tomada la siguiente dosis de XAROBAN.

Cambio de anticoagulantes que no sean warfarina a XAROBAN: para los pacientes que actualmente reciben un anticoagulante que no sea warfarina, se debe comenzar con XAROBAN de 0 a 2 horas antes de la siguiente administración nocturna programada del medicamento (p. Ej., Heparina de bajo peso molecular o anticoagulante oral sin warfarina) y omitir la administración del otro anticoagulante. Para la administración de heparina no fraccionada por infusión continua, suspenda la infusión e inicie XAROBAN al mismo tiempo.

Discontinuación del tratamiento por cirugía y otras intervenciones

XAROBAN debe suspenderse al menos 24 horas antes del procedimiento para reducir el riesgo de sangrado debido a procedimientos quirúrgicos u otros. Al decidir si un procedimiento debe retrasarse hasta 24 horas después de la última dosis de XAROBAN, el mayor riesgo de sangrado debe sopesarse frente a la urgencia de la intervención. XAROBAN debe reiniciarse después de los procedimientos quirúrgicos u otros, tan pronto como se haya establecido una hemostasia adecuada, teniendo en cuenta que el tiempo de aparición del efecto terapéutico es corto. Si no se puede tomar medicación oral durante o después de la intervención quirúrgica, considere administrar un anticoagulante parenteral.

Dosis olvidadas

Para pacientes que reciben 2.5 mg dos veces al día: si se omite una dosis, el paciente debe tomar una dosis única de 2.5 mg de XAROBAN como se recomienda en la próxima hora programada.

Para pacientes que reciben 15 mg dos veces al día: el paciente debe tomar XAROBAN inmediatamente para garantizar la ingesta de 30 mg de XAROBAN por día. Se pueden tomar dos comprimidos de 15 mg a la vez.

Para pacientes que reciben 20 mg, 15 mg o 10 mg una vez al día: el paciente debe tomar la dosis de XAROBAN omitida inmediatamente. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar la dosis olvidada.

Forma de administración

Vía oral.

Para los pacientes que no pueden tragar comprimidos enteros, los comprimidos de XAROBAN (todas las concentraciones) pueden triturarse y mezclarse con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral. Después de la administración de un comprimido triturado de XAROBAN de 15 mg o 20 mg, la dosis debe ser seguida inmediatamente por alimentos. No se requiere la administración con alimentos para los comprimidos de 2,5 mg o 10 mg.

Administración por sonda nasogástrica (NG) o sonda de alimentación gástrica: después de confirmar la colocación gástrica de la sonda, los comprimidos XAROBAN (todas las concentraciones) pueden triturarse y diluirse en 50 ml de agua y administrarse a través de una sonda NG o sonda de alimentación gástrica. Dado que la absorción de rivaroxaban depende del sitio de liberación del fármaco, evite la administración de XAROBAN distal al estómago, lo que puede reducir la absorción y, por lo tanto, reducir la exposición al fármaco. Después de la administración de un comprimido triturado de XAROBAN de 15 mg o 20 mg, la dosis debe seguirse inmediatamente por alimentación enteral. No se requiere alimentación enteral después de la administración de los comprimidos de 2,5 mg o 10 mg.

Los comprimidos triturados de XAROBAN (todas las concentraciones) son estables en agua y puré de manzana por hasta 4 horas.

No hay adsorción del comprimido de rivaroxaban triturado y disuelto en agua a una sonda nasogástrica (NG) de PVC o silicona.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del producto.

- Hemorragia activa, clínicamente significativa.

ADVERTENCIAS

Mayor riesgo de eventos trombóticos después de la interrupción prematura del tratamiento

La interrupción prematura del tratamiento con cualquier anticoagulante oral, incluido rivaroxaban, en ausencia de una anticoagulación alternativa adecuada aumenta el riesgo de eventos trombóticos. Se observó una mayor tasa de accidente cerebrovascular durante la transición de rivaroxaban a warfarina en ensayos clínicos en pacientes con fibrilación auricular. Si se interrumpe el tratamiento con rivaroxaban por un motivo distinto al sangrado patológico o la finalización de un curso de terapia, considere la cobertura con otro anticoagulante.

Riesgo de sangrado

Rivaroxaban aumenta el riesgo de sangrado y puede causar sangrado grave o mortal. Al decidir si se debe indicar rivaroxaban a pacientes con mayor riesgo de hemorragia, se debe sopesar el riesgo de eventos trombóticos frente al riesgo de hemorragia.

Se debe evaluar de inmediato cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre y considerar la necesidad de un reemplazo de sangre. Se debe suspender rivaroxaban en pacientes con hemorragia patológica activa. La vida media de eliminación terminal de rivaroxaban es de 5 a 9 horas en sujetos sanos de 20 a 45 años.

El uso concomitante de otras drogas que deterioran la hemostasia aumenta el riesgo de sangrado. Estos incluyen aspirina, inhibidores de plaquetas P2Y12, terapia antiplaquetaria dual, otros agentes antitrombóticos, terapia fibrinolítica, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina.

El uso concomitante de medicamentos conocidos como inhibidores de P-gp e inhibidores potentes de CYP3A aumenta la exposición al rivaroxaban y puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Riesgo de hemorragia en pacientes con enfermedades agudas con alto riesgo de sangrado

Los pacientes con enfermedades agudas con las siguientes condiciones tienen un mayor riesgo de hemorragia con el uso de rivaroxaban para la profilaxis primaria de TEV: antecedentes de bronquiectasia, cavitación pulmonar o hemorragia pulmonar, cáncer activo (es decir, sometido a un tratamiento agudo contra el cáncer en el hospital), úlcera gastroduodenal activa en los tres meses previos al tratamiento, antecedentes de sangrado en los tres meses previos al tratamiento o terapia antiplaquetaria dual. Rivaroxaban no se debe usar para la profilaxis primaria de TEV en estos pacientes hospitalizados y con enfermedades agudas con alto riesgo de sangrado.

Reversión del efecto anticoagulante

Existe y está disponible un agente para revertir la actividad anti-factor Xa de rivaroxaban (andexanet alfa).

Debido a la alta unión a proteínas plasmáticas, el rivaroxaban no es dializable.

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten la actividad anticoagulante de rivaroxaban. Se puede considerar el uso de agentes de reversión de procoagulantes, como el concentrado de complejo de protrombina (PCC), el concentrado de complejo de protrombina activado o el factor VIIa recombinante, pero no se ha evaluado en estudios clínicos de eficacia y seguridad.

No se recomienda controlar el efecto anticoagulante de rivaroxaban mediante una prueba de coagulación (TP, RIN o aPTT) o actividad anti-factor Xa.

Anestesia espinal/epidural o punción espinal

Cuando se emplea anestesia neuroaxial (anestesia espinal/epidural) o se debe realizar una punción espinal, los pacientes tratados con agentes anticoagulantes para la prevención de complicaciones tromboembólicas corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal que puede provocar parálisis a largo plazo o permanente.

Se deben tener en cuenta estos riesgos cuando se programe someter a los pacientes a procedimientos espinales. Los factores que pueden aumentar el riesgo de desarrollar hematomas epidurales o espinales en estos pacientes incluyen:

- Uso de catéteres epidurales permanentes

- Uso concomitante de otros medicamentos que afectan la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los inhibidores de plaquetas y otros anticoagulantes
- Antecedentes de punciones epidurales o espinales traumáticas o repetidas
- Antecedentes de deformidad o cirugía espinal.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso simultáneo de rivaroxaban y anestesia/analgesia epidural o 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 el efecto anticoagulante de rivaroxaban es bajo; sin embargo, el momento exacto para alcanzar un efecto anticoagulante suficientemente bajo en cada paciente no es conocido.

No se debe extraer el catéter epidural o intratecal permanente antes de que hayan transcurrido al menos 2 vidas medias (es decir, 18 horas en pacientes jóvenes de 20 a 45 años y 26 horas en pacientes de edad avanzada de 60 a 76 años), después de la última administración de rivaroxaban. La siguiente dosis de rivaroxaban no debe administrarse antes de las 6 horas posteriores a la extracción del catéter. Si se produce una punción traumática, retrasar la administración de rivaroxaban durante 24 horas.

En caso de que el médico decida administrar anticoagulación en el contexto de anestesia/analgesia epidural o espinal o punción lumbar, se debe monitorear con frecuencia al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico, como dolor de espalda en la línea media, déficit sensorial y motor (entumecimiento, hormigueo o debilidad en miembros inferiores), disfunción intestinal y/o vesical. Indique a los pacientes que informen de inmediato si experimentan cualquiera de los signos o síntomas anteriores. Si se sospechan signos o síntomas de hematoma espinal, se deben realizar un diagnóstico y tratamiento urgentes, incluyendo la consideración de la descompresión de la médula espinal, aunque dicho tratamiento no pueda prevenir o revertir las secuelas neurológicas.

Insuficiencia renal

En pacientes con fibrilación auricular no valvular se debe evaluar periódicamente la función renal según esté clínicamente indicado (es decir, con mayor frecuencia en situaciones en las que la función renal puede disminuir) y ajustar la terapia en consecuencia. Se debe considerar el ajuste de la dosis o la interrupción del tratamiento en pacientes que desarrollan insuficiencia renal aguda mientras toman rivaroxaban.

En el tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP) y reducción del riesgo de recurrencia de TVP y EP la exposición a rivaroxaban y los efectos farmacodinámicos aumentan en pacientes con ClCr < 30 ml/min, en comparación con los pacientes con función renal normal. Hay datos clínicos limitados en pacientes con ClCr 15 a <30 ml/min; por lo tanto, se debe observar con atención y evaluar rápidamente cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre en estos pacientes. No hay datos clínicos en pacientes con ClCr <15 ml/min (incluyendo pacientes en diálisis); por lo tanto, se debe evitar el uso de rivaroxaban en estos pacientes.

Se debe suspender el uso de rivaroxaban en pacientes que desarrollan insuficiencia renal aguda durante el tratamiento.

Estas mismas precauciones deben tenerse en los pacientes que utilizan rivaroxaban para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de una cirugía de reemplazo de cadera o rodilla y para la profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes con enfermedades agudas con riesgo de complicaciones tromboembólicas que no tienen alto riesgo de sangrado; ya que la exposición a rivaroxaban y los efectos farmacodinámicos también aumentan en pacientes con ClCr < 30 ml/min.

En la profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes con enfermedades agudas con riesgo de complicaciones tromboembólicas que no tienen alto riesgo de sangrado, los pacientes con CCrI <30 ml/min, presentan un aumento en la exposición y en los efectos farmacodinámicos de rivaroxaban en comparación con los pacientes con función renal normal. Hay datos clínicos limitados en pacientes con CCrI 15 a <30 ml/min; por lo tanto, se debe observar atentamente y evaluar rápidamente cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre en estos pacientes. No hay datos clínicos en pacientes con ClCr <15 ml/min (incluyendo los pacientes en diálisis); por lo tanto, se debe evitar el uso de rivaroxaban en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No hay datos clínicos disponibles para pacientes con insuficiencia hepática grave.

Se debe evitar el uso de rivaroxaban en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C) o con cualquier enfermedad hepática asociada con la coagulopatía, ya que la exposición al fármaco y el riesgo de hemorragia pueden aumentar.

Uso con inhibidores o inductores potentes de CYP3A y P-gp

Se debe evitar el uso concomitante de rivaroxaban con inductores potentes conocidos de CYP3A y P-gp.

Riesgo de hemorragia relacionada con el embarazo

En mujeres embarazadas, rivaroxaban debe usarse solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para la madre y el feto.

No se ha estudiado la administración de rivaroxaban en el embarazo. El efecto anticoagulante de rivaroxaban no se puede controlar con pruebas de laboratorio estándar.

Evalúe rápidamente cualquier signo o síntoma que sugiera pérdida de sangre (por ejemplo, una caída en la hemoglobina y / o hematocrito, hipotensión o sufrimiento fetal).

Pacientes con válvulas cardíacas protésicas

En base a un estudio clínico, no se recomienda el uso de rivaroxaban en pacientes que han tenido reemplazo valvular aórtico transcatóter (TAVR) porque los pacientes que recibieron rivaroxaban experimentaron tasas más altas de muerte y hemorragia en comparación con aquellos que recibieron tratamiento antiplaquetario. La seguridad y eficacia de rivaroxaban no se han estudiado en pacientes con otras válvulas cardíacas protésicas u otros procedimientos valvulares. No se recomienda el uso de rivaroxaban en pacientes con prótesis valvulares cardíacas.

EP aguda en pacientes hemodinámicamente inestables o pacientes que requieren trombólisis o embolectomía pulmonar

No se recomienda el inicio del tratamiento con rivaroxaban de forma aguda como alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que presentan inestabilidad hemodinámica o que pueden recibir trombólisis o embolectomía pulmonar.

Mayor riesgo de trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípídico triple positivo

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (DOAC), incluyendo rivaroxaban, en pacientes con síndrome antifosfolípídico (APS) triple positivo. Para los pacientes con APS

(especialmente aquellos que son triple positivos para anticoagulante lúpico, anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I), el tratamiento con DOAC se ha asociado con mayores tasas de eventos tromboticos recurrentes en comparación con la terapia con antagonistas de la vitamina K.

PRECAUCIONES

Uso en insuficiencia renal

En estudios farmacocinéticos la exposición a rivaroxaban aumentó en aproximadamente 44 a 64% en sujetos con insuficiencia renal, en comparación con sujetos sanos con aclaramiento de creatinina normal. También se observaron aumentos en los efectos farmacodinámicos.

Uso en insuficiencia hepática

En un estudio farmacocinético se observaron aumentos del AUC del 127% en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), en comparación con sujetos sanos con función hepática normal.

No se ha evaluado la seguridad o farmacocinética de rivaroxaban en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Se debe evitar el uso de rivaroxaban en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C) o con cualquier enfermedad hepática asociada con coagulopatía.

Uso en pacientes pediátricos

Según la referencia bibliográfica, la seguridad y eficacia de rivaroxaban se han establecido en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menores de 18 años para el tratamiento del TEV y la reducción del riesgo de TEV recurrente. El uso de rivaroxaban en estos grupos de edad está respaldado por evidencia de estudios adecuados y bien controlados de rivaroxaban en adultos con datos farmacocinéticos, de seguridad y eficacia adicionales de un estudio multicéntrico, prospectivo, abierto, aleatorizado y controlado con activo en 500 pacientes pediátricos de desde el nacimiento hasta los menores de 18 años. Rivaroxaban no se estudió y, por lo tanto, no se puede determinar ni recomendar de manera confiable la dosis en niños menores de 6 meses de menos de 37 semanas de gestación al nacer; menos de 10 días de alimentación oral o un peso corporal de menos de 2,6 kg.

Según la referencia bibliográfica, se ha establecido la seguridad y eficacia de

rivaroxaban para su uso en pacientes pediátricos de 2 años o más con cardiopatía congénita que se han sometido al procedimiento de Fontan. El uso de rivaroxaban en estos grupos de edad está respaldado por evidencia de estudios adecuados y bien controlados de rivaroxaban en adultos con datos adicionales de un estudio multicéntrico, prospectivo, abierto y controlado con activo en 112 pacientes pediátricos para evaluar las propiedades farmacocinéticas de dosis única y múltiple de rivaroxaban y la seguridad y eficacia de rivaroxaban cuando se usa para trombopprofilaxis durante 12 meses en niños con fisiología de ventrículo único que se sometieron al procedimiento de Fontan.

Aunque no todas las reacciones adversas identificadas en la población adulta se han observado en ensayos clínicos en niños y adolescentes, se deben considerar las mismas advertencias y precauciones para adultos en niños y adolescentes.

Uso en pacientes de edad avanzada

En los estudios clínicos, la eficacia de rivaroxaban en los ancianos (65 años o más) fue similar a la observada en pacientes menores de 65 años. Las tasas de eventos trombóticos y hemorrágicos fueron más altas en estos pacientes mayores.

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

Propiedades generales de inhibición e inducción:

Rivaroxaban es sustrato de CYP3A4/5, CYP2J2 y de los transportadores P-gp y cassette de unión a ATP G2 (ABCG2). La combinación de inhibición potente de CYP3A y P-gp aumenta la exposición a rivaroxaban y puede aumentar el riesgo de hemorragia. La combinación de inducción potente de CYP3A y P-gp disminuye la exposición a rivaroxaban y puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos.

Medicamentos que inhiben enzimas del citocromo P450 3A y los sistemas de transporte de medicamentos:

- Interacción con inhibidores potentes de CYP3A y P-gp: se debe evitar la administración concomitante de rivaroxaban con inhibidores combinados de

P-gp y CYP3A fuertes como ketoconazol y ritonavir. Aunque claritromicina es un inhibidor fuerte de CYP3A y P-gp, los datos farmacocinéticos sugieren que no son necesarias precauciones con la administración concomitante con rivaroxaban ya que el cambio en la exposición es poco probable que afecte el riesgo de sangrado.

- Interacción con inhibidores moderados de CYP3A y P-gp en pacientes con insuficiencia renal: Rivaroxaban no debe usarse en pacientes con ClCr 15 a < 80 ml/min que reciben inhibidores moderados de CYP3A y P-gp y como eritromicina, a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial.

Medicamentos que inducen enzimas del citocromo P450 3A y sistemas de transporte de medicamentos:

Se debe evitar el uso concomitante de rivaroxaban con medicamentos que son inductores potentes de CYP3A y P-gp como carbamazepina, fenitoína, rifampicina y hierba de San Juan.

Anticoagulantes y AINE/Aspirina:

La administración conjunta de enoxaparina, warfarina, aspirina, clopidogrel y el uso crónico de AINE puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Se debe evitar el uso concomitante de rivaroxaban con otros anticoagulantes debido al aumento del riesgo de sangrado a menos que el beneficio supere el riesgo. Se debe evaluar rápidamente cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre si los pacientes reciben tratamiento concomitante con aspirina, otros inhibidores de la agregación plaquetaria o AINE.

Embarazo

Los datos limitados disponibles sobre el uso de rivaroxaban en mujeres embarazadas son insuficientes para informar un riesgo asociado al fármaco durante el desarrollo.

Rivaroxaban se debe usar con precaución en pacientes embarazadas debido a la posibilidad de hemorragia relacionada con el embarazo y/o parto.

El efecto anticoagulante de rivaroxaban no se puede controlar de forma fiable con las pruebas de laboratorio estándar.

Se deben tener en cuenta los beneficios y riesgos del uso de rivaroxaban para el tratamiento de la madre y los posibles riesgos para el feto cuando le indique rivaroxaban a una mujer embarazada:

Riesgo materno y/o embrionario/fetal asociado a la enfermedad:

El embarazo es un factor de riesgo de tromboembolismo venoso y ese riesgo aumenta en mujeres con trombofilias hereditarias o adquiridas. Las mujeres embarazadas con enfermedad tromboembólica tienen un mayor riesgo de complicaciones maternas, incluyendo la preeclampsia. La enfermedad tromboembólica materna aumenta el riesgo de restricción del crecimiento intrauterino, desprendimiento de la placenta y pérdida temprana y tardía del embarazo.

Reacciones adversas fetales/neonatales:

Según la actividad farmacológica de los inhibidores del Factor Xa y el potencial de cruzar la placenta, puede producirse sangrado en cualquier sitio del feto y/o neonato.

Trabajo de parto o parto:

Todos los pacientes que reciben anticoagulantes, incluyendo las mujeres embarazadas, tienen riesgo de sangrado y este riesgo puede aumentar durante el trabajo de parto o el parto. El riesgo de sangrado debe equilibrarse con el riesgo de eventos trombóticos cuando se considera el uso de rivaroxaban en este entorno.

Datos en humanos:

No existen estudios adecuados o bien controlados de rivaroxaban en mujeres embarazadas, y no se ha establecido la dosis para mujeres embarazadas. La experiencia posterior a la comercialización es actualmente insuficiente para determinar un riesgo asociado con rivaroxaban para defectos congénitos importantes o abortos espontáneos. En un modelo de perfusión de placenta *in vitro*, rivaroxaban no unido a proteínas se transfirió rápidamente a través de la placenta humana.

Datos en animales:

Rivaroxaban atraviesa la placenta en animales. Rivaroxaban aumentó la toxicidad fetal (aumento de las reabsorciones, disminución del número de fetos vivos y disminución del peso corporal fetal) cuando las conejas preñadas recibieron dosis orales ≥ 10 mg/kg durante el período de organogénesis. Esta dosis corresponde a aproximadamente 4 veces la exposición humana del fármaco no unido, según las comparaciones del AUC con la dosis humana más alta recomendada de 20 mg/día. Los pesos corporales fetales disminuyeron cuando las ratas preñadas recibieron dosis orales de 120 mg/kg durante el período de organogénesis. Esta dosis corresponde a aproximadamente 14 veces la exposición humana del fármaco no unido. En ratas, se produjo sangrado materno periparto y muerte materna y fetal con dosis de 40 mg/kg (aproximadamente 6 veces la exposición humana máxima del medicamento no unido a la dosis humana de 20 mg/día).

Lactancia

Se ha detectado rivaroxaban en la leche humana. No hay datos suficientes para determinar los efectos de rivaroxaban en el niño amamantado o en la producción de leche.

Rivaroxaban y/o sus metabolitos estaban presentes en la leche de las ratas.

Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica del uso de rivaroxaban por parte de la madre y cualquier posible efecto adverso en el lactante de rivaroxaban o de la afección materna subyacente.

Fertilidad

Las mujeres con potencial reproductivo que requieren anticoagulación deben discutir la planificación del embarazo con su médico.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas también se analizan en otras secciones de la información para prescribir:

- Aumento del riesgo de accidente cerebrovascular después de la interrupción del tratamiento en la fibrilación auricular no valvular
- Riesgo de sangrado
- Hematoma espinal / epidural

Experiencia en ensayos clínicos

En los estudios de las indicaciones aprobadas de rivaroxaban, los pacientes fueron expuestos a las dosis de 2.5 mg, 10 mg, 15 mg o 20 mg por vía oral durante al menos 24 meses.

En dichos estudios, las reacciones adversas más comunes con rivaroxaban fueron complicaciones hemorrágicas que incluyeron:

Sangrado mayor, como:

- Hemorragia intracraneal (incluye: hematoma intraparenquimatoso, intraventricular, subdural, subaracnoideo y/o epidural).
 - Accidente cerebrovascular hemorrágico
 - Otra hemorragia intracraneal

- Gastrointestinal (GI) (incluye GI superior, GI inferior y sangrado rectal)
- Sangrado fatal (muerte adjudicada al sangrado como causa principal)
 - Hemorragia intracraneal
 - Hemorragia no intracraneal
- Sangrado crítico y no fatal de órganos
 - Intracraneal
 - Retroperitoneal
 - Intraocular
 - Intraarticular
 - Intramuscular, con síndrome compartimental
 - Intraespinal
 - Respiratorio
 - Pericárdico
 - Hepático
 - Pancreático
 - Adrenal
 - Renal
- Sangrado que requirió una nueva cirugía
- Sangrado de órganos no mortal y no crítico
- Disminución de Hb ≥ 2 g/dl
- Transfusión de ≥ 2 unidades de sangre completa o glóbulos rojos

Sangrado no importante, clínicamente relevante (sangrado que fue clínicamente manifiesto, no cumplió con los criterios de sangrado mayor, pero se asoció con intervención médica, contacto no programado con un médico, interrupción temporal del tratamiento, incomodidad para el paciente o deterioro de las actividades de la vida diaria), como:

- Cualquier sangrado

En la profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes con enfermedades agudas con riesgo de complicaciones tromboembólicas que no tienen alto riesgo de sangrado, se observaron casos de hemorragia pulmonar y hemorragia pulmonar con bronquiectasias. Los pacientes con bronquiectasias/cavitación pulmonar, cáncer activo (es decir, sometidos a un tratamiento agudo contra el cáncer en el hospital), terapia antiplaquetaria dual o úlcera gastroduodenal activa o cualquier sangrado en los últimos tres meses, tuvieron un exceso de sangrado con rivaroxaban en comparación con enoxaparina y placebo

Otras reacciones adversas

Las reacciones adversas no hemorrágicas notificadas en $\geq 1\%$ de los

pacientes tratados con rivaroxaban en los estudios clínicos se listan a continuación:

Trastornos gastrointestinales:

- Dolor abdominal

Trastornos generales y del sitio de administración:

- Fatiga

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

- Dolor de espalda
- Espasmo muscular
- Dolor en las extremidades

Trastornos del sistema nervioso:

- Mareo
- Sincope

Trastornos psiquiátricos:

- Ansiedad
- Depresión
- Insomnio

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Prurito
- Ampollas

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento:

- Secreción de heridas

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de rivaroxaban.

Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

- Agranulocitosis
- Trombocitopenia

Trastornos gastrointestinales:

- Hemorragia retroperitoneal

Trastornos hepatobiliares:

- Ictericia
- Colestasis
- Hepatitis (incluyendo lesión hepatocelular)

Trastornos del sistema inmunitario:

- Hipersensibilidad
- Reacción anafiláctica
- Shock anafiláctico
- Angioedema

Trastornos del sistema nervioso:

- Hemorragia cerebral
- Hematoma subdural
- Hematoma epidural
- Hemiparesia

Trastornos renales:

- Nefropatía relacionada con anticoagulantes

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

- Neumonía eosinofílica

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Síndrome de Stevens-Johnson
- Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

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) 4509-7100/7367, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

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

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosis de rivaroxaban puede provocar hemorragia. Se debe suspender el tratamiento con rivaroxaban e iniciar la terapia adecuada si ocurren complicaciones hemorrágicas asociadas con una sobredosis.

La exposición sistémica a rivaroxaban no aumenta más a dosis únicas > 50 mg debido a la absorción limitada. Se puede considerar el uso de carbón activado para reducir la absorción en caso de sobredosis de rivaroxaban.

Debido a la alta unión a proteínas plasmáticas, el rivaroxaban no es dializable.

La reversión parcial de los parámetros de anticoagulación de laboratorio se puede lograr con el uso de productos plasmáticos. Está disponible un agente para revertir la actividad anti-factor Xa del rivaroxaban (andexanet alfa).

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

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

CONSERVACIÓN:

Mantener a temperatura ambiente preferentemente entre 15 y 30° C.

PRESENTACIONES:

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

Envases conteniendo 10, 15, 20, 30 comprimidos recubiertos de 10 mg.

Envases conteniendo 10, 15, 20, 30 comprimidos recubiertos de 15 mg.

Envases conteniendo 10, 15, 20, 30 comprimidos recubiertos de 20 mg.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 58.977.

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. 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° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina (MONTE VERDE S.A.).

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN: ___ / ___ / ___



MASTANDREA Maria Del Carmen
CUIL 27928841370

RIVAROXABAN_CR_PROSP_DB_V03_FDA_FEB 2023_ARG

Página 37 de 37



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-35575592 prospectos

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.08 12:26:48 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.08 12:26:49 -03:00

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

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

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 dárselo 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 rivaroxabán. Rivaroxabán pertenece a un grupo de medicamentos llamados agentes antitrombóticos.

XAROBAN se utiliza para:

- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular y coágulos sanguíneos en personas que tienen una afección médica llamada fibrilación auricular que no es causada por un problema de válvula cardíaca. Con la fibrilación auricular, parte del corazón no late como debería. Esto puede conducir a la formación de coágulos de sangre, que pueden viajar al cerebro, causando un derrame cerebral u otras partes del cuerpo.

- Tratar coágulos sanguíneos en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda o TVP) o pulmones (embolia pulmonar o EP).
- Reducir el riesgo de que los coágulos sanguíneos vuelvan a ocurrir en personas que continúan en riesgo de TVP o EP después de recibir tratamiento para coágulos sanguíneos durante al menos 6 meses.
- Prevenir un coágulo sanguíneo en las piernas y los pulmones de las personas que acaban de someterse a una cirugía de reemplazo de cadera o rodilla.
- Prevenir los coágulos de sangre en ciertas personas hospitalizadas por una enfermedad aguda y después del alta, que corren el riesgo de tener coágulos de sangre debido a la pérdida o disminución de la capacidad para moverse (movilidad) y otros riesgos de contraer coágulos de sangre, y que no tienen alto riesgo de sangrado.

XAROBAN se usa con dosis bajas de aspirina para:

- Reducir el riesgo de problemas cardíacos graves, ataque cardíaco y accidente cerebrovascular en personas con enfermedad de las arterias coronarias (una afección en la que el suministro de sangre al corazón se reduce o se bloquea).
- Reducir el riesgo de una disminución repentina del flujo sanguíneo a las piernas, amputación mayor, problemas cardíacos graves o accidente cerebrovascular en personas con enfermedad de las arterias periféricas (una afección en la que se reduce el flujo sanguíneo a las piernas) e incluye a personas que se han sometido recientemente a un procedimiento para mejorar el flujo sanguíneo a las piernas.

2- ANTES DE TOMAR XAROBAN:

No tome XAROBAN:

- Si es alérgico a rivaroxabán o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- Si actualmente tiene algún tipo de sangrado anormal. Hable con su médico antes de tomar XAROBAN si actualmente tiene un sangrado inusual.

No tome XAROBAN e informe a su médico si alguna de estas circunstancias

se aplica a su caso.

Tenga especial cuidado:

XAROBAN puede causar efectos secundarios graves, que incluyen:

Mayor riesgo de coágulos sanguíneos si deja de tomar XAROBAN:

Las personas con fibrilación auricular (un tipo de latido cardíaco irregular) que no es causado por un problema de las válvulas cardíacas (no valvular) tienen un mayor riesgo de formar un coágulo de sangre en el corazón, que puede viajar al cerebro y causar un derrame cerebral, o a otras partes del cuerpo. XAROBAN reduce su probabilidad de sufrir un derrame cerebral al ayudar a prevenir la formación de coágulos. Si deja de tomar XAROBAN, puede tener un mayor riesgo de formar un coágulo en la sangre.

No deje de tomar XAROBAN sin hablar con el médico que se lo receta. Dejar de tomar XAROBAN aumenta su riesgo de sufrir un derrame cerebral. Si tiene que dejar de tomar XAROBAN, su médico puede recetarle otro medicamento anticoagulante para evitar que se forme un coágulo.

Mayor riesgo de sangrado:

XAROBAN puede causar sangrado, que puede ser grave y provocar la muerte. Esto se debe a que XAROBAN es un medicamento que reduce la coagulación de la sangre. Durante el tratamiento con XAROBAN, es probable que tenga moretones más fácilmente, y puede demorar más el tiempo de sangrado. Puede tener un mayor riesgo de sangrado si toma XAROBAN y tiene otros problemas médicos.

Puede tener un mayor riesgo de sangrado si toma XAROBAN y toma otros medicamentos que aumentan su riesgo de sangrado, que incluyen:

- Aspirina o productos que contienen aspirina
- Uso a largo plazo (crónico) de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
- Warfarina sódica
- Cualquier medicamento que contenga heparina
- Clopidogrel
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina norepinefrina (IRSN)
- Otros medicamentos para prevenir o tratar coágulos sanguíneos

Informe a su médico si toma alguno de estos medicamentos. Pregúntele a su médico o farmacéutico si no está seguro de si su medicamento es uno de los

mencionados anteriormente.

Llame a su médico u obtenga ayuda médica de inmediato si presenta alguno de estos signos o síntomas de sangrado:

- Sangrado inesperado o sangrado que dura mucho tiempo, como:
 - Hemorragias nasales que ocurren con frecuencia
 - Sangrado inusual de las encías
 - Sangrado menstrual que es más abundante que el sangrado normal o vaginal
- Sangrado intenso o que no puede controlar
- Orina roja, rosa o marrón
- Heces de color rojo brillante o negro (parece alquitrán)
- Tose sangre o coágulos de sangre
- Vomita sangre o su vómito parece "café molido"
- Dolores de cabeza, mareos o debilidad
- Dolor, hinchazón o nuevo drenaje en los sitios de la herida

Hematoma espinal o epidural (coágulos de sangre):

Las personas que toman un medicamento anticoagulante como XAROBAN, y se inyectan medicamentos en su médula espinal o por vía epidural, o son sometidos a una punción en la columna, tienen el riesgo de formar un coágulo de sangre que puede causar la pérdida a largo plazo o permanente de la capacidad de moverse (parálisis) Su riesgo de desarrollar un hematoma espinal o epidural es mayor si:

- Se coloca un catéter epidural en la espalda para administrarle ciertos medicamentos.
- Toma AINE o algún medicamento para evitar que la sangre se coagule
- Tiene antecedentes de punciones epidurales o espinales difíciles o repetidas.
- Tiene antecedentes de problemas con la columna vertebral o ha tenido una cirugía en la columna.

Si toma XAROBAN y recibe anestesia peridural o tiene una punción espinal, su médico debe vigilarlo atentamente para detectar síntomas de coágulos sanguíneos espinales o epidurales. Informe a su médico de inmediato si tiene dolor de espalda, hormigueo, entumecimiento, debilidad muscular (especialmente en las piernas y los pies), pérdida de control de los intestinos o la vejiga (incontinencia).

XAROBAN no está indicado para personas con válvulas cardíacas artificiales.

XAROBAN no debe usarse en personas con síndrome antifosfolipídico (APS), especialmente con pruebas positivas de triple anticuerpo.

Antes de tomar XAROBAN, informe a su médico sobre todas sus afecciones médicas, incluso si usted:

- Ha tenido o alguna vez ha tenido problemas de sangrado.
- Tiene problemas de hígado o riñón.
- Tiene síndrome antifosfolipídico (APS).
- Está embarazada o planea quedar embarazada.
- Está amamantando o planea amamantar.

Informe a todos sus médicos y dentistas que está tomando XAROBAN. Deben hablar con el médico que le recetó XAROBAN antes de someterse a cualquier cirugía, procedimiento médico o dental.

Tenga en cuenta que:

No se sabe si XAROBAN es seguro y efectivo en niños.

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.

Algunos de sus otros medicamentos pueden afectar el funcionamiento de XAROBAN y provocar efectos secundarios. Ciertos medicamentos pueden aumentar su riesgo de sangrado. Consulte “Tenga especial cuidado - Mayor riesgo de sangrado”. Informe especialmente a su médico si toma:

- Ketoconazol
- Ritonavir
- Eritromicina
- Carbamazepina
- Fenitoína
- Rifampicina
- Hierba de san juan

Si es una mujer que puede quedar embarazada, hable con su médico sobre la planificación del embarazo durante el tratamiento con XAROBAN. Hable con su médico sobre su riesgo de sufrir sangrado uterino grave si recibe tratamiento con medicamentos anticoagulantes, incluyendo XAROBAN.

Informe a su médico de inmediato si queda embarazada durante el tratamiento con XAROBAN. Tomar XAROBAN mientras está embarazada puede aumentar el riesgo de sangrado en usted o en su bebé.

Si toma XAROBAN durante el embarazo, informe a su médico de inmediato si tiene signos o síntomas de sangrado o pérdida de sangre. Consulte “Tenga especial cuidado - Mayor riesgo de sangrado” para conocer los posibles signos y síntomas de sangrado.

XAROBAN puede pasar a la leche materna. Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé durante el tratamiento con XAROBAN.

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

3- ¿CÓMO TOMAR XAROBAN?

Tome XAROBAN exactamente según lo prescrito por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

No cambie su dosis ni deje de tomar XAROBAN a menos que su médico se lo indique. Su médico puede cambiar la dosis si es necesario.

Su médico decidirá cuánto tiempo debe tomar XAROBAN.

Es posible que XAROBAN deba suspenderse durante uno o más días antes de cualquier cirugía o procedimiento médico o dental. Su médico le dirá cuándo dejar de tomar XAROBAN y cuándo comenzar a tomar XAROBAN nuevamente después de su cirugía o procedimiento.

Si necesita dejar de tomar XAROBAN por algún motivo, hable con el médico que le recetó XAROBAN para averiguar cuándo debe dejar de tomarlo. No deje de tomar XAROBAN sin antes hablar con el médico que se lo prescribe.

Si tiene dificultad para tragar las tabletas de XAROBAN enteras, hable con su médico sobre otras formas de tomar XAROBAN.

No se quede sin XAROBAN. Vuelva a llenar su receta de XAROBAN antes de que se acabe. Al salir del hospital después de un reemplazo de cadera o rodilla, asegúrese de tener XAROBAN disponible para evitar omitir cualquier dosis.

¿Qué dosis tomar?

Si toma XAROBAN para:

Fibrilación auricular que no es causada por un problema de válvula cardíaca:

- Tome XAROBAN 1 vez al día con su cena.
- Si olvida una dosis de XAROBAN, tómela tan pronto como lo recuerde el mismo día. Tome su próxima dosis a la hora programada regularmente.

Coágulos de sangre en las venas de las piernas o los pulmones:

- Tome XAROBAN 1 o 2 veces al día según lo prescrito por su médico.
- Para la dosis de 10 mg, tome XAROBAN con o sin alimentos.
- Para las dosis de 15 mg y 20 mg, tome XAROBAN con alimentos a la misma hora todos los días.
- Si olvida una dosis:
 - Si toma la dosis de 15 mg de XAROBAN 2 veces al día (un total de 30 mg de XAROBAN en 1 día): Tome XAROBAN tan pronto como lo recuerde el mismo día. Puede tomar 2 dosis al mismo tiempo para compensar la dosis olvidada. Tome su próxima dosis a la hora programada regularmente.
 - Si toma XAROBAN 1 vez al día: tome XAROBAN tan pronto como lo recuerde el mismo día. Tome su próxima dosis a la hora programada regularmente.

Cirugía de reemplazo de cadera o rodilla:

- Tome XAROBAN 1 vez al día con o sin comida.
- Si olvida una dosis de XAROBAN, tómela tan pronto como lo recuerde el mismo día. Tome su próxima dosis a la hora programada regularmente.

Coágulos de sangre en personas hospitalizadas por una enfermedad aguda:

- Tome XAROBAN 1 vez al día, con o sin alimentos, mientras esté en el hospital y después del alta según lo prescrito por su médico.
- Si olvida una dosis de XAROBAN, tómela tan pronto como lo recuerde el mismo día. Tome su próxima dosis a la hora programada regularmente.

Reducir el riesgo de problemas cardíacos graves, ataque cardíaco y accidente cerebrovascular en la enfermedad arterial coronaria:

- Tome XAROBAN 2.5 mg 2 veces al día con o sin alimentos.

- Si olvida una dosis de XAROBAN, tome su próxima dosis a la hora programada regularmente.
- Tome aspirina de 75 a 100 mg una vez al día según las instrucciones de su médico.

Reducir el riesgo de una disminución repentina del flujo sanguíneo a las piernas, amputación mayor, problemas cardíacos graves o accidente cerebrovascular en personas con enfermedad de las arterias periféricas, incluyendo aquellas que se han sometido recientemente a un procedimiento para mejorar el flujo sanguíneo a las piernas:

- Tome XAROBAN 2.5 mg 2 veces al día con o sin alimentos.
- Si olvida una dosis de XAROBAN, tome la siguiente dosis a la hora programada regularmente.
- Tome aspirina de 75 a 100 mg una vez al día según las instrucciones de su médico.

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

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

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

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:

XAROBAN puede provocar efectos secundarios graves. Consulte “Tenga especial cuidado”

El efecto secundario más frecuente de XAROBAN es el sangrado.

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) 4509-7100/7367.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE:

Mantener a temperatura ambiente preferentemente entre 15 y 30° C.

6- INFORMACIÓN ADICIONAL:

Fórmula:

Cada comprimido recubierto de 2,5 mg, contiene:

| | |
|-------------------------------------|----------|
| Rivaroxaban | 2,500 mg |
| Lactosa | |
| Celulosa microcristalina | |
| Hidroxipropilmetilcelulosa | |
| Lauril sulfato de sodio | |
| Croscarmelosa sódica | |
| Estearato de magnesio | |
| Óxido de hierro amarillo (CI 77492) | |
| Opadry blanco | |

Cada comprimido recubierto de 10 mg, contiene:

| | |
|---------------------------------|-----------|
| Rivaroxaban | 10,000 mg |
| Lactosa | |
| Celulosa microcristalina | |
| Hidroxipropilmetilcelulosa | |
| Lauril sulfato de sodio | |
| Croscarmelosa sódica | |
| Estearato de magnesio | |
| Óxido de hierro rojo (CI 77491) | |
| Opadry blanco | |

Cada comprimido recubierto de 15 mg, contiene:

| | |
|---------------------------------|-----------|
| Rivaroxaban | 15,000 mg |
| Lactosa | |
| Celulosa microcristalina | |
| Hidroxipropilmetilcelulosa | |
| Lauril sulfato de sodio | |
| Croscarmelosa sódica | |
| Estearato de magnesio | |
| Óxido de hierro rojo (CI 77491) | |
| Opadry blanco | |

Cada comprimido recubierto de 20 mg, contiene:

| | |
|---------------------------------|-----------|
| Rivaroxaban | 20,000 mg |
| Lactosa | |
| Celulosa microcristalina | |
| Hidroxipropilmetilcelulosa | |
| Lauril sulfato de sodio | |
| Croscarmelosa sódica | |
| Estearato de magnesio | |
| Óxido de hierro rojo (CI 77491) | |
| Opadry blanco | |

Presentaciones:

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

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD.**

CERTIFICADO N°: 58.977.

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. 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° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina (MONTE VERDE S.A.).

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN: ___ / ___ / ___



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-35575592 inf pac

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.08 12:28:13 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.08 12:28:14 -03:00