

## DISPOSICIÓN N° 9614



BUENOS AIRES, 25 DE AGOSTO DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000086-16-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma BALIARDA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

## DISPOSICIÓN N° 9614



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

## DISPOSICIÓN N° 9614



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma BALIARDA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial RI 15.09.22 y nombre/s genérico/s RIVAROXABAN , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION01.PDF - 28/03/2016 14:58:57, INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION02.PDF - 28/03/2016 14:58:57, INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION03.PDF - 28/03/2016 14:58:57, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION01.PDF - 28/03/2016 14:58:57, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF - 28/03/2016 14:58:57, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION03.PDF - 28/03/2016 14:58:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 28/03/2016 14:58:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF - 28/03/2016 14:58:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF - 28/03/2016 14:58:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION04.PDF - 28/03/2016 14:58:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 28/03/2016 14:58:57, PROYECTO DE RÓTULO

## DISPOSICIÓN N° 9614



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF - 28/03/2016 14:58:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF - 28/03/2016 14:58:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION04.PDF - 28/03/2016 14:58:57 .

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al

## DISPOSICIÓN N° 9614



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente.

Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000086-16-9



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



**Proyecto**

Información para el paciente

**RI 15.09.22 2,5**

**RIVAROXABAN 2,5 mg**

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Expendio bajo receta

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

Si tiene alguna duda **CONSULTE A SU MÉDICO.**

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

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si tiene cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, **INFÓRMELO INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO.**

**¿Que contiene RI 15.09.22 2,5?**

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

**¿En qué pacientes está indicado el uso de RI 15.09.22 2,5?**

RI 15.09.22 2,5 está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo (grupo de trastornos que incluyen infarto de miocardio y angina inestable, un tipo de dolor grave en el pecho) con biomarcadores cardíacos elevados, en combinación con aspirina, o con aspirina + clopidogrel o ticlopidina.

**¿En qué casos no debo tomar RI 15.09.22 2,5?**

No debe tomarlo si Usted:

- Sufre alergia a rivaroxabán o a cualquiera de los demás componentes del producto (ver "Información adicional").
- Presenta hemorragia o sangrado importante (como hemorragia gastrointestinal).
- Padece una enfermedad en el hígado que pueda aumentar el riesgo de sangrado, como cirrosis con insuficiencia hepática moderada o severa.
- Tiene antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV) o ataque isquémico transitorio y se encuentra bajo tratamiento con terapia de antiagregación plaquetaria para un síndrome coronario agudo.
- Presenta una lesión o una enfermedad que pueda aumentar el riesgo de sangrado grave (como úlcera gastrointestinal activa o reciente, neoplasias malignas, traumatismo reciente en el cerebro o en la columna vertebral, intervención quirúrgica reciente en cerebro, columna y ojos, hemorragia reciente en el cerebro, várices esofágicas conocidas o sospechadas, malformaciones arteriovenosas).



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

- Está embarazada.

- Se encuentra amamantando.

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

Sí, Usted debe informarle si:

- Presenta problemas renales.

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

- Tiene más de 75 años de edad y/o su peso corporal es menos de 60 kg, y se encuentra bajo tratamiento con aspirina + clopidogrel o ticlopidina para un síndrome coronario agudo.

- Debe someterse a una intervención quirúrgica.

- Debe recibir inyecciones.

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

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

**¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?**

Sí, debe informarle.

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

Sí, incluyendo todos aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. En especial infórmele si está bajo tratamiento con ciertos medicamentos como:

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

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

- Dronedarona.

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

- Antibióticos (como rifampicina, eritromicina, claritromicina).

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

- Hierba de San Juan.

**¿Qué dosis debo tomar de RI 15.09.22 2,5 y por cuánto tiempo?**

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

Para su información, la dosis recomendada después de un síndrome coronario agudo es un comprimido de 2,5 mg de rivaroxabán, dos veces al día.



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

**¿Si padezco problemas de riñón, es necesario modificar la dosis de RI 15.09.22 2,5?**

No, no es necesario modificar la dosis de RI 15.09.22 2,5 si usted padece insuficiencia renal leve o moderada.

**¿En los pacientes ancianos, es necesario modificar la dosis de RI 15.09.22 2,5?**

No, no es necesario modificar la dosis de RI 15.09.22 2,5.

**¿Cómo debo tomar RI 15.09.22 2,5?**

Los comprimidos de RI 15.09.22 2,5 se pueden tomar con o sin alimentos.

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

**¿Qué debo hacer si necesito interrumpir el tratamiento de RI 15.09.22 2,5?**

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

**¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis de RI 15.09.22 2,5?**

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

**¿Qué debo hacer si tomo una dosis de RI 15.09.22 2,5 mayor a la indicada por mi médico?**

Si toma más de la cantidad indicada de RI 15.09.22 2,5, consulte inmediatamente a su médico.

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

**¿Cuáles son los efectos indeseables que puede ocasionarme el tratamiento con RI 15.09.22 2,5?**

Como todos los medicamentos, RI 15.09.22 2,5 puede causar efectos indeseables en algunos pacientes.

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

Otros efectos indeseables que se han observado incluyen: anemia, mareos, cefalea, hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival), hemorragia en las encías, dolor abdominal, dolor gastrointestinal, dispepsia (náuseas, pesadez, dolor de estómago, ardor o flatulencia luego de las comidas), náuseas, constipación, diarrea, vómitos, presión arterial baja, hematomas, tos con sangre, prurito o picor, rash, hemorragia cutánea o subcutánea, dolor en las extremidades, hemorragia del tracto urogenital (incluyendo sangre en la orina y menstruación excesivamente abundante o duradera), insuficiencia renal, fiebre, edema, cansancio generalizado.

Si usted presenta cualquier otro efecto adverso no mencionado aquí, consulte a su médico.

**¿Puedo conducir, operar maquinarias peligrosas o conducir automóviles durante el inicio del tratamiento con RI 15.09.22 2,5?**





BALIARDA S.A.

RI 15.09.22 2,5 puede causar mareos y síncope. Evite realizar estas actividades hasta que usted conozca cómo le afecta rivaroxabán.

**¿Cómo debo conservar RI 15.09.22 2,5?**

Debe conservarse a una temperatura no superior a los 30°C y protegido de la humedad.

No utilice RI 15.09.22 2,5 después de su fecha de vencimiento.

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

**INFORMACIÓN ADICIONAL**

Cada comprimido recubierto de RI 15.09.22 2,5 contiene:

Rivaroxabán 2,5 mg

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

**Contenido del envase**

Envases con 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

*Si necesitara mayor información sobre efectos adversos, interacciones con otros medicamentos, contraindicaciones, precauciones o cualquier otro aspecto, podrá consultar el prospecto de RI 15.09.22 2,5 en la página web de Baliarda: [www.baliarda.com.ar](http://www.baliarda.com.ar)*

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: .../.../...



Firma Digital

**FERREYRA Margarita Estela**  
Apoderada  
Baliarda SA  
30521092501



Firma Digital



Firma Digital

**TASSONE Marcelo Gustavo**  
Co-Director Técnico  
Baliarda S.A.  
30-52109250-1

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



**Proyecto**

Información para el paciente

**RI 15.09.22 10**

**RIVAROXABAN 10 mg**

Comprimidos recubiertos

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

Si tiene alguna duda **CONSULTE A SU MÉDICO**.

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

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si tiene cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, **INFÓRMELO INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO**.

**¿Que contiene RI 15.09.22 10?**

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

**¿En qué pacientes está indicado el uso de RI 15.09.22 10?**

RI 15.09.22 10 está indicado para la prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica de reemplazo de rodilla o de cadera.

**¿En qué casos no debo tomar RI 15.09.22 10?**

No debe tomarlo si Usted:

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



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

Sí, Usted debe informarle si:

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

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

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

**¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?**

Sí, debe informarle.

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

Sí, incluyendo todos aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. En especial infórmele si está bajo tratamiento con ciertos medicamentos como:

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

**¿Qué dosis debo tomar de RI 15.09.22 10 y por cuánto tiempo?**

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

Para su información, de acuerdo al tipo de intervención quirúrgica a la que se sometió, las dosis orientativas son:

Tipo de cirugía ortopédica mayor	Dosis	Duración del tratamiento
De cadera.	10 mg de rivaroxabán,	5 semanas.
De rodilla.	una vez al día.	2 semanas.

**¿Si padezco problemas de riñón, es necesario modificar la dosis de RI 15.09.22 10?**

No, no es necesario modificar la dosis de RI 15.09.22 10 si usted padece insuficiencia renal leve o moderada.

**¿En los pacientes ancianos, es necesario modificar la dosis de RI 15.09.22 10?**

No, no es necesario modificar la dosis de RI 15.09.22 10.

**¿Cómo debo tomar RI 15.09.22 10?**



Los comprimidos de RI 15.09.22 10 se pueden tomar con o sin alimentos.

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

**¿Qué debo hacer si necesito interrumpir el tratamiento de RI 15.09.22 10?**

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

**¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis de RI 15.09.22 10?**

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

**¿Qué debo hacer si tomo una dosis de RI 15.09.22 10 mayor a la indicada por mi médico?**

Si toma más de la cantidad indicada de RI 15.09.22 10, consulte inmediatamente a su médico.

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

**¿Cuáles son los efectos indeseables que puede ocasionarme el tratamiento con RI 15.09.22 10?**

Como todos los medicamentos, RI 15.09.22 10 puede causar efectos indeseables en algunos pacientes.

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

Otros efectos indeseables que se han observado incluyen: anemia, mareos, cefalea, hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival), hemorragia en las encías, dolor abdominal, dolor gastrointestinal, dispepsia (náuseas, pesadez, dolor de estómago, ardor o flatulencia luego de las comidas), náuseas, constipación, diarrea, vómitos, presión arterial baja, hematomas, tos con sangre, prurito o picor, rash, hemorragia cutánea o subcutánea, dolor en las extremidades, hemorragia del tracto urogenital (incluyendo sangre en la orina y menstruación excesivamente abundante o duradera), insuficiencia renal, fiebre, edema, cansancio generalizado.

Si usted presenta cualquier otro efecto adverso no mencionado aquí, consulte a su médico.

**¿Puedo conducir, operar maquinarias peligrosas o conducir automóviles durante el inicio del tratamiento con RI 15.09.22 10?**

RI 15.09.22 10 puede causar mareos y síncope. Evite realizar estas actividades hasta que usted conozca cómo le afecta rivaroxabán.

**¿Cómo debo conservar RI 15.09.22 10?**

Debe conservarse a una temperatura no superior a los 30°C y protegido de la humedad.

No utilice RI 15.09.22 10 después de su fecha de vencimiento.

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

**INFORMACIÓN ADICIONAL**

Cada comprimido recubierto de RI 15.09.22 10 contiene:

Rivaroxabán 10 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa E15,



BALIARDA S.A.

povidona, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido férrico rojo, c.s.p. 1 comprimido.

**Contenido del envase**

Envases con 15 y 30 comprimidos recubiertos.

*Si necesitara mayor información sobre efectos adversos, interacciones con otros medicamentos, contraindicaciones, precauciones o cualquier otro aspecto, podrá consultar el prospecto de RI 15.09.22 10 en la página web de Baliarda: [www.baliarda.com.ar](http://www.baliarda.com.ar)*

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: .../.../...



*firma/  
Digital*

**FERREYRA Margarita Estela**  
Apoderada  
Baliarda SA  
30521092501



*firma/  
Digital*

**TASSONE Marcelo Gustavo**  
Co-Director Técnico  
Baliarda S.A.  
30-52109250-1



*firma/  
Digital*

**CHIALE Carlos Alberto**  
CUIL 20120911113



firma/  
Digital

**FERREYRA Margarita Estela**  
Apoderada  
Baliarda SA  
30521092501



BALIARDA S.A.

### Proyecto

Información para el paciente

**RI 15.09.22 15 / 20**

**RIVAROXABAN 15 / 20 mg**

Comprimidos recubiertos



firma/  
Digital

**TASSONE Marcelo Gustavo** a tomar el producto, lea detenidamente esta información.

**Co-Director Técnico**  
**Baliarda S.A.** Si tiene alguna duda CONSULTE A SU MÉDICO.

**30-52109250-** Este medicamento ha sido indicado sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aún si poseen su mismo problema, ya que puede perjudicarlas.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si tiene cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, **INFÓRMELO INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO.**

#### ¿Que contiene RI 15.09.22 15 / 20?

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

#### ¿En qué pacientes está indicado el uso de RI 15.09.22 15 / 20?

RI 15.09.22 15 / 20 está indicado para:

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

#### ¿En qué casos no debo tomar RI 15.09.22 15 / 20?

No debe tomarlo si Usted:

- Sufre **alergia** a rivaroxabán o a cualquiera de los demás componentes del producto (ver "Información adicional").
- Presenta **hemorragia** o sangrado importante (como hemorragia gastrointestinal).
- Padece una enfermedad en el hígado que pueda aumentar el riesgo de sangrado, como cirrosis con insuficiencia hepática moderada o severa.
- Tiene antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV) o ataque isquémico transitorio y se encuentra bajo tratamiento con terapia de antiagregación plaquetaria para un síndrome coronario agudo.
- Presenta una lesión o una enfermedad que pueda aumentar el riesgo de sangrado grave (como úlcera gastrointestinal activa o reciente, neoplasias malignas, traumatismo reciente en el cerebro o en la columna vertebral, intervención quirúrgica reciente en cerebro, columna y ojos, hemorragia reciente en el cerebro, várices esofágicas conocidas o sospechadas, malformaciones arteriovenosas).



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

- Está embarazada.

- Se encuentra amamantando.

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

Sí, Usted debe informarle si:

- Presenta problemas renales.

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

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

- Debe recibir inyecciones.

- Posee una prótesis valvular cardíaca.

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

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

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

**¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?**

Sí, debe informarle.

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

Sí, incluyendo todos aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. En especial infórmele si está bajo tratamiento con ciertos medicamentos como:

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

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

- Dronedarona.

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

- Antibióticos (como rifampicina, eritromicina, claritromicina).

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

- Hierba de San Juan.

**¿Qué dosis debo tomar de RI 15.09.22 15 / 20 y por cuánto tiempo?**

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

Para su información, de acuerdo a la indicación, las dosis orientativas son:



BALIARDA S.A.

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

**¿Si padezco problemas de riñón, es necesario modificar la dosis de RI 15.09.22 15 / 20?**

No, no es necesario modificar la dosis de RI 15.09.22 15/20 si usted padece insuficiencia renal leve. En cambio, si usted padece de insuficiencia renal moderada o severa, es posible que el médico modifique la dosis.

**¿En los pacientes ancianos, es necesario modificar la dosis de RI 15.09.22 15 / 20?**

No, no es necesario modificar la dosis de RI 15.09.22 15/20.

**¿Cómo debo tomar RI 15.09.22 15 / 20?**

Los comprimidos de RI 15.09.22 15/20 se deben ingerir junto con las comidas.

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

**¿Qué debo hacer si necesito interrumpir el tratamiento de RI 15.09.22 15 / 20?**

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

**¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis de RI 15.09.22 15 / 20?**

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

**¿Qué debo hacer si tomo una dosis de RI 15.09.22 15 / 20 mayor a la indicada por mi médico?**

Si toma más de la cantidad indicada de RI 15.09.22 15 / 20, consulte inmediatamente a su médico.

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

**¿Cuáles son los efectos indeseables que puede ocasionarme el tratamiento con RI 15.09.22 15 / 20?**

Como todos los medicamentos, RI 15.09.22 15/20 puede causar efectos indeseables en algunos pacientes.

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

Otros efectos indeseables que se han observado incluyen: anemia, mareos, cefalea, hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival), hemorragia en las encías, dolor abdominal, dolor gastrointestinal, dispepsia (náuseas, pesadez, dolor de estómago, ardor o flatulencia luego de las comidas), náuseas, constipación, diarrea, vómitos, presión arterial baja, hematomas, tos con sangre, prurito o picor, rash, hemorragia cutánea o subcutánea, dolor en las extremidades, hemorragia del tracto urogenital (incluyendo





BALIARDA S.A.

sangre en la orina y menstruación excesivamente abundante o duradera), insuficiencia renal, fiebre, edema, cansancio generalizado.

Si usted presenta cualquier otro efecto adverso no mencionado aquí, consulte a su médico.

**¿Puedo conducir, operar maquinarias peligrosas o conducir automóviles durante el inicio del tratamiento con RI 15.09.22 15 / 20?**

RI 15.09.22 15/20 puede causar mareos y síncope. Evite realizar estas actividades hasta que usted conozca cómo le afecta rivaroxabán.

**¿Cómo debo conservar RI 15.09.22 15 / 20?**

Debe conservarse a una temperatura no superior a los 30°C y protegido de la humedad.

No utilice RI 15.09.22 15 / 20 después de su fecha de vencimiento.

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

### INFORMACIÓN ADICIONAL

Cada comprimido recubierto de RI 15.09.22 15 contiene:

Rivaroxabán 15 mg

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

Cada comprimido recubierto de RI 15.09.22 20 contiene:


Rivaroxabán 20 mg

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

### Contenido del envase

Envases con 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Si necesitara mayor información sobre efectos adversos, interacciones con otros medicamentos, contraindicaciones, precauciones o cualquier otro aspecto, podrá consultar el prospecto de RI 15.09.22 15 / 20 en la página web de Baliarda: [www.baliarda.com.ar](http://www.baliarda.com.ar)

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la  la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llámese al número de respuesta 0800-333-1234

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: .../.../...



BALIARDA S.A.

**FERREYRA Margarita Estela** Proyecto de Prospecto  
Apoderada  
Baliarda SA  
30521092501

RI 15.09.22 2,5

**RIVAROXABAN 2,5 mg**

Comprimidos recubiertos

Expendio bajo receta



Industria Argentina  
**TASSONE Marcelo Gustavo**  
Co-Director Técnico  
Baliarda S.A.  
30-52109250-1

Cada comprimido recubierto de RI 15.09.22 2,5 contiene:

Rivaroxabán 2,5 mg

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

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

### INDICACIONES

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

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

#### ACCION FARMACOLÓGICA

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

#### FARMACODINAMIA:

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

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

#### FARMACOCINÉTICA:

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

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



BALIARDA S.A.

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

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

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

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

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

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

**Situaciones clínicas particulares:**

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

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

**Insuficiencia hepática:** estudios clínicos en pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) han mostrado cambios menores en las propiedades farmacocinéticas de rivaroxabán (aumento de 1,2 veces el ABC de rivaroxabán), en comparación con el grupo control.

En pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), el ABC de rivaroxabán aumentó significativamente en 2,3 veces, en comparación con voluntarios sanos. Asimismo, estos pacientes



presentaron una eliminación renal disminuida de rivaroxabán, similar a los pacientes con insuficiencia renal moderada.

No hay datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) (Véase CONTRAINDICACIONES).

*Insuficiencia renal:* se ha observado un aumento en la exposición al rivaroxabán inversamente proporcional a la disminución de la función renal.

En pacientes con insuficiencia renal leve ( $Cl_{cr}$  de 80 a 50 ml/min), moderada ( $Cl_{cr}$  de 49 a 30 ml/min) o severa ( $Cl_{cr}$  de 29 a 15 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (ABC) aumentaron 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos (Véase PRECAUCIONES).

No hay datos disponibles en pacientes con clearance de creatinina <15 ml/min.

### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

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

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

#### *Situaciones posológicas particulares:*

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

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

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

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



BALIARDA S.A.

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

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

*Poblaciones especiales:*

*Pacientes con insuficiencia renal:* en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada no se requiere ajuste de la dosis.

En pacientes con insuficiencia renal severa los datos clínicos son limitados. Por lo tanto, rivaroxabán se debe emplear con precaución en esta población.

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

*Pacientes geriátricos:* no se requiere ajuste de la dosis en esta población etaria.

*Modo de administración:*

El producto puede ser ingerido con o alejado de las comidas.

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

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

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

### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- Hemorragia activa clínicamente significativa (como hemorragia intracraneal o gastrointestinal).
- Enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado clínicamente significativo, incluyendo pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada y severa.
- Pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio que estén bajo tratamiento concomitante con terapia de antiagregación plaquetaria para un síndrome coronario agudo.
- Lesión o enfermedad que se considera un factor de riesgo significativo de sangrado mayor (como úlcera gastrointestinal activa o reciente, neoplasias malignas, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía



cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, várices esofágicas conocidas o sospechadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores).

- Tratamiento concomitante con otro anticoagulante (como heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, derivados de la heparina), anticoagulantes orales, excepto bajo las circunstancias específicas de un cambio de terapia anticoagulante, o en los casos en que la heparina no fraccionada se administre en las dosis necesarias para mantener abierto un catéter arterial o venoso central.

- Embarazo.

- Lactancia.

### ADVERTENCIAS

- 1) La decisión de iniciar o no el tratamiento anticoagulante se debe tomar de forma individualizada, a partir de la evaluación del riesgo trombótico y hemorrágico de cada paciente.
- 2) Debido a que estos fármacos no cuentan, aún, con un antídoto específico que revierta su efecto, se recomienda al personal de salud, realizar un seguimiento clínico continuado de los pacientes, evaluando el cumplimiento terapéutico, teniendo en cuenta las situaciones clínicas en las que sea necesario interrumpir o ajustar el tratamiento anticoagulante (ej.: aparición de sangrados y/o otros efectos adversos, intervenciones quirúrgicas, ajuste de dosis por variación en la función renal, posibles interacciones farmacológicas que pudieran llegar a presentarse, cambio del tipo de anticoagulante, etc.).
- 3) Advertir a sus pacientes acerca de:
  - La importancia de la adherencia a dicho tratamiento, con el fin de evitar posibles complicaciones.
  - Signos y síntomas de alarma y cuando es necesario solicitar la atención de un profesional.
  - La necesidad de que los pacientes siempre informen a otros médicos, enfermeros, dentistas, farmacéuticos, o cualquier personal de la salud que se encuentra bajo tratamiento anticoagulante, a la hora de someterse a cualquier cirugía o a un procedimiento invasivo.
  - Que durante el tratamiento con anticoagulantes, las inyecciones intramusculares pueden causar hematomas, por lo que deben evitarse. Las inyecciones subcutáneas e intravenosas, por otra parte, no conducen a tales complicaciones.
- 4) No prescribir anticoagulantes orales concomitantemente con medicamentos que aumenten el riesgo de producir hemorragias, como agentes antiplaquetarios, heparinas, agentes fibrinolíticos y AINES en uso crónico.
- 5) Se recomienda utilizar con precaución en condiciones que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración debe interrumpirse en caso de presentar hemorragia.
- 6) Se recuerda a los profesionales sanitarios la necesidad de notificar las sospechas de reacciones adversas, en particular por tratarse de fármacos de reciente comercialización.



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

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

Los factores que incrementan el riesgo de sangrado incluyen:

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

Se debe administrar rivaroxabán con especial precaución en pacientes que hayan sufrido un síndrome coronario agudo, que tengan más de 75 años de edad y/o su peso corporal sea menos de 60 kg, y que tomen concomitantemente ácido acetilsalicílico o ácido acetilsalicílico más clopidogrel o ticlopidina, y sólo si el beneficio de prevenir eventos aterotrombóticos supera los riesgos de hemorragia.

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

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

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

## **PRECAUCIONES**

*Cirugía e intervenciones:* si el paciente requiere un procedimiento invasivo o una cirugía, se deberá interrumpir la terapia con rivaroxabán al menos 12 horas antes de la intervención. Si un paciente con SCA se debe someter a cirugía electiva y no se desea el efecto antiplaquetario, se deberá interrumpir la administración de inhibidores de agregación plaquetaria según la información para prescripción de los



BALIARDA S.A.

mismos. Si no es posible posponer el procedimiento, se deberá evaluar el riesgo incrementado de sangrado vs la urgencia de la intervención. Se debe reiniciar el tratamiento con rivaroxabán tan pronto como sea posible luego del procedimiento invasivo o cirugía, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una adecuada hemostasia.

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

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

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

*Población geriátrica:* esta población etaria puede presentar un incremento en el riesgo de sangrado (Véase FARMACOCINETICA).

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

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

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

#### **Interacciones medicamentosas:**

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

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

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





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

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

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

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

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

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

*Anticoagulantes*: luego de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con rivaroxabán (dosis única de 10 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad antifactor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, aPTT). La enoxaparina no afecta las propiedades farmacocinéticas de rivaroxabán.

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

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

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

*Warfarina*: el cambio de warfarina (RIN 2,0 a 3,0) a rivaroxabán (20 mg), o al revés, provoca un aumento aditivo en el tiempo de protrombina/RIN (se observaron valores individuales de RIN de hasta 12), en los



BALIARDA S.A.

efectos sobre el aPTT, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena. No se observó interacción farmacocinética entre la warfarina y el rivaroxabán.

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

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

#### **REACCIONES ADVERSAS**

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

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

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

*Sangre y sistema linfático:* anemia.

*Neurológicos:* mareos, cefalea.

*Oculares:* hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival).

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

*Vasculares:* hipotensión, hematoma.

*Respiratorios:* epistaxis, hemoptisis.

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

*Musculo-esqueléticos:* dolor en las extremidades.

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



BALIARDA S.A.

*Otros:* fiebre, edema periférico, cansancio generalizado (incluyendo fatiga y astenia), hemorragia luego de procedimientos quirúrgicos (incluyendo anemia post-operatoria y hemorragia de la herida), contusión, secreción de la herida.

*Laboratorio:* aumento de transaminasas en sangre.

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

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

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

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

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

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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

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

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

### **Manejo de hemorragias**

Si se presentara una complicación hemorrágica en un paciente bajo tratamiento con rivaroxabán, la próxima administración se debe retrasar o el tratamiento se debe suspender, según sea necesario. Rivaroxabán tiene una vida media de aproximadamente 5-13 hs. El manejo se debe individualizar en función de la gravedad y localización de la hemorragia. Se puede realizar un tratamiento sintomático adecuado según sea necesario, como compresión mecánica para la epistaxis grave, hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de



BALIARDA S.A.

la hemorragia, reemplazo de líquidos y soporte hemodinámico, hemoderivados (concentrado de eritrocitos o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o coagulopatía asociada) o plaquetas.

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

Se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K no afecten la actividad anticoagulante de rivaroxabán.

Se dispone de experiencia clínica limitada con el uso de ácido tranexámico en personas bajo tratamiento con rivaroxabán. No hay experiencia clínica disponible sobre el uso de ácido aminocaproico, aprotinina y desmopresina en personas tratadas con rivaroxabán.

#### **PRESENTACIÓN**

Envases conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

*Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.*

Conservación: Mantener a temperatura no superior a 30° C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Última revisión: ... / .../...



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



BALIARDA S.A.

Proyecto de Prospecto

**RI 15.09.22 10**

**RIVAROXABAN 10 mg**

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Expendio bajo receta

### **FORMULA**

Cada comprimido recubierto de RI 15.09.22 10 contiene:

Rivaroxabán 10 mg

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

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

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

### **INDICACIONES**

Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a una intervención quirúrgica de reemplazo de rodilla o de cadera.

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

#### **ACCION FARMACOLÓGICA**

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

#### **FARMACODINAMIA:**

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

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

#### **FARMACOCINÉTICA:**

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

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



BALIARDA S.A.

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

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

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

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

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

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

#### ***Situaciones clínicas particulares:***

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

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

*Insuficiencia hepática:* estudios clínicos en pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática leve (Child Pugh A), han mostrado cambios menores en las propiedades farmacocinéticas de rivaroxabán (aumento de 1,2 veces el ABC de rivaroxabán), en comparación con el grupo control.



BALIARDA S.A.

En pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), el ABC de rivaroxabán aumentó significativamente en 2,3 veces, en comparación con voluntarios sanos. Asimismo, estos pacientes presentaron una eliminación renal disminuida de rivaroxabán, similar a los pacientes con insuficiencia renal moderada.

No hay datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) (Véase CONTRAINDICACIONES).

*Insuficiencia renal:* se ha observado un aumento en la exposición al rivaroxabán inversamente proporcional a la disminución de la función renal.

En pacientes con insuficiencia renal leve ( $Cl_{cr}$  de 80 a 50 ml/min), moderada ( $Cl_{cr}$  de 49 a 30 ml/min) o severa ( $Cl_{cr}$  de 29 a 15 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (ABC) aumentaron 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos (Véase PRECAUCIONES).

No hay datos disponibles de pacientes con clearance de creatinina  $<15$  ml/min.

#### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

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

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

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

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

*Situaciones posológicas particulares:*

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

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

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

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



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

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

*Poblaciones especiales:*

*Pacientes con insuficiencia renal:* en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada no se requiere ajuste de la dosis.

En pacientes con insuficiencia renal severa los datos clínicos son limitados. Por lo tanto, rivaroxabán se debe emplear con precaución en esta población.

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

*Pacientes geriátricos:* no se requiere ajuste de la dosis en esta población etaria.

*Modo de administración:*

El producto se debe tomar una vez al día y puede ser ingerido con o alejado de las comidas.

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

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

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

**CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- Hemorragia activa clínicamente significativa (como hemorragia intracraneal o gastrointestinal).
- Enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado clínicamente significativo, incluyendo pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada y severa.
- Lesión o enfermedad que se considera un factor de riesgo significativo de sangrado mayor (como úlcera gastrointestinal activa o reciente, neoplasias malignas, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, várices esofágicas conocidas o





BALIARDA S.A.

sospechadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores).

- Tratamiento concomitante con otro anticoagulante (como heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, derivados de la heparina), anticoagulantes orales, excepto bajo las circunstancias específicas de un cambio de terapia anticoagulante, o en los casos en que la heparina no fraccionada se prescriba en las dosis necesarias para mantener abierto un catéter arterial o venoso central.

- Embarazo.

- Lactancia.

### ADVERTENCIAS

- 1) La decisión de iniciar o no el tratamiento anticoagulante se debe tomar de forma individualizada, a partir de la evaluación del riesgo trombótico y hemorrágico de cada paciente.
- 2) Debido a que estos fármacos no cuentan, aún, con un antídoto específico que revierta su efecto, se recomienda al personal de salud, realizar un seguimiento clínico continuado de los pacientes, evaluando el cumplimiento terapéutico, teniendo en cuenta las situaciones clínicas en las que sea necesario interrumpir o ajustar el tratamiento anticoagulante (ej.: aparición de sangrados y/o otros efectos adversos, intervenciones quirúrgicas, ajuste de dosis por variación en la función renal, posibles interacciones farmacológicas que pudieran llegar a presentarse, cambio del tipo de anticoagulante, etc.).
- 3) Advertir a sus pacientes acerca de:
  - La importancia de la adherencia a dicho tratamiento, con el fin de evitar posibles complicaciones.
  - Signos y síntomas de alarma y cuando es necesario solicitar la atención de un profesional.
  - La necesidad de que los pacientes siempre informen a otros médicos, enfermeros, dentistas, farmacéuticos, o cualquier personal de la salud que se encuentra bajo tratamiento anticoagulante, a la hora de someterse a cualquier cirugía o a un procedimiento invasivo.
  - Que durante el tratamiento con anticoagulantes, las inyecciones intramusculares pueden causar hematomas, por lo que deben evitarse. Las inyecciones subcutáneas e intravenosas, por otra parte, no conducen a tales complicaciones.
- 4) No prescribir anticoagulantes orales concomitantemente con medicamentos que aumenten el riesgo de producir hemorragias, como agentes antiplaquetarios, heparinas, agentes fibrinolíticos y AINES en uso crónico.
- 5) Se recomienda utilizar con precaución en condiciones que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración debe interrumpirse en caso de presentar hemorragia.
- 6) Se recuerda a los profesionales sanitarios la necesidad de notificar las sospechas de reacciones adversas, en particular por tratarse de fármacos de reciente comercialización.

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

Los factores que incrementan el riesgo de sangrado incluyen:



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

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

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

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

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

### **PRECAUCIONES**

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

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



BALIARDA S.A.

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

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

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

*Población geriátrica:* esta población etaria puede presentar un incremento en el riesgo de sangrado (Véase FARMACOCINETICA).

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

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

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

#### **Interacciones medicamentosas:**

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

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

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

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



BALIARDA S.A.

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

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

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

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

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

*Anticoagulantes*: luego de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con rivaroxabán (dosis única de 10 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad antifactor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, aPTT). La enoxaparina no afecta las propiedades farmacocinéticas de rivaroxabán.

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

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

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

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

No se observó interacción farmacocinética entre la warfarina y el rivaroxabán.

*Inductores del CYP3A4*: la administración concomitante de rivaroxabán con rifampicina, un potente inductor de CYP3A4 (y de glicoproteína P), produjo una disminución de aproximadamente el 50% en el ABC medio de rivaroxabán. El uso concomitante de rivaroxabán con otros inductores potentes del CYP3A4 (como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) también puede causar una disminución de la



concentración plasmática de rivaroxabán. Por lo tanto, la administración concomitante de rivaroxabán con inductores del CYP3A4 se debería evitar, a menos que el paciente sea monitoreado cuidadosamente en busca de signos y síntomas de trombosis.

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

### **REACCIONES ADVERSAS**

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

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

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

*Sangre y sistema linfático:* anemia.

*Neurológicos:* mareos, cefalea.

*Oculares:* hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival).

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

*Vasculares:* hipotensión, hematoma.

*Respiratorios:* epistaxis, hemoptisis.

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

*Musculo-esqueléticos:* dolor en las extremidades.

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

*Otros:* fiebre, edema periférico, cansancio generalizado (incluyendo fatiga y astenia), hemorragia luego de procedimientos quirúrgicos (incluyendo anemia post-operatoria y hemorragia de la herida), contusión, secreción de la herida.

*Laboratorio:* aumento de transaminasas en sangre.

Otras reacciones adversas observadas, con menor frecuencia, fueron: trombocitemia (incluyendo recuento elevado de plaquetas), reacción alérgica, dermatitis alérgica, hemorragia cerebral e intracraneal, síncope,



taquicardia, sequedad bucal, función hepática anormal, urticaria, hemartrosis, sensación de malestar, y valores aumentados en sangre de bilirrubina, fosfatasa alcalina, LDH, lipasa, amilasa y GGT.

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

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

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

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

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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

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

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

### **Manejo de hemorragias**

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

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



BALIARDA S.A.

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

### PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 15 y 30 comprimidos recubiertos.

*Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.*

Conservación: Mantener a temperatura no superior a 30° C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Última revisión: ... / .../...



**firma/**  
*Digital*

**FERREYRA Margarita Estela**  
Apoderada  
Baliarda SA  
30521092501



**firma/**  
*Digital*

**TASSONE Marcelo Gustavo**  
Co-Director Técnico  
Baliarda S.A.  
30-52109250-1



**firma/**  
*Digital*

**CHIALE Carlos Alberto**  
CUIL 20120911113



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo de Envase Primario

RI 15.09.22 2,5  
RIVAROXABAN 2,5 mg



BALIARDA

Lote Nro.:

Vto:



*Firma Digital*

**FERREYRA Margarita Estela**  
Apoderada  
Baliarda SA  
30521092501



*Firma Digital*

**TASSONE Marcelo Gustavo**  
Co-Director Técnico  
Baliarda S.A.  
30-52109250-1



*Firma Digital*

**CHIALE Carlos Alberto**  
CUIL 20120911113





BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo de Envase Primario

RI 15.09.22 10

RIVAROXABAN 10 mg



BALIARDA

Lote Nro.:

Vto:



*firma  
Digital*

**FERREYRA Margarita Estela**  
Apoderada  
Baliarda SA  
30521092501



*firma  
Digital*

**TASSONE Marcelo Gustavo**  
Co-Director Técnico  
Baliarda S.A.  
30-52109250-1



*firma  
Digital*

**CHIALE Carlos Alberto**  
CUIL 20120911113



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo de Envase Primario

RI 15.09.22 20

RIVAROXABAN 20 mg



BALIARDA

Lote Nro.:

Vto:



*firma Digital*

**FERREYRA Margarita Estela**  
Apoderada  
Baliarda SA  
30521092501



*firma Digital*

**TASSONE Marcelo Gustavo**  
Co-Director Técnico  
Baliarda S.A.  
30-52109250-1



*firma Digital*

**CHIALE Carlos Alberto**  
CUIL 20120911113



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo de Envase Secundario

**RI 15.09.22 2,5**

**RIVAROXABAN**

Comprimidos recubiertos

Expendio bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 15 comprimidos recubiertos

**FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto de RI 15.09.22 2,5 contiene:

Rivaroxabán 2,5 mg

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

**POSOLOGÍA**

Según prospecto interno.

*Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.*

*Conservación:* Mantener a temperatura menor a 30°C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.:

Lote Nro.:

Vto:

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A. Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

*Igual rótulo para el envase con 30 y 60 comprimidos recubiertos.*



*firma Digital*

**FERREYRA Margarita Estela**  
Apoderada  
Baliarda SA  
30521092501



*firma Digital*  
**TASSONE Marcelo Gustavo**  
Co-Director Técnico  
Baliarda S.A.  
30-52109250-1

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo de Envase Secundario

**RI 15.09.22 10**

**RIVAROXABAN**

Comprimidos recubiertos

Expendio bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 15 comprimidos recubiertos

**FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto de RI 15.09.22 10 contiene:

Rivaroxabán 10 mg

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

**POSOLOGÍA**

Según prospecto interno.

*Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.*

*Conservación:* Mantener a temperatura menor a 30°C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.:

Lote Nro.:

Vto:

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A. Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

*Igual rótulo para el envase con 30 comprimidos recubiertos.*



**FERREYRA Margarita Estela**  
Apoderada  
Baliarda SA  
30521092501



**TASSONE Marcelo Gustavo**  
Co-Director Técnico  
Baliarda S.A.  
30-52109250-1

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo de Envase Secundario

**RI 15.09.22 15**

**RIVAROXABAN**

Comprimidos recubiertos

Expendio bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 15 comprimidos recubiertos

**FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto de RI 15.09.22 15 contiene:

Rivaroxabán 15 mg

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

**POSOLOGÍA**

Según prospecto interno.

*Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.*

*Conservación:* Mantener a temperatura menor a 30°C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.:

Lote Nro.:

Vto:

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A. Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

*Igual rótulo para el envase con 30 y 60 comprimidos recubiertos.*

**FERREYRA Margarita Estela**  
Apoderada  
Baliarda SA  
30521092501

**TASSONE Marcelo Gustavo**  
Co-Director Técnico  
Baliarda S.A.  
30-52109250-1

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo de Envase Secundario

**RI 15.09.22 20**

**RIVAROXABAN**

Comprimidos recubiertos

Expendio bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 15 comprimidos recubiertos

**FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto de RI 15.09.22 20 contiene:

Rivaroxabán 20 mg

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

**POSOLOGÍA**

Según prospecto interno.

*Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.*

*Conservación:* Mantener a temperatura menor a 30°C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.:

Lote Nro.:

Vto:

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A. Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

*Igual rótulo para el envase con 30 y 60 comprimidos recubiertos.*

**FERREYRA Margarita Estela**  
Apoderada  
Baliarda SA  
30521092501

**TASSONE Marcelo Gustavo**  
Co-Director Técnico  
Baliarda S.A.  
30-52109250-1

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo de Envase Primario

RI 15.09.22 15

RIVAROXABAN 15 mg



BALIARDA

Lote Nro.:

Vto:



*firma/*  
*Digital*

**FERREYRA Margarita Estela**  
Apoderada  
Baliarda SA  
30521092501



*firma/*  
*Digital*

**TASSONE Marcelo Gustavo**  
Co-Director Técnico  
Baliarda S.A.  
30-52109250-1



*firma/*  
*Digital*

**CHIALE Carlos Alberto**  
CUIL 20120911113



Firma Digital

**FERREYRA Margarita Estela**

Apoderada  
Baliarda SA  
30521092501



**BALIARDA S.A.**

Proyecto de Prospecto

**RI 15.09.22 15 / 20**

**RIVAROXABÁN 15 mg / 20 mg**

Comprimidos recubiertos

Expendio bajo receta

Industria Argentina

**FORMULA**

**TASSONE Marcelo Gustavo**

Co-Director Técnico

Baliarda SA  
30-52109250-1

Cada comprimido recubierto de RI 15.09.22 15 contiene:

Rivaroxabán 15 mg

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

Cada comprimido recubierto de RI 15.09.22 20 contiene:

Rivaroxabán 20 mg

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

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

### INDICACIONES

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

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

#### ACCION FARMACOLÓGICA

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

#### FARMACODINAMIA:





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

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

#### FARMACOCINÉTICA:

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

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

La farmacocinética de rivaroxabán es aproximadamente lineal hasta dosis de 15 mg una vez al día. Se demostró una proporcionalidad en la dosis, cuando se administraron dosis de 15 mg y 20 mg de rivaroxabán junto con las comidas. A dosis más altas, el rivaroxabán muestra una absorción limitada por la disolución: ante el aumento de dosis, la biodisponibilidad y la tasa de absorción se encuentran disminuidas. Esto es más pronunciado en ayunas que con alimento. Rivaroxabán presenta una variabilidad inter-individual de 30-40%. La absorción del rivaroxabán depende del sitio de liberación del medicamento en el tracto gastrointestinal. Se han reportado disminuciones del 29% y 56% en el ABC y la  $C_{máx}$ , respectivamente, de rivaroxabán (comprimido) en comparación con la liberación de rivaroxabán (granulado) en el intestino delgado proximal. La exposición disminuye aún más si se libera el medicamento en la porción distal del intestino delgado o en el colon ascendente. Por lo tanto, se debe evitar la administración de rivaroxabán distal al estómago ya que puede disminuir la absorción y la exposición al medicamento.

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

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

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

La forma inalterada de rivaroxabán es el compuesto más importante en el plasma humano. Presenta una depuración sistémica de aproximadamente 10 l/h. Luego de la administración intravenosa de una dosis de 1 mg de rivaroxabán, la vida media de eliminación es de alrededor de 4,5 horas. Luego de la administración



oral, la eliminación de rivaroxabán del plasma ocurre con vidas medias terminales de 5 a 9 horas en individuos jóvenes, y con vida medias terminales de 11 a 13 horas en ancianos.

**Situaciones clínicas particulares:**

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

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

*Insuficiencia hepática:* estudios clínicos en pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) han mostrado cambios menores en las propiedades farmacocinéticas de rivaroxabán (aumento de 1,2 veces el ABC de rivaroxabán), en comparación con el grupo control.

En pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), el ABC de rivaroxabán aumentó significativamente en 2,3 veces, en comparación con voluntarios sanos. Asimismo, estos pacientes presentaron una eliminación renal disminuida de rivaroxabán, similar a los pacientes con insuficiencia renal moderada.

No hay datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) (Véase CONTRAINDICACIONES).

*Insuficiencia renal:* se observó un aumento en la exposición al rivaroxabán inversamente proporcional a la disminución de la función renal.

En pacientes con insuficiencia renal leve ( $Cl_{cr}$  de 80 a 50 ml/min), moderada ( $Cl_{cr}$  de 49 a 30 ml/min) o severa ( $Cl_{cr}$  de 29 a 15 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (ABC) aumentaron 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos (Véase PRECAUCIONES).

No hay datos disponibles de pacientes con clearance de creatinina <15 ml/min.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

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

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

Dosis máxima: 20 mg/día.

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

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

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

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

**Situaciones posológicas particulares:**



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

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

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

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

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

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

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

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

*Poblaciones especiales:*

*Pacientes con insuficiencia renal:*

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



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

- Tratamiento y prevención de la recurrencia de la TVP y/o EP: en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada no se requiere ajuste de la dosis. Se debe considerar una reducción en la dosis de rivaroxabán de 20 mg/día a 15 mg/día si el riesgo de sangrado en el paciente supera el riesgo de recurrencia de TVP y EP. Los datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal severa son limitados. Por lo tanto, rivaroxabán se debe emplear con precaución en esta población.

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

*Pacientes geriátricos:* no se requiere ajuste de la dosis en esta población etaria.

#### *Modo de administración*

Los comprimidos se deben ingerir junto con las comidas.

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

El comprimido triturado de rivaroxabán se puede administrar también por sonda nasogástrica. Se debe administrar en un volumen pequeño de agua por la sonda nasogástrica, irrigándola posteriormente con agua para su vaciado en el estómago. La administración de los comprimidos triturados de rivaroxabán de 15 mg y 20 mg debe ir inmediatamente seguida de alimentación entérica.

#### *Omisión de dosis:*

Se aconseja seguir el siguiente esquema:

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

#### **CONTRAINDICACIONES**



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

#### ADVERTENCIAS

- 1) La decisión de iniciar o no el tratamiento anticoagulante se debe tomar de forma individualizada, a partir de la evaluación del riesgo trombótico y hemorrágico de cada paciente.
- 2) Debido a que estos fármacos no cuentan, aún, con un antídoto específico que revierta su efecto, se recomienda al personal de salud, realizar un seguimiento clínico continuado de los pacientes, evaluando el cumplimiento terapéutico, teniendo en cuenta las situaciones clínicas en las que sea necesario interrumpir o ajustar el tratamiento anticoagulante (ej.: aparición de sangrados y/o otros efectos adversos, intervenciones quirúrgicas, ajuste de dosis por variación en la función renal, posibles interacciones farmacológicas que pudieran llegar a presentarse, cambio del tipo de anticoagulante, etc.).
- 3) Advertir a sus pacientes acerca de:
  - La importancia de la adherencia a dicho tratamiento, con el fin de evitar posibles complicaciones.
  - Signos y síntomas de alarma y cuando es necesario solicitar la atención de un profesional.
  - La necesidad de que los pacientes siempre informen a otros médicos, enfermeros, dentistas, farmacéuticos, o cualquier personal de la salud que se encuentra bajo tratamiento anticoagulante, a la hora de someterse a cualquier cirugía o a un procedimiento invasivo.
  - Que durante el tratamiento con anticoagulantes, las inyecciones intramusculares pueden causar hematomas, por lo que deben evitarse. Las inyecciones subcutáneas e intravenosas, por otra parte, no conducen a tales complicaciones.
- 4) No prescribir anticoagulantes orales concomitantemente con medicamentos que aumenten el riesgo de producir hemorragias, como agentes antiplaquetarios, heparinas, agentes fibrinolíticos y AINEs en uso crónico.



5) Se recomienda utilizar con precaución en condiciones que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración debe interrumpirse en caso de presentar hemorragia.

6) Se recuerda a los profesionales sanitarios la necesidad de notificar las sospechas de reacciones adversas, en particular por tratarse de fármacos de reciente comercialización.

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

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

Los factores que incrementan el riesgo de sangrado incluyen:

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

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

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

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

Para la remoción de un catéter epidural, se debe esperar como mínimo 18 horas en pacientes jóvenes y 26 horas en pacientes geriátricos, luego de la última administración de rivaroxabán. Luego de la remoción del catéter epidural, se debe esperar 6 horas, como mínimo, para administrar la siguiente dosis de rivaroxabán. Si



ocurre una punción traumática en el paciente, la administración de la siguiente dosis de rivaroxabán se debe retrasar por 24 horas.

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

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

### **PRECAUCIONES**

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

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

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

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

*Población geriátrica:* esta población etaria puede presentar un incremento en el riesgo de sangrado (Véase FARMACOCINETICA).

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

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



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

**Interacciones medicamentosas:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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





*Anticoagulantes:* luego de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con rivaroxabán (dosis única de 10 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad antifactor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, aPTT). La enoxaparina no afectó las propiedades farmacocinéticas del rivaroxabán.

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

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

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

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

No se observó interacción farmacocinética entre la warfarina y el rivaroxabán.

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

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

## **REACCIONES ADVERSAS**

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

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



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

*Sangre y sistema linfático:* anemia.

*Neurológicos:* mareos, cefalea.

*Oculares:* hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival).

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

*Vasculares:* hipotensión, hematoma.

*Respiratorios:* epistaxis, hemoptisis.

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

*Musculo-esqueléticos:* dolor en las extremidades.

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

*Otros:* fiebre, edema periférico, cansancio generalizado (incluyendo fatiga y astenia), hemorragia luego de procedimientos quirúrgicos (incluyendo anemia post-operatoria y hemorragia de la herida), contusión, secreción de la herida.

*Laboratorio:* aumento de transaminasas en sangre.

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

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

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

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

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

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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



BALIARDA S.A.

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

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

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

### Manejo de hemorragias

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

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

Se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K no afecten la actividad anticoagulante de rivaroxabán.

Se dispone de experiencia clínica limitada con el uso de ácido tranexámico en personas bajo tratamiento con rivaroxabán. No hay experiencia clínica disponible sobre el uso de ácido aminocaproico, aprotinina y desmopresina en personas tratadas con rivaroxabán.

### PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: Mantener a temperatura no superior a 30° C. P

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Última revisión: ... / .../...



Firma  
Digital

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113  
edad.



29 de agosto de 2016

**DISPOSICIÓN N° 9614**

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

**CERTIFICADO N° 58097**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000086-16-9**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
RIVAROXABAN 2,5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	642071
RIVAROXABAN 20 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	642100
RIVAROXABAN 10 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	642084
RIVAROXABAN 15 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	642097

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480

INAME  
Av. Corrientes 2562

INAL  
Estados Unidos 25

Edificio Central  
Av. de Mayo 869



SORRENTINO LLADO Yamila  
Ayelén  
CUIL 27319639956



Buenos Aires, 25 DE AGOSTO DE 2016.

DISPOSICIÓN N° 9614

ANEXO

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

**CERTIFICADO N° 58097**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: BALIARDA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6890

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: RI 15.09.22 2,5

Nombre Genérico (IFA/s): RIVAROXABAN

Concentración: 2,5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

RIVAROXABAN 2,5 mg

**Excipiente (s)**

CELULOSA MICROCRISTALINA 50,2 mg NÚCLEO 1  
LACTOSA MONOHIDRATO 29,3 mg NÚCLEO 1  
LAURIL SULFATO DE SODIO 1 mg NÚCLEO 1  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3 mg NÚCLEO 1  
CROSCARMELOSA SODICA 3 mg NÚCLEO 1  
ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg NÚCLEO 1  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 0,602 mg CUBIERTA 1  
POVIDONA 0,12 mg CUBIERTA 1  
POLIETILENGLICOL 6000 0,301 mg CUBIERTA 1  
PROPILENGLICOL 0,312 mg CUBIERTA 1  
TALCO 0,903 mg CUBIERTA 1  
DIOXIDO DE TITANIO 0,452 mg CUBIERTA 1  
OXIDO FERRICO AMARILLO 0,01 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS  
BLISTER X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (1 BLISTER X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS).

30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (3 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS O 2 BLISTERS X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS).

60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (6 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS O 4 BLISTERS X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS).

Presentaciones: 15, 30, 60

Periodo de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD.

FORMA RECONSTITUIDA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AF01

Acción terapéutica: AGENTES ANTITROMBÓTICOS

Vía/s de administración: ORAL

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

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/11	ALBERTI 1255/65/69	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
BALIARDA SA	5418/11	SAAVEDRA 1242/48/54/60/62	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/11	SANTA CRUZ 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

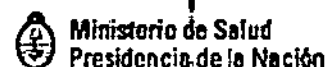
Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA





Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/11	SANTA CRUZ 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: RI 15.09.22 10

Nombre Genérico (IFA/s): RIVAROXABAN

Concentración: 10 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

RIVAROXABAN 10 mg

**Excipiente (s)**

CROSCARMELOSA SODICA 3 mg NÚCLEO 1  
ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg NÚCLEO 1  
CELULOSA MICROCRISTALINA 45,4 mg NÚCLEO 1  
LACTOSA MONOHIDRATO 26,6 mg NÚCLEO 1  
LAURIL SULFATO DE SODIO 1 mg NÚCLEO 1  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3 mg NÚCLEO 1  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 0,602 mg CUBIERTA 1  
POVIDONA 0,12 mg CUBIERTA 1  
POLIETILENGLICOL 6000 0,301 mg CUBIERTA 1  
PROPILENGLICOL 0,312 mg CUBIERTA 1  
TALCO 0,903 mg CUBIERTA 1  
DIOXIDO DE TITANIO 0,452 mg CUBIERTA 1  
OXIDO FERRICO ROJO 0,01 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS  
BLISTER X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (1 BLISTER X

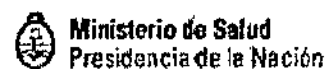
Tel: (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS).

30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (3 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS O 2 BLISTERS X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS).

Presentaciones: 15, 30

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AF01

Acción terapéutica: AGENTES ANTITROMBÓTICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a una intervención quirúrgica de reemplazo de rodilla o de cadera.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/11	ALBERTI 1255/65/69	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
BALIARDA SA	5418/11	SAAVEDRA 1242/48/54/60/62	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



**b) Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/11	SANTA CRUZ 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/11	SANTA CRUZ 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: RI 15.09.22 20

Nombre Genérico (IFA/s): RIVAROXABAN

Concentración: 20 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

RIVAROXABAN 20 mg

**Excipiente (s)**

CELULOSA MICROCRISTALINA 39,1 mg NÚCLEO 1  
LACTOSA MONOHIDRATO 22,9 mg NÚCLEO 1  
LAURIL SULFATO DE SODIO 1 mg NÚCLEO 1  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3 mg NÚCLEO 1  
CROSCARMELOSA SODICA 3 mg NÚCLEO 1  
ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg NÚCLEO 1  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 0,604 mg CUBIERTA 1  
POVIDONA 0,121 mg CUBIERTA 1  
POLIETILENGLICOL 6000 0,302 mg CUBIERTA 1  
PROPILENGLICOL 0,313 mg CUBIERTA 1  
TALCO 0,906 mg CUBIERTA 1  
DIOXIDO DE TITANIO 0,136 mg CUBIERTA 1  
OXIDO FERRICO ROJO 0,317 mg CUBIERTA 1

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS  
BLISTER X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (1 BLISTER X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS)

30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (3 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS O 2 BLISTERS X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS)

60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (6 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS O 4 BLISTERS X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS)

Presentaciones: 15, 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AF01

Acción terapéutica: AGENTES ANTITROMBÓTICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Prevención de accidente cerebrovascular (ACV) y de la embolia sistémica (ES) en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular en quelenes

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

la anticoagulación sea apropiada según sus factores de riesgo (Insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión arterial, edad = 75 años, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio previo). Prevención de TVP y/o EP recurrentes. Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o embolia de pulmón (EP) en pacientes adultos.

**3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S**

**Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:**

**a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/11	ALBERTI 1255/65/69	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
BALIARDA SA	5418/11	SAAVEDRA 1242/48/54/60/62	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

**b) Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/11	SANTA CRUZ 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/11	SANTA CRUZ 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: RI 15.09.22 15

Nombre Genérico (IFA/s): RIVAROXABAN

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

INAME  
 Av. Caseros 2161  
 (C1264AAD), CABA

INAL  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

Edificio Central  
 Av. de Mayo 869  
 (C1084AAD), CABA



Concentración: 15 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

RIVAROXABAN 15 mg

**Excipiente (s)**

CELULOSA MICROCRISTALINA 42,3 mg NÚCLEO 1  
LACTOSA MONOHIDRATO 24,7 mg NÚCLEO 1  
LAURIL SULFATO DE SODIO 1 mg NÚCLEO 1  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3 mg NÚCLEO 1  
CROSCARMELOSA SODICA 3 mg NÚCLEO 1  
ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg NÚCLEO 1  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 0,604 mg CUBIERTA 1  
POVIDONA 0,121 mg CUBIERTA 1  
POLIETILENGLICOL 6000 0,302 mg CUBIERTA 1  
PROPILENGLICOL 0,313 mg CUBIERTA 1  
TALCO 0,906 mg CUBIERTA 1  
DIOXIDO DE TITANIO 0,317 mg CUBIERTA 1  
OXIDO FERRICO ROJO 0,136 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS  
BLISTER X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (1 BLISTER X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS)

30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (3 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS O 2 BLISTERS X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS)

60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (6 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS O 4 BLISTERS X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS)

Presentaciones: 15, 30, 60

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AF01

Acción terapéutica: AGENTES ANTITROMBÓTICOS

Vía/s de administración: ORAL

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

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/11	ALBERTI 1255/65/69	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
BALIARDA SA	5418/11	SAAVEDRA 1242/48/54/60/62	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



**b) Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/11	SANTA CRUZ 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/11	SANTA CRUZ 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000086-16-9



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA