

PROYECTO DE PROSPECTO

ANTITROM® 2,5 mg
RIVAROXABÁN
 Comprimidos recubiertos
 Venta bajo receta
 Industria Argentina

Formula cuali-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto de 2,5 mg contiene:

Rivaroxaban.....	2,50 mg
Celulosa microcristalina PH 101.....	36,00 mg
Croscarmelosa sódica.....	5,00 mg
Lactosa monohidrato.....	32,65 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E5 LV.....	3,00 mg
Lauril sulfato de sodio.....	5,00 mg
Estearato de magnesio.....	0,85 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910.....	1,7925 mg
Dióxido de titanio.....	0,9375 mg
Polietilenglicol 400.....	0,2400 mg
Polisorbato 80.....	0,030 mg

Acción terapéutica:

Agente antitrombótico, inhibidor directo del factor Xa de la coagulación. Código ATC: B01AF01

Indicaciones:

ANTITROM® 2,5 está indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos, tras un síndrome coronario agudo con biomarcadores cardíacos elevados, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) solo o con AAS más clopidogrel o ticlopidina.

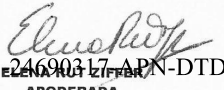
Propiedades farmacológicas:

Acción farmacológica:

El Comprimidos recubiertos es un inhibidor director del factor Xa, altamente selectivo, con biodisponibilidad oral.

La activación del factor X para convertirse en factor Xa por medio de las vías intrínseca y extrínseca desempeña una función fundamental en la cascada de la coagulación de la sangre. El FXa convierte directamente la protrombina en trombina por medio del complejo protombinasa y, en última instancia, esta reacción lleva a la formación de coágulos de fibrina y a la activación de plaquetas por la trombina. Una molécula de FXa puede generar más de 1000 moléculas de trombina debido a la naturaleza de amplificación de la cascada de la coagulación. Además, la velocidad de reacción del FXa unido a la protombinasa aumenta en 300.000 veces, en comparación con la del FXa libre y causa un estallido explosivo de generación de trombina. Los inhibidores selectivos del FXa pueden terminar el estallido amplificado de generación de trombina. En consecuencia, varias pruebas específicas y globales de coagulación son afectadas por el Comprimidos recubiertos. En seres humanos se ha observado la inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa.


 DANIELA A. CASAS
 FARMACÉUTICA
 DIRECTORA TÉCNICA


 EF-2025-24690317-APN-DTD#JGM
 ELENA RUT ZIFFER
 APODERADA

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: agente antritrombótico.

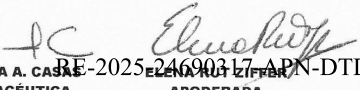
Código ATC: B01AX06

Efectos farmacodinámicos:

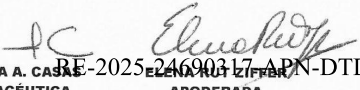
Rivaroxaban es un inhibidor altamente selectivo del factor directo Xa, biodisponible a nivel oral. La activación del factor X al factor Xa (FXa) mediante la vía intrínseca y extrínseca, juega una función importante en la cascada de coagulación de sangre. El FXa convierte la protrombina directamente a trombina a través del complejo de la Protrombinasa y en última instancia, esta reacción deriva en la formación de coágulos de fibrina y la activación de plaquetas por la trombina. Una molécula del FXa es capaz de generar más de 1.000 moléculas de trombina, debido a la naturaleza amplificadora de la cascada de coagulación. Además, la tasa de reacción del FXa unido a la protrombinasa, aumenta 300.000 veces en comparación la del FXa libre, y causa una explosión generadora de trombina. Los inhibidores selectivos del FXa pueden eliminar la explosión amplificada generadora de trombina. Como consecuencia, varias pruebas de coagulación específicas y globales se ven afectadas por el Rivaroxaban. En seres humanos, se observó inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa. Rivaroxaban no inhibe la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos sobre las plaquetas. Rivaroxaban afecta el tiempo de protrombina (TP) de una manera dependiente de la dosis. El tiempo parcial de tromboplastina activado (activated partial thromboplastin time, aPTT) y el HepTest también se prolongaron de manera dependiente de la dosis; sin embargo, no se los recomienda para evaluar el efecto farmacodinámico de Rivaroxaban. La actividad contra el factor Xa también se ve afectada por Rivaroxaban. No es necesario controlar los parámetros de coagulación durante el tratamiento clínico de rutina con Rivaroxaban.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción: Rivaroxaban se absorbe rápidamente por vía oral y la Cmax se observa alrededor de las 2-4 horas. La absorción oral es casi completa, con una biodisponibilidad de alrededor del 80-100%, para las dosis de 2,5 y 10 mg, independientemente de las condiciones de ayuno/alimento. La ingesta de alimentos no afecta el ABC ni la Cmax de Rivaroxaban a la dosis de 10 mg. Los comprimidos de 2,5 y 10 mg de Rivaroxaban se pueden ingerir con o sin alimentos. La variabilidad farmacocinética de Rivaroxaban entre sujetos, es moderada, con una variabilidad de entre 30-40%. La absorción de Rivaroxaban depende del sitio de liberación del medicamento en el tubo digestivo. Se reportó una disminución del 29% y del 56% en el ABC y Cmax en comparación con el comprimido, cuando se libera Rivaroxaban granulado en el intestino delgado proximal. La exposición disminuye adicionalmente si se libera el medicamento en la porción distal del intestino delgado o en el colon ascendente. Se debe evitar la administración de Rivaroxaban en la porción distal al estómago, ya que puede disminuir la absorción y la exposición del mismo. La biodisponibilidad (ABC y Cmax) de 20 mg de Rivaroxaban, administrados por vía oral como comprimido triturado y mezclado en puré de manzana o suspendido en agua y administrado por sonda nasogástrica y seguido de una comida líquida, fue comparable a la del comprimido entero. Distribución: La unión a proteínas de Rivaroxaban es de alrededor del 92 al 95%, siendo la albúmina sérica el componente de unión principal. Metabolismo y eliminación: De la dosis administrada de Rivaroxaban, se metabolizan aproximadamente 2/3; después, la mitad se elimina por vía renal y la otra mitad por vía fecal. El 1/3 restante de la dosis administrada se excreta directamente por vía renal como principio activo no modificado en la orina, principalmente mediante secreción renal activa. Rivaroxaban se metaboliza


DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA
Elena Rut Ziffer APODERADA
BE-2025-24690317-APN-DTD#JGM

mediante el CYP3A4, el CYP2J2 y mecanismos independientes del CYP. Las principales vías de biotransformación son la degradación oxidativa de la porción de morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida. En base a investigaciones in vitro, Rivaroxaban es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (P-glucoproteína) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama). Rivaroxaban, en forma inalterada, es el compuesto más abundante en el plasma humano sin presencia de metabolitos mayores o metabolitos activos circulantes. Con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 10 l/h, Rivaroxaban puede clasificarse como una sustancia de bajo aclaramiento. La eliminación de Rivaroxaban del plasma ocurrió con vidas medias terminales de entre 5 a 9 horas en individuos jóvenes y de 11 a 13 horas en personas de edad avanzada. Poblaciones especiales: Sexo: No se describieron diferencias clínicamente relevantes en las propiedades farmacocinéticas ni farmacodinámicas entre hombres y mujeres. Pacientes de edad avanzada: Los pacientes de edad avanzada presentaron concentraciones plasmáticas mayores que los pacientes más jóvenes, con unos valores medios del ABC 1,5 veces superiores, principalmente debido a la disminución (aparente) del aclaramiento renal y total. No es necesario un ajuste de la dosis en esta población. Niños y adolescentes: No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años. Peso corporal: Las concentraciones plasmáticas de Rivaroxaban no fueron afectadas por los valores extremos de peso corporal (<50 kg o >120 kg). No es necesario un ajuste de la dosis. Origen étnico: No se observaron diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre los pacientes de raza blanca, afroamericanos, de origen latinoamericano, japonés o chino, en cuanto a las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas. Disfunción hepática: Rivaroxaban está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con la coagulopatía que conlleva un riesgo de hemorragia clínicamente relevante. Se observaron cambios farmacocinéticos menores de Rivaroxaban en pacientes con insuficiencia hepática de grado leve (clasificación Child Pugh A), como ser un incremento de 1,2 veces el ABC, lo que es casi comparable con el grupo control de voluntarios sanos. En los pacientes con insuficiencia de grado moderado (clasificación Child Pugh B), el ABC media de Rivaroxaban aumenta significativamente en 2,3 veces, en comparación con los voluntarios sanos. El ABC parcial aumentó 2,6 veces. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave. La inhibición de la actividad del factor Xa se incrementó en un factor de 2,6 en los pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con los voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP se incrementó en un factor de 2,1. La prueba de coagulación global TP evalúa la vía extrínseca, que consiste en los factores de coagulación VII, X, V, II y I que se sintetizan en el hígado. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada fueron más sensibles a Rivaroxaban, lo que produjo una relación farmacocinética / farmacodinámica más pronunciada entre la concentración y el TP. No existen datos disponibles sobre pacientes clasificados como Child Pugh C. Disfunción renal: Se observó un incremento de la concentración plasmática en relación al grado de insuficiencia renal. En las personas con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina de 80 a 50 ml / min), moderada (clearance de creatinina <50 a 30 ml / min) o grave (clearance de creatinina <30 – 15 ml / min), las concentraciones plasmáticas de Rivaroxaban (ABC), estuvieron aumentadas 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. Los aumentos correspondientes de los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados. En las personas con insuficiencia renal leve, la inhibición total de la actividad del factor Xa aumentó en un factor de 1,5; en la insuficiencia renal moderada, en un factor de 1,9, y en la insuficiencia renal grave, del 2,0, en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP aumentó, respectivamente, en factores de 1,3, 2,2 y 2,4. No hay datos de pacientes con clearance de creatinina <15 ml / min. No se recomienda el uso en pacientes con depuración de creatinina <15 ml / min. Rivaroxaban se debe utilizar con precaución en pacientes



 DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA
 ELENA RUT ZIFFER APODERADA
 BE-2025-24690317-APN-DTD#JGM

con insuficiencia renal grave y depuración de creatinina de 15 – 30 ml / min. Debido a la enfermedad subyacente, los pacientes con insuficiencia renal grave, tienen un mayor riesgo de hemorragia y trombosis.

Posología y forma de administración

Forma de administración

Vía oral

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

• SCA

Los pacientes que toman ANTITROM 2,5 mg dos veces al día den 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 eventos isquémicos frente al riesgo de hemorragia. La duración del tratamiento más allá de los 12 meses debe evaluarse individualmente en cada caso, ya que la experiencia hasta los 24 meses es limitada.

El tratamiento con ANTITROM 2,5 mg debe iniciarse lo antes posible tras la estabilización del evento 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.

• EAC/EAP

Los pacientes que toman ANTITROM 2,5 mg dos veces al día deben tomar también una dosis diaria de 75-100 mg de AAS.

En los pacientes sometidos con éxito a un procedimiento de revascularización de extremidad inferior (quirúrgico o endovascular, incluyendo los procedimientos híbridos) debido a una EAP sintomática, no se debe iniciar el tratamiento hasta que se consiga la hemostasia.

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

• SCA, EAC/EAP

Administración concomitante con tratamiento antiplaquetario

Se debe evaluar la continuación de ANTITROM 2,5 mg dos veces al día en pacientes que han sufrido un evento trombótico agudo o que se sometan a una intervención vascular, según el tipo de evento o intervención y el tratamiento antiplaquetario.

– con SCA reciente en combinación con AAS más clopidogrel/ticlopidina, y

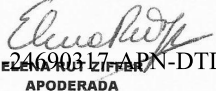
– tras un procedimiento reciente de revascularización de extremidad inferior debido a una EAP sintomática en combinación con AAS y, si procede, con el uso de clopidogrel a corto plazo.

Dosis olvidada

Si 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.

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

Al cambiar el tratamiento con AVK a ANTITROM, los valores de INR (International Normalised Ratio) del paciente podrían estar falsamente elevados después de la toma de ANTITROM. El INR no es un parámetro válido para medir la actividad anticoagulante de ANTITROM, por lo que no debe utilizarse


DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA
ELENARUT.ZIFFER@LAZAR.COM.VE APODERADA
BE-2025-24690317-APN-DTD#JGM

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

Existe la posibilidad de una incorrecta anticoagulación durante la transición de ANTITROM a AVK. Debe garantizarse una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo.

Debe señalarse que ANTITROM puede contribuir a un aumento del INR.

En los pacientes que cambien de ANTITROM a AVK, estos tratamientos deben administrarse simultáneamente hasta que el INR 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 INR. Mientras los pacientes estén bajo tratamiento con ANTITROM y AVK, el INR puede determinarse a partir de las 24 horas que siguen a la dosis de ANTITROM y antes de la siguiente dosis. Una vez interrumpido el tratamiento con ANTITROM, el INR puede determinarse con fiabilidad pasadas 24 horas de la última dosis.

Cambio de tratamiento con anticoagulante parenteral a ANTITROM.

Los pacientes que están recibiendo un anticoagulante por vía parenteral, deben interrumpir el tratamiento anticoagulante por vía parenteral e iniciar el tratamiento con ANTITROM 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 por perfusión continua (p. ej., heparina no fraccionada intravenosa) ANTITROM deberá administrarse en el momento de la suspensión del anticoagulante parenteral.

Cambio de tratamiento con ANTITROM a anticoagulante parenteral

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

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

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).

Insuficiencia hepática

ANTITROM está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.

Pacientes de edad avanzada

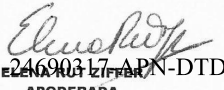
No se requiere ajuste de dosis.

El riesgo de hemorragia aumenta con la edad.

Peso corporal

No se requiere ajuste de dosis.


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


Elena Rut Ziffer
APODERADA

BE-2025-24690317-APN-DTD#JGM

Sexo

No se requiere ajuste de dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ANTITROM 2,5 mg comprimidos en niños de 0 a 18 años.

No se dispone de datos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de ANTITROM 2,5 mg comprimidos en niños menores de 18 años.

Forma de administración

ANTITROM se administra por vía oral.

Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos.

Trituración de comprimidos

Para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, el comprimido de ANTITROM puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral.

El comprimido triturado también se puede administrar a través de sonda gástrica.

Contraindicaciones:

ANTITROM® está contraindicado en los pacientes:

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

Advertencias y Precauciones especiales de empleo

Medicación concomitante: Se ha estudiado la eficacia y seguridad de Rivaroxaban en combinación con los antiagregantes ácido acetilsalicílico (AAS) solo y AAS más clopidogrel/ticlopidina. No se ha estudiado el tratamiento en combinación con otros medicamentos antiagregantes, como por ejemplo, prasugrel o ticagrelor, por lo que no se recomienda este tipo de combinaciones. Rivaroxaban no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (por ejemplo: Ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del HIV (por ejemplo: Ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de CYP3A4 y P-gp. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Rivaroxaban hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2,6 veces), lo cual puede ocasionar un riesgo aumentado de

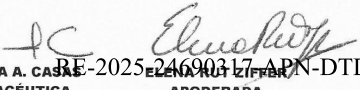

DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA
Elena Rut Ziffer APODERADA
RE-2025-24690317-APN-DTD#JGM

hemorragia. Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A4, tiene menos efecto sobre la exposición a Rivaroxaban y puede coadministrarse.

Insuficiencia renal: Rivaroxaban se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina <50 - 30 ml / min) que reciben otra medicación que ocasiona concentraciones plasmáticas aumentadas de Rivaroxaban. En pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 ml / min), las concentraciones plasmáticas de Rivaroxaban pueden aumentar significativamente (en promedio 1,6 veces) lo que conllevaría a ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia. Debido a la enfermedad subyacente, aumenta el riesgo tanto de hemorragia como de trombosis en estos pacientes. Rivaroxaban debería usarse con precaución en pacientes con un clearance de creatinina de 15 a 29 ml / min. No se recomienda el uso en pacientes con un clearance de creatinina <15 ml / min. Los pacientes con insuficiencia renal grave o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del HIV, se han de monitorizar cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento. Pacientes con antecedente de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio (AIT): Rivaroxaban se debe evitar en el tratamiento de pacientes con SCA que tengan antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT. Los datos limitados en este tipo de población, indican que es posible que estos pacientes no se benefician con el tratamiento.

Riesgo de hemorragia: Rivaroxaban, al igual que otros agentes antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia, por ejemplo: • Trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos • Hipertensión arterial grave y no controlada • Enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa • Ulceraciones gastrointestinales recientes • Retinopatía vascular • Hemorragia intracraneal o intracerebral reciente • Anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas • Cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica • Bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroides (AINEs), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos. Luego de padecer un SCA, los pacientes en tratamiento con Rivaroxaban y AAS o Rivaroxaban y AAS más clopidogrel/ticlopidina solamente, deberían recibir tratamiento crónico concomitante con AINEs si el beneficio compensa el riesgo de la hemorragia. Cualquier disminución inexplicable de la hemoglobina o de la presión arterial, implica la búsqueda de la localización de la hemorragia. Se estudió la seguridad y eficacia de Rivaroxaban en combinación con agentes antiplaquetarios como la aspirina y clopidogrel/ticlopidina. No se estudió la combinación con otros agentes antiplaquetarios, como por ejemplo: prasugrel o ticagrelor, por lo tanto no se recomienda esta combinación.

Anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o punción lumbar: Cuando se aplica anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o se realiza una punción lumbar en los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas, tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o medular, que puede causar parálisis a largo plazo. El riesgo de estos incidentes aumenta más incluso, por el uso de catéteres epidurales permanentes o por el uso concomitante de fármacos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o lumbar traumática o repetida. Se debe vigilar con frecuencia en los pacientes la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo: Adormecimiento o debilidad de las extremidades inferiores, o disfunción intestinal o vesical). Si se observan deficiencias neurológicas, son necesarios el diagnóstico y tratamiento urgentes. El médico deberá tener en cuenta el posible beneficio frente al riesgo de intervención neuroaxial en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a



 DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA
 EF-2025-24690317-APN-DTD#JGM
 ELENA RUT ZIFFER APODERADA

recibir anticoagulantes para tromboprofilaxis. No hay experiencia clínica con el uso de Rivaroxaban 2,5 mg administrado con el AAS solo o con AAS más clopidogrel o ticlopidina en estas situaciones. Para reducir el riesgo potencial de hemorragia relacionado con el uso concomitante de Rivaroxaban y anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o punción espinal, se debe considerar el perfil farmacocinético de Rivaroxaban. La colocación o extracción de un catéter epidural o punción lumbar, se realiza mejor cuando se estima que el efecto coagulante de Rivaroxaban es bajo. Sin embargo, se desconoce el momento exacto en que se alcanza un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente. Se debe evaluar el uso concomitante de inhibidores de la agregación plaquetaria e interrumpir dichos medicamentos según corresponda.

Cirugías y otros procedimientos invasivos: Si es necesario realizar un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, se debería interrumpir la administración de Rivaroxaban por lo menos 12 horas antes de la intervención, siempre y cuando sea posible, y basándose en el criterio clínico del médico. Si un paciente va a ser sometido a cirugía electiva y no se desea el efecto antiplaquetario, se deberá interrumpir la administración de inhibidores de la agregación plaquetaria según las instrucciones de la información de prescripción del fabricante. Si no se puede retrasar el procedimiento, se debería evaluar el riesgo de hemorragia contra la urgencia de la intervención. Se debe reiniciar el tratamiento con Rivaroxaban tan pronto como sea posible después del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la situación clínica y que se haya establecido una hemostasia adecuada. Durante el tratamiento con anticoagulantes, la inyección intramuscular puede causar hematomas, por lo que debe ser evitada.

Mujeres en edad fértil: Rivaroxaban deberá utilizarse en mujeres en edad fértil, solo con medidas anticonceptivas efectivas. Prolongación del QTc: No se observó un efecto de prolongación del QTc con Rivaroxaban.

Información acerca de los excipientes: ANTITROM contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas: Se han informado eventos de síncope y mareos que pueden afectar la capacidad de un individuo para conducir y usar maquinaria. Los pacientes que experimentan estas reacciones adversas no deben conducir vehículos ni usar maquinaria.

Embarazo: Debido al riesgo intrínseco de hemorragia y a la evidencia de que Rivaroxaban atraviesa la placenta, Rivaroxaban está contraindicado en el embarazo. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxaban en mujeres embarazadas. En ratas y conejos, Rivaroxaban demostró una toxicidad materna marcada con cambios placentarios relacionados con su mecanismo de acción farmacológico (por ejemplo: Complicaciones hemorrágicas), que ocasiona toxicidad en la reproducción. No se ha identificado ningún potencial teratogénico primario.

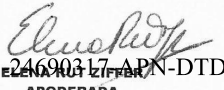
Lactancia: Rivaroxaban sólo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxaban en madres lactantes. En ratas, Rivaroxaban se secreta por la leche materna.

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción:

Interacciones farmacocinéticas

El Comprimidos recubiertos se depura principalmente por metabolismo hepático, mediado por el citocromo P450 (CYP 3A4, CYP 2J2) y la excreción renal del fármaco no modificado, en que



 DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA
 EF-2025-24690317-APN-DTD#JGM
 ELENA RUT ZIFFER APODERADA

intervienen los síntomas transportadores del P-glucoproteína (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (Bcrp)

Inhibición del CYP

El Comprimidos recubiertos no inhibe el CYP 3 a 4 ni ninguna otra isoforma mayor del CYP.

Inducción del CYP

El Comprimidos recubiertos no induce el CYP 3 a 4 ni ninguna otra isoforma mayor del CYP.

Efectos sobre el Rivaroxabán

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

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

La administración concomitante de Rivaroxabán con *ritonavir*, un inhibidor de la proteasa del VIH (600 mg cada 12 horas), un inhibidor potente del CYP 3 a 4 y de la P-gp produjo un aumento de 2,5 veces del ABC media del Comprimidos recubiertos y un aumento de 1,6 veces de la C_{máx} media de Comprimidos recubiertos, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.

Por lo tanto, ANTITROM® debe utilizarse con precaución en los pacientes que reciben tratamiento concomitante, por vía sistémica con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH (véase "Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo")

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

La *eritromicina* (500 mg cada 8 horas) que inhibe moderadamente el CYP 3A4 y la P-gp produjo un aumento de 1,3 veces de la ABC y la C_{máx} media del Comprimidos recubiertos. Este aumento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la C_{máx}, y se considera clínicamente no relevante.

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

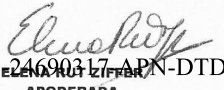
La administración concomitante de Rivaroxabán con rifampicina, un potente inductor del CYP 3A4 y de la P-gp, produjo una disminución aproximadamente del 50% del ABC media de Comprimidos recubiertos, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos.

El uso concomitante de Rivaroxabán con otros inductores potentes del CYP 3A4 (por ej. Fenitoína, carbamazepina, fenobarbitona o hipérico) también puede causar una disminución de la concentración plasmática del Comprimidos recubiertos. La disminución de las concentraciones plasmáticas de Comprimidos recubiertos se considera clínicamente no importante.

Interacciones farmacodinámicas

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con Rivaroxabán (dosis única de 10 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa)


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

BE-2025-24690317-APN-DTD#JGM

La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas del Comprimidos recubiertos (ver “Advertencias y Precauciones especiales de empleo”)

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

No se ha observado ninguna prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de comprimidos recubiertos 15 mg y 500 mg de naproxeno. No obstante, puede haber personas con una respuesta farmacodinámica más pronunciada (véase “Advertencias y Precauciones especiales de empleo”)

El cambio de los pacientes de warfarina (INR 2,0 a 3,0) a Comprimidos recubiertos 20 mg o del Comprimidos recubiertos 20 mg a warfarina (INR 2,0 a 3,0) aumentó más que aditivamente el tiempo de protrombina / INR (Neoplastina) (se pueden observar valores individuales de INR de hasta 12), mientras que fueron aditivos los efectos sobre TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena.

Si se desea analizar los efectos farmacodinámicos de comprimidos recubiertos durante el período de conversión, se puede utilizar la actividad anti-factor Xa, el PICT y el HepTest® debido a que estas pruebas no fueron afectadas por la warfarina. Desde el 4 en adelante, después de suspender la warfarina, todas las pruebas (incluido el TP, TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y PET) reflejan solo el efecto deriva (ver “Posología y Forma de Administración”)

Si se desea analizar los efectos farmacodinámicos de la warfarina, durante el periodo de conversión, puede utilizarse la determinación del INR a la Cmin de Comprimidos recubiertos (24 horas después de la toma previa de Comprimidos recubiertos), puede esta prueba es mínimamente afectada por Comprimidos recubiertos en este intervalo temporal.

NO se observó interacción farmacocinética entre la warfarina y comprimidos recubiertos.

Alimentos y productos lácteos

ANTITROM® debe tomarse con alimentos (ver “Propiedades farmacocinéticas”)

Interacciones con parámetros de laboratorio

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

Embarazo y Lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción

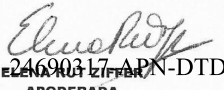
ANTITROM® deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas eficaces.

Embarazo

La seguridad y eficacia de Comprimidos recubiertos no se ha establecido en mujeres embarazadas. En ratas y conejos, el Comprimidos recubiertos demostró una toxicidad materna pronunciada, con alteraciones placentarias relacionadas con su modo de acción farmacológico (por ej. Complicaciones hemorrágicas) que ocasiona toxicidad en la reproducción. No se ha identificado ningún potencial teratogénico primario. Debido al riesgo intrínseco de hemorragia y a la evidencia de que Comprimidos recubiertos atraviesa la placenta, ANTITROM® está contraindicado en el embarazo (ver “Contraindicaciones” y “Datos preclínicos de seguridad”).

Lactancia

La seguridad y eficacia de Comprimidos recubiertos no se ha establecido en madres lactantes.



 DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA
 EF-2025-24690317-APN-DTD#JGM
 ELENA RUT ZIFFER APODERADA

En las ratas, el Comprimidos recubiertos se secreta por la leche materna. Por lo tanto, el Comprimidos recubiertos sólo puede administrarse después de interrumpir la lactancia materna (ver “Contraindicaciones” y “daos preclínicos sobre seguridad”).

Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas

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

Empleo en niños hasta los 18 años: ver “Posología y Forma de Administración”

Empleo en pacientes de edad avanzada/Sexo del paciente: ver “Posología y Forma de Administración”.

Empleo en pacientes con Categorías de Peso Diferentes: ver “Posología y Forma de Administración”.

Empleo en pacientes con Insuficiencia Hepática: ver “Posología y Forma de Administración” y “Propiedades farmacocinéticas”.

Empleo en pacientes con Insuficiencia Renal: ver “Posología y Forma de Administración” y “Propiedades farmacocinéticas”.

Diferencias Interétnicas: ver “Posología y Forma de Administración” y “Propiedades farmacocinéticas”.

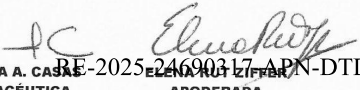
REACCIONES ADVERSAS:

Debido al modo de acción farmacológica, Comprimidos recubiertos puede asociarse a un aumento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta, de cualquier tejido y órgano, que puede producir anemia post-hemorrágica. El riesgo de hemorragia puede ser mayor en determinados grupos de pacientes, por ej. Pacientes con hipertensión arterial severa no controlada y/o en tratamiento concomitante con fármacos que afecten a la hemostasia (ver “Advertencias y Precauciones de empleo”). Los signos, síntomas y gravedad (incluyendo desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la magnitud de la hemorragia y/o anemia (ver “Sobredosis”). Puede presentarse complicaciones hemorrágicas como debilidad, palidez, mareos, cefalea o hinchazón inexplicable, disnea y shock inexplicable. En algunos casos como consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de la isquemia cardíaca, como ser dolor torácico o angina de pecho.

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

Por lo tanto, al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado, deberá plantearse la posibilidad de una hemorragia. Las frecuencias de las reacciones adversas comunicadas con Comprimidos recubiertos se resumen en la tabla a continuación. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ y $<1/1.000$)

Tabla 1 Todas las reacciones adversas emergentes del tratamiento, reportadas en pacientes en estudios de fase III.



 DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA
 ELENA RUT ZIFFER APODERADA
 BE-2025-24690317-APN-DTD#JGM

ÓRGANO o SISTEMA (MedDRA)	Frecuentes	Poco Frecuentes	Raros
TRASTORNOS DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO	Anemia (incl. parámetros de laboratorio respectivos)	Trombocitosis (incl. aumento del recuento de plaquetas)	
TRASTORNOS CARDIACOS	Taquicardia		
TRASTORNOS OCULARES	Hemorragia ocular (incl. hemorragia de la conjuntiva)		
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	Hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. sangrado gingival y hemorragia rectal) Dispepsia Dolor abdominal y gastrointestinal Náuseas Estreñimiento ^A Diarrea Vómitos ^A	Sequedad de la boca	
TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN	Fiebre ^A Edema periférico Disminución general de fuerzas y energía (incl. fatiga, astenia)	Sensación de malestar Edema localizado ^A	
TRASTORNOS HEPATOBILIARES		Anomalía de la función hepática	Ictericia
TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO		Reacción alérgica Dermatitis alérgica	
LESIONES TRAUMÁTICAS, INTOXICACIONES Y COMPLICACIONES DE PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS	Hemorragia posterior a la intervención (incluyendo la anemia postoperatoria, y la hemorragia por la herida) Contusión	Secreción de la herida ^A	
EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS	Aumento de las transaminasas	Aumento de la bilirrubina Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea ^A Aumento de la LDH ^A	Aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento)




 BE-2025-24690317-APN-DTD#JGM

DANIELA A. CASAS
 FARMACÉUTICA
 DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
 APODERADA

ÓRGANO o SISTEMA (MedDRA)	Frecuentes	Poco Frecuentes	Raros
		Aumento de la lipasa ^A Aumento de la amilasa ^A Aumento de la GGT ^A	concomitante de la ALT)
TRASTORNOS MUSCULOESQUEMÁTICOS, DEL TEJIDO CONJUNTIVO Y DE LOS HUESOS	Dolor en la extremidad ^A	Hemartrosis	Hemorragia muscular
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	Mareos Cefalea Síncope	Hemorragia cerebral e intracraneal	
TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS	Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia) ^B	Insuficiencia renal (incl. aumento de la creatinina en la sangre, aumento de la urea en la sangre) ^A	
TRASTORNOS DE LA VIA RESPIRATORIA	Epistaxis	Hemoptisis	
TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO	Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado) Exantema Equimosis	Urticaria Hemorragia cutánea y subcutánea	
TRASTORNOS VASCULARES	Hipotensión Hematoma	Hemorragia del tubo digestivo Hemorragia del tracto urogenital	

^A observado luego de las cirugías ortopédicas mayores.

^B observado en TEV como muy frecuente en mujeres <55 años.

Los términos RAM se basan en la versión 13.0 MedDRA

En otros estudios clínicos con Comprimidos recubiertos se notificaron casos de pseudoaneurisma vascular luego de la intervención percutánea.

Sobredosificación:

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247

Hospital Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777.

La sobredosis después de la administración de ANTITROM® puede causar complicaciones hemorrágicas debido a sus propiedades farmacodinámicas.

No hay disponible ningún antídoto específico que antagonice el efecto farmacéutico de Comprimidos recubiertos.



 DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA
 EF-2025-24690317-APN-DTD#JGM
 ELENA RUT ZIFFER APODERADA

Puede plantarse el uso de carbono activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por ANTITROM®. La administración de carbono activado hasta ocho horas después de la sobredosis puede reducir la absorción de los comprimidos recubiertos.

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

En caso de producirse hemorragia, su tratamiento consistirá en las siguientes medidas:

- Retraso de la administración de ANTITROM® o interrupción del tratamiento si se considera conveniente. El Comprimidos recubiertos tienen una semivida de aproximadamente 5 a 13 horas (véase "Propiedades farmacocinéticas")
- Deberán plantearse el tratamiento sintomático adecuado, por ej. compresión mecánica (por ej. para la epistaxis grave), intervenciones quirúrgicas, reemplazo hídrico y apoyo hemodinámico, y transfusión de derivado o componentes hemásticos.

Si la epistaxis no puede controlarse por las medidas anteriores, debe plantearse la administración de uno de los siguientes procoagulantes:

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

Sin embargo, no hay experiencia con el uso de estos productos en las personas que reciben Comprimidos recubiertos.

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante de Comprimidos recubiertos. No hay una justificación científica sobre la ventaja o la experiencia con hemostáticos sistémicos (por ej. desmopresina, aprotinina, ácido tranexámico, ácido aminocaproico) en las personas que reciben Comprimidos recubiertos.

Incompatibilidades:

No conocidas a la fecha.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA
MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

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

Conservación:

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

Presentación:

ANTITROM® 2,5 mg: envases con 10, 14, 28, 30, 56, 60 y 100 comprimidos recubiertos, en blisters de 10 o 14 comprimidos, siendo el último para uso exclusivo hospitalario.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57734

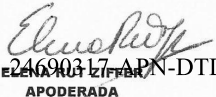
Dr. LAZAR y Cía S.A.Q. e I.

Av. Vélez Sarsfield 5853/5855 B1605EPI Munro


DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA
Elena Rut Ziffer APODERADA
RE-2025-24690317-APN-DTD#JGM

Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Fecha última revisión del prospecto: .../.../...


DANIELA A. CASAS - 2025-24690317-APN-DTD#JGM
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA RECONSTRUCCIÓN DE LA NACIÓN ARGENTINA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO PROD ANTITROM 2,5 mg EX-2024-125229848- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.