



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

**Disposición**

**Número:** DI-2020-8657-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 19 de Noviembre de 2020

**Referencia:** 1-0047-2000-000335-19-4

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000335-19-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA 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).

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, 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 y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN 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 el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA 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 RIVACRIST y nombre/s genérico/s RIVAROXABAN, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A.

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\_VERSION02.PDF / 0 - 07/10/2020 09:28:31, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF / 0 - 07/10/2020 09:28:31, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 18/12/2019 08:09:27, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION08.PDF / 0 - 14/10/2020 16:24:58, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION09.PDF / 0 - 14/10/2020 16:24:58, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION10.PDF / 0 - 14/10/2020 16:24:58 .

ARTÍCULO 3º.- 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 4º.- 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 5º.- Establécese que la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION04.PDF / 0 - 07/10/2020 09:28:31 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000335-19-4

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2020.11.19 15:21:57 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres  
Administrador Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica



## Información para el Paciente

### RIVACRIST

### RIVAROXABAN

Comprimidos Recubiertos - Venta bajo receta - Industria Argentina

**Lea toda la Información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve esta información, ya que puede tener que volver a leerla
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico
- Este medicamento se ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad, ya que puede perjudicarles.
- Informe a su médico si experimenta cualquier efecto adverso mencionado o no en esta Información para el paciente.

#### 1 – QUÉ ES RIVACRIST / RIVAROXABAN Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Rivaroxaban la sustancia activa rivaroxaban y se usa en adultos para:

- tratar los coágulos de sangre en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda) y en los vasos sanguíneos de los pulmones (embolia pulmonar), y para prevenir que estos coágulos de sangre vuelvan a aparecer en los vasos sanguíneos de las piernas y/o de los pulmones.

Rivaroxaban pertenece a un grupo de medicamentos llamados agentes antitrombóticos. Actúa bloqueando un factor de la coagulación (factor Xa) y, por lo tanto, reduciendo la tendencia de la sangre a formar coágulos.

#### 2 – QUÉ NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR TRATAMIENTO CON RIVACRIST / RIVAROXABAN

##### No tome Rivaroxaban

- si es alérgico a rivaroxaban o a alguno de los demás componentes de este medicamento
- si sangra excesivamente
- si padece una enfermedad o problemas en un órgano del cuerpo que aumente el riesgo de sangrado grave (por ejemplo, úlcera de estómago, lesión o hemorragia en el cerebro o una intervención quirúrgica reciente en el cerebro o en los ojos)
- si está tomando medicamentos para prevenir la formación de coágulos en la sangre (p. ej., warfarina, dabigatran, apixaban o heparina), excepto cuando esté cambiando de tratamiento anticoagulante o mientras se le esté administrando heparina a través de un catéter venoso o arterial, para que éste no se obstruya
- si padece una enfermedad del hígado que aumente el riesgo de sangrado
- si está embarazada o en período de lactancia.

**No tome Rivaroxaban e informe a su médico** si alguna de estas circunstancias se aplica a su caso.

#### 3 – CÓMO SE ADMINISTRA RIVACRIST / RIVAROXABAN

##### Administración Oral

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Debe tomar Rivaroxaban acompañado de alimentos.

Trague los comprimidos, preferiblemente con agua.

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

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

##### Qué dosis tomar

Dra. Eliana Krieger  
Co-Directora Técnica - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina



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

Este envase para el inicio del tratamiento de Rivaroxaban 15 mg y 20 mg es sólo para las primeras 4 semanas de tratamiento.

Una vez finalizado este envase, se seguirá el tratamiento con Rivaroxaban 20 mg una vez al día, tal y como le ha indicado su médico.

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

#### **Cuándo tomar Rivaroxaban**

Tome los comprimidos cada día, hasta que su médico se lo indique.

Trate de tomar los comprimidos a la misma hora cada día para recordar a qué hora debe tomarlos.

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

#### **Si toma más Rivaroxaban del que debe**

Llame inmediatamente a su médico si ha tomado demasiados comprimidos de Rivaroxaban. Tomar demasiado Rivaroxaban aumenta el riesgo de sangrado.

#### **Si olvidó tomar Rivaroxaban**

- Si está tomando un comprimido de 15 mg dos veces al día, y olvidó tomar una dosis, tómela en cuanto se acuerde. No tome más de dos comprimidos de 15 mg en un solo día. Si se olvidó tomar una dosis, puede tomar dos comprimidos de 15 mg a la vez, para obtener un total de dos comprimidos (30 mg) en un día. Al día siguiente deberá seguir tomando un comprimido de 15 mg dos veces al día.

- Si está tomando un comprimido de 20 mg una vez al día, y olvidó tomar una dosis, tómela en cuanto se acuerde. No tome más de un comprimido en un solo día para compensar una dosis olvidada. Tome el siguiente comprimido al día siguiente y, después, siga tomando un comprimido cada día.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Rivaroxaban**

No interrumpa el tratamiento con Rivaroxaban sin consultar primero con su médico, porque Rivaroxaban trata y previene afecciones graves.

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

## **4 – POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Rivaroxaban puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

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

#### **Posibles efectos adversos que pueden ser signos de sangrado**

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

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

Su médico puede decidir mantenerle bajo una observación más estrecha o cambiarle el tratamiento.

#### **Posibles efectos adversos que pueden ser signos de reacción cutánea grave**

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

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

Dra. Eliana Krieger  
Co-Directora Técnica - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina



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

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

- hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta; dificultad para tragar; ronchas y dificultad para respirar; bajada repentina de la presión arterial. Las frecuencias de estos efectos adversos son muy raras (reacciones anafilácticas, que incluyen shock anafiláctico; pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas) y poco frecuentes (angioedema y edema alérgico; pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).

### Lista general de posibles efectos adversos

**Efectos adversos frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- disminución de los glóbulos rojos que puede causar palidez y debilidad o dificultad para respirar
- sangrado del estómago o del intestino, hemorragia urogenital (incluyendo sangre en la orina y sangrado menstrual abundante), hemorragia nasal, sangrado de las encías
- sangrado en el ojo (incluyendo sangrado en la parte blanca del ojo)
- sangrado hacia un tejido o cavidad del organismo (hematoma, cardenales)
- tos con sangre
- sangrado de la piel o debajo la piel
- sangrado después de una operación
- supuración de sangre o líquido de una herida quirúrgica
- hinchazón de las extremidades
- dolor de las extremidades
- alteración de la función de los riñones (puede verse en los análisis realizados por el médico)
- fiebre
- dolor de estómago, indigestión, mareo o sensación de mareo, estreñimiento, diarrea
- presión arterial baja (los síntomas pueden ser sensación de mareo o desvanecimiento al ponerse de pie)
- disminución general de la fuerza y la energía (debilidad, cansancio), dolor de cabeza, mareos,
- sarpullido, picor de la piel
- los análisis de sangre pueden mostrar un aumento de algunas enzimas hepáticas

**Efectos adversos poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- sangrado en el cerebro o en el interior del cráneo
- sangrado en una articulación, que causa dolor e hinchazón.
- trombocitopenia (número bajo de plaquetas, células que ayudan a la coagulación de la sangre)
- reacción alérgica, incluyendo reacción alérgica de la piel
- alteración de la función del hígado (puede verse en los análisis realizados por el médico)
- los análisis de sangre pueden mostrar un aumento de la bilirrubina, de algunas enzimas pancreáticas o hepáticas, o del número de plaquetas
- desvanecimiento
- sensación de malestar
- aumento de la frecuencia cardíaca
- sequedad de boca
- ronchas

**Efectos adversos raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- sangrado en un músculo
- colestasis (disminución del flujo de la bilis), hepatitis, que incluye lesión traumática hepatocelular (inflamación o daño hepático)
- coloración amarillenta de la piel y en los ojos (ictericia)
- hinchazón localizada
- acumulación de sangre (hematoma) en la ingle después de una complicación en una cirugía cardíaca en la que se introduce un catéter en la arteria de la pierna (pseudoaneurisma)

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

- insuficiencia renal después de una hemorragia grave

Dra. Eliana Krieger  
Co-Directora Técnica - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina



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

#### 5 – CÓMO CONSERVAR RIVACRIST / RIVAROXABAN

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C en su envase original

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

No requiere condiciones especiales de conservación.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÉDICA.**

#### 6 – CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

**Rivacrist 10 mg:** Envases conteniendo 7, 15, 30, 60 y 90 (UH) comprimidos recubiertos

**Rivacrist 15 mg:** Envases conteniendo 7, 15, 30, 60 y 90 (UH) comprimidos recubiertos

**Rivacrist 20 mg:** Envases conteniendo 7, 15, 30, 60 y 90 (UH) comprimidos recubiertos

#### 7 – QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS O INGESTA ACCIDENTAL

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital A. Posadas – Provincia de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4654-6648 / 4658- 7777
- Hospital de Niños Pedro Elizalde – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4300-2115
- Hospital de Niños Sor María Ludovica – La Plata – Teléfono: (0221) 451-5555
- Sanatorio de Niños – Rosario – Teléfono: (0341)-448-0202
- Oportativamente otros Centros de Intoxicaciones.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO**

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Elaborado y acondicionado en: Abbott Laboratories Argentina S.A. - Ing. Butty 240, Piso 12°, Ciudad de Buenos Aires - Planta Industrial: Avda. Valentín Vergara 7989, Ingeniero Allan, Partido de Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires - Directora Técnica: Mónica E. Yoshida- Farmacéutica

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: [http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/fvg\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html)

Para información adicional y reporte de evento adverso con el producto comunicarse al Departamento Médico: 011-6090-3100.

*Fecha de última revisión:*

*Aprobado por disposición:*



ANMAT - Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ingeniero Butty 240, Piso 12° - CABA

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989

B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Comunicación  
Moderada  
Argentina

[abbott.argentina.regulatorio@abbott.com](mailto:abbott.argentina.regulatorio@abbott.com)

Tel.: 54 11 42294245

Página 4 de 4 Tel.: 54 11 4229 4366





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

**Informe firma conjunta**

**Número:** IF-2020-66087653-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 1 de Octubre de 2020

**Referencia:** EX-2020-09263378- -APN-DERM#ANMAT

---

INFORME DE PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO

Expte.: EX - 2020-09263378

Ref.: Autorización Plan de Gestión de Riesgo

Producto: RIVACRIST

Lab.: Abbott Laboratories Argentina, S.A.

Cítese a Abbott Laboratories Argentina, S.A. a fin de comunicarle que se adjunta el informe de aceptación del PGR de RIVACRIST/RIVAROXABAN.

Así mismo deberán de presentar los informes de avance, las modificaciones y/o actualizaciones ante esta Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos

Cumplido, pase a guarda temporal.

DIRECCION DE EVALUACION Y REGISTRO DE MEDICAMENTOS – A.N.M.A.T.

Buenos Aires, 29 de septiembre de 2020



## INFORME DE PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO

Se considera aceptable el Plan de Gestión de Riesgo de RIVACRIST presentado por expediente EX2020-09263378 de orden 30 fs.:1-7 con los datos que se detallan a continuación:

Nombre comercial: RIVACRIST

Ingrediente farmacéutico activo: RIVAROXABAN.

Titular de Autorización del Registro y Comercialización: Abbott Laboratories Argentina, S.A.

N° Certificado:

Registro bajo Condiciones Especiales: No

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos

Concentración: 10, 15 Y 20 mg

Indicación propuesta: Según expediente 1-47-2000-335-19-4

Origen del producto: Sintético o semisintético.

País de Origen: Argentina.

Vía de administración: Vía oral.

Condición de expendio: Venta bajo receta.

Cuestiones de seguridad

Riesgos importantes identificados

Hemorragia

Riesgos potenciales importantes

Toxicidad Embrio-Fetal

Información faltante

Pacientes con deterioro renal severo (ClCr < 30ml/min)

Tratamiento procoagulante por hemorragia excesiva.

Pacientes que estén recibiendo tratamiento sistémico con inhibidores de Cyp3A4 e inhibidores Pgp que no sean antimicóticos azólicos (Por ejemplo ketoconazol) e inhibidores de HIV proteasa (por ejemplo ritonavir)

Mujeres embarazadas o en período de lactancia.

Pacientes con Fibrilación Auricular y válvula protésica cardíaca

Uso a largo plazo en terapias combinadas con trombosis venosa profunda, Tromboembolismo pulmonar, Prevención de infarto en Fibrilación auricular y Síndrome Coronario Agudo en la vida real

Pacientes con enfermedad hepática severa (Child Pugh C)

Pacientes menores de 18 años

Contenido del Plan de Gestión de Riesgo

#### 1) Actividades de Farmacovigilancia

##### a) Farmacovigilancia de Rutina

Las actividades de FV de rutina se describen en los Procedimientos Operativos Estandarizados (POEs) de Abbott basados en los requerimientos de la regulación nacional vigente y las buenas prácticas de FV, que consisten principalmente en:

- Recepción, validación y recolección de las notificaciones espontáneas relacionadas a Rivaroxaban por alguna de las siguientes vías: telefónica, a través de los APM, correo electrónico, médico prescriptor, etc.
- Evaluación de las notificaciones espontáneas: Se evalúan y registran en la base de datos de Abbott, las notificaciones de las sospechas de reacciones adversas como cualquier otra notificación de reclamo de la especialidad medicinal (error de medicación y falta de eficacia).
- Reporte de las notificaciones a la autoridad regulatoria: Se reportarán a la autoridad regulatoria nacional las notificaciones de las sospechas de reacciones adversas a través de la página de la ANMAT, en los plazos establecidos en la legislación vigente, incluyéndose luego en los IPAS del producto.
- Seguimiento de las notificaciones espontáneas: Se tratará de conseguir por parte del notificador, la evolución de cada evento adverso notificado.
- Capacitación del personal de LIA, según sus funciones y responsabilidades, en la importancia de la detección oportuna, registro y notificación inmediata de todo evento adverso relacionado con todas nuestras especialidades medicinales, particularmente las que fueran aprobadas bajo plan de gestión de riesgos.
- Reportes de casos de la literatura: búsqueda y reporte a la entidad regulatoria
- Monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del producto mediante la recopilación, registro y evaluación de todas las sospechas de reacciones adversas y otros temas de seguridad que surjan a nivel local y según las actualizaciones del CCDD del producto.

- Generación y presentación a la ANMAT de Informes Periódicos de Actualización de Seguridad con periodicidad acorde a la fecha de lanzamiento del producto, incorporando la evaluación continua de la relación beneficio riesgo.

b) Farmacovigilancia Adicional

2) Actividades de Minimización de Riesgo

a) Rutina: Prospecto e Información para el paciente

b) Adicionales:

COMENTARIO: Se deberán presentar los informes de avance, las modificaciones y/o actualizaciones ante esta Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos

DIRECCION DE EVALUACION Y REGISTRO DE MEDICAMENTOS – INAME

Buenos Aires, 29 de septiembre de 2020

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.09.29 22:17:53 -03:00

Maria Carolina Gollan  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.09.30 12:46:27 -03:00

Rosario Vicente  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Nelida Agustina Bisio  
Analista técnico  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica



KRIEGER Eliana Vanesa  
CUIL 27260692572



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



**Proyecto de prospecto**

**RIVACRIST**

**RIVAROXABAN**

Comprimidos Recubiertos - Venta bajo receta - Industria Argentina

**COMPOSICIÓN**

**Comprimido Recubierto 10 mg contiene:**

Rivaroxaban 10,0 mg; Celulosa Microcristalina 40,0 mg; Lactosa Monohidrato 27,9 mg; Croscarmelosa Sódica 3,0 mg; Hipromelosa 3,0 mg; Lauril Sulfato de Sodio 0,5 mg; Estearato de Magnesio 0,6 mg.; Hipromelosa 1,50 mg, Polietilenglicol 0,50 mg; Dióxido de Titanio 0,485 mg; Óxido de Hierro Rojo 0,015 mg

**Comprimido Recubierto 15 mg contiene:**

Rivaroxaban 15,0 mg; Celulosa Microcristalina 60,0 mg; Lactosa Monohidrato 41,85 mg; Croscarmelosa Sódica 4,5 mg; Hipromelosa 4,5 mg; Lauril Sulfato de Sodio 0,75 mg; Estearato de Magnesio 0,9 mg; Hipromelosa 2,25 mg, Polietilenglicol 0,75 mg; Dióxido de Titanio 0,525 mg; Óxido de Hierro Rojo 0,225 mg

**Comprimido Recubierto 20 mg contiene:**

Rivaroxaban 20,0 mg; Celulosa Microcristalina 80,0 mg; Lactosa Monohidrato 55,8 mg ; Croscarmelosa Sódica 6,0 mg; Hipromelosa 6,0 mg; Lauril Sulfato de Sodio 1,0 mg; Estearato de Magnesio 1,2 mg; Hipromelosa 3,00 mg, Polietilenglicol 1,00 mg; Dióxido de Titanio 0,300 mg; Óxido de Hierro Rojo 0,700 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos, inhibidores directos del factor Xa, código ATC: B01AF01

**INDICACIONES:**

Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo, tales como insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, 75 años o más, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular previo o accidente isquémico transitorio.

Prevención de tromboembolismo venoso (VTE) en pacientes adultos que se sometan a una cirugía electiva de reemplazo de rodilla o cadera.

Tratamiento de trombosis venosa profunda (DVT) y embolia pulmonar (PE), y prevención de DVT y PE recurrente en adultos.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES:**

*Mecanismo de acción*

Rivaroxaban 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 la coagulación de la sangre, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos. Rivaroxaban no inhibe la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos sobre las plaquetas.

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA:**

*Efectos farmacodinámicos*

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

Dra. Eliana Krieger  
Co-Directora Técnica - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

[abbott.argentina.regulatorio@abbott.com](mailto:abbott.argentina.regulatorio@abbott.com)

Tel.: 54 11 42294245

Página 1 de 26 Tel.: 54 11 4229 4366





En los pacientes sometidos a una intervención de cirugía ortopédica mayor, los percentiles 5/95 del PT (Neoplastin), de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido (es decir, en el momento del efecto máximo), variaron entre 13 y 25 seg. (valores basales antes de la intervención 12 a 15 seg.)

En un estudio de farmacología clínica en la reversión de la acción farmacodinámica de Rivaroxaban en adultos sanos (n = 22), se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 UI/kg) de dos tipos diferentes de PCC, un PCC de 3 factores (factores II, IX y X) y un PCC de 4 factores (factores II, VII, IX y X). El PCC de 3 factores redujo los valores medios del PT (Neoplastina) en aproximadamente 1,0 segundos a los 30 minutos, en comparación con reducciones de, aproximadamente, 3,5 segundos observadas con el PCC de 4 factores. En cambio, el PCC de 3 factores tuvo un efecto global mayor y más rápido en la reversión de los cambios en la generación de trombina endógena que el PCC de 4 factores.

El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) y el HepTest también están prolongados de forma dosis-dependiente; sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico de Rivaroxaban. No es necesario monitorizar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento con Rivaroxaban en la práctica clínica. Sin embargo, si está indicado clínicamente, se pueden medir los niveles de Rivaroxaban mediante ensayos cuantitativos calibrados para la actividad anti-factor Xa.

En pacientes que recibieron Rivaroxaban para el tratamiento de la DVT y PE, y para la prevención de sus recurrencias, los percentiles 5/95 del PT (Neoplastin) de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido (es decir, en el momento del efecto máximo) variaron de 17 a 32 seg. en el caso de Rivaroxaban 15 mg dos veces al día, y de 15 a 30 seg. en el caso de Rivaroxaban 20 mg una vez al día. En el momento de la concentración mínima (8 - 16 h después de la toma del comprimido) los percentiles 5/95 para la dosis de 15 mg dos veces al día variaron de 14 a 24 seg. y para la dosis de 20 mg una vez al día (18 - 30 h después de la toma del comprimido) variaron de 13 a 20 seg.

En pacientes con fibrilación auricular no valvular que recibieron Rivaroxaban para la prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica, los percentiles 5/95 del PT (Neoplastin) de 1 a 4 h después de la toma del comprimido (en el momento del efecto máximo) variaron de 14 a 40 seg. en los pacientes tratados con 20 mg una vez al día, y de 10 a 50 seg. en los pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con 15 mg una vez al día. En el momento de la concentración valle (16 - 36 h de la toma del comprimido) los percentiles 5/95 para los pacientes tratados con la dosis de 20 mg una vez al día variaron de 12 a 26 seg. y para los pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con la dosis de 15 mg una vez al día variaron de 12 a 26 seg.

En un estudio de farmacología clínica en la reversión de la acción farmacodinámica de Rivaroxaban en adultos sanos (n=22), se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 UI/kg) de dos tipos diferentes de PCC, un PCC de 3 factores (factores II, IX y X) y un PCC de 4 factores (factores II, VII, IX y X). El PCC de 3 factores redujo los valores medios del PT (Neoplastina) en aproximadamente 1,0 segundos a los 30 minutos, en comparación con reducciones de, aproximadamente, 3,5 segundos observadas con el PCC de 4 factores. En cambio, el PCC de 3 factores tuvo un efecto global mayor y más rápido en la reversión de los cambios en la generación de trombina endógena que el PCC de 4 factores.

El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) y el HepTest también están prolongados de forma dosis-dependiente; sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico de Rivaroxaban. No es necesario monitorizar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento con Rivaroxaban en la práctica clínica. Sin embargo, si está indicado clínicamente, se pueden medir los niveles de Rivaroxaban mediante ensayos cuantitativos calibrados para la actividad anti-factor Xa.

#### *Eficacia clínica y seguridad*

##### *Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular*

El programa clínico de Rivaroxaban se diseñó para demostrar la eficacia de Rivaroxaban en la prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

En el estudio pivotal doble ciego ROCKET AF se aleatorizaron 14.264 pacientes para recibir Rivaroxaban 20 mg una vez al día (Rivaroxaban 15 mg una vez al día en pacientes con depuración de creatinina de 30 a 49 ml/min) o warfarina ajustada hasta un objetivo de INR de 2,5 (rango terapéutico de 2,0 a 3,0). La mediana del tiempo en tratamiento fue de 19 meses y la duración total del tratamiento fue de hasta 41 meses.

El 34,9 % de los pacientes recibió tratamiento con ácido acetilsalicílico y el 11,4 % con antiarrítmicos de clase III, incluida la amiodarona.

Dra. Eliana Krieger  
Co-Directora Técnica - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina



Rivaroxaban fue no inferior a warfarina para el criterio de valoración compuesto primario de accidente cerebrovascular y embolia sistémica fuera del sistema nervioso central. En la población por protocolo y durante el tratamiento, se observó accidente cerebrovascular o embolia sistémica en 188 pacientes tratados con Rivaroxaban (1,71 % anual) y en 241 pacientes tratados con warfarina (2,16 % anual) (HR 0,79; CI del 95 %, 0,66 - 0,96; P<0,001 para no inferioridad). Entre todos los pacientes aleatorizados y analizados por intención de tratar, los eventos primarios ocurrieron en 269 en el caso de Rivaroxaban (2,12 % anual) y 306 en los tratados con warfarina (2,42 % anual) (HR 0,88; CI del 95 %, 0,74 - 1,03; P<0,001 para no inferioridad; P=0,117 para superioridad). Los resultados para los criterios de valoración secundarios analizados en orden de importancia en el análisis de intención por tratar se muestran en la Tabla 1.

En los pacientes del grupo tratado con warfarina, los valores del INR estuvieron dentro del rango terapéutico (2,0 a 3,0) un promedio del 55 % del tiempo (mediana, 58 %; rango intercuartil, 43 a 71). El efecto de Rivaroxaban no difirió según el grado de control del TTR (tiempo dentro del rango objetivo de INR entre 2,0-3,0) de los centros en los cuartiles con igual tamaño (P=0,74 para la interacción). En el cuartil más alto con respecto al control de los centros, el Cociente de riesgos (HR) de Rivaroxaban con respecto a warfarina fue de 0,74 (CI del 95 %, 0,49 a 1,12).

Las tasas de incidencia de la variable principal de seguridad (episodios de hemorragia mayor y no mayor clínicamente relevante) fueron similares en ambos grupos de tratamiento (consulte la Tabla 2).

**Tabla 1: Resultados de eficacia del estudio de fase III ROCKET AF**

Población del estudio	Análisis ITT de la eficacia en pacientes con fibrilación auricular no valvular		
	Rivaroxaban 20 mg una vez al día (15 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada) Tasa de acontecimientos (100 pacientes-años)	Warfarina ajustada hasta un objetivo de INR de 2,5 (rango terapéutico 2,0 a 3,0) Tasa de acontecimientos (100 pacientes-años)	HR (CI del 95 %) valor de p, prueba de superioridad
Accidente cerebrovascular y embolia sistémica sin afectación del CNS	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
Accidente cerebrovascular, embolia sistémica sin afectación del CNS y muerte vascular	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Accidente cerebrovascular, embolia sistémica sin afectación del CNS, muerte vascular e infarto de miocardio	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
Accidente cerebrovascular	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Embolia sistémica sin afectación del CNS	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Infarto de miocardio	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

**Tabla 2: Resultados de seguridad del estudio de fase III ROCKET AF**

Población del estudio	Pacientes con fibrilación auricular no valvular <sup>a)</sup>
-----------------------	---

Dra. Eliana Krieger  
Co-Directora Técnica - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina



Dosis del tratamiento	Rivaroxaban 20 mg una vez al día (15 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada) Tasa de acontecimientos (100 pacientes-años)	Warfarina ajustada hasta un objetivo de INR de 2,5 (rango terapéutico 2,0 a 3,0) Tasa de acontecimientos (100 pacientes-años)	HR (CI del 95 %) valor-p
Hemorragia mayor y no mayor clínicamente relevante	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96; 1,11) 0,442
Hemorragia mayor	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90; 1,20) 0,576
Muerte causada por hemorragia*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31; 0,79) 0,003
Hemorragia en órgano crítico*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53; 0,91) 0,007
Hemorragia intracraneal*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47; 0,93) 0,019
Descenso de hemoglobina*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03; 1,44) 0,019
Transfusión de 2 o más unidades de concentrado de hematíes o sangre total*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01; 1,55) 0,044
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96; 1,13) 0,345
Mortalidad por cualquier causa	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70; 1,02) 0,073
a) Población de seguridad, durante el tratamiento * Nominalmente significativo			

Además del estudio de fase III ROCKET AF, se llevó a cabo un estudio prospectivo de cohortes, de un solo brazo, posautorización, no intervencionista, abierto (XANTUS) con adjudicación central de resultados, incluyendo acontecimientos tromboembólicos y hemorragia mayor. Se reclutaron 6785 pacientes con fibrilación auricular no valvular para la prevención de accidente cerebrovascular y de la embolia sistémica fuera del sistema nervioso central (CNS) en condiciones de práctica clínica. En XANTUS, las puntuaciones medias de CHADS<sub>2</sub> y HAS-BLED fueron ambas de 2,0, en comparación con la puntuación media de CHADS<sub>2</sub> y HAS-BLED de 3,5 y 2,8, respectivamente, en ROCKET AF. Se produjo hemorragia mayor en 2,1 por 100 pacientes-años. Se notificó hemorragia mortal en 0,2 por 100 pacientes-años y hemorragia intracraneal en 0,4 por 100 pacientes-años. Se registró accidente cerebrovascular o embolia sistémica fuera del CNS en 0,8 por 100 pacientes-años.

Estas observaciones en condiciones de práctica clínica son consistentes con el perfil de seguridad establecido en esta indicación.

*Pacientes sometidos a cardioversión*

Se realizó un estudio exploratorio aleatorizado, prospectivo, abierto, multicéntrico con evaluación ciega de las variables (X-VERT) en 1504 pacientes (con y sin tratamiento anticoagulante oral previo) con fibrilación auricular no valvular programada para cardioversión, para comparar Rivaroxaban con las dosis ajustadas de VKA (aleatorización 2: 1), para la prevención de acontecimientos cardiovasculares. Se utilizaron las estrategias de cardioversión guiada por TEE (de 1 a 5 días de pre-tratamiento) o cardioversión convencional (mínimo tres semanas de pre-tratamiento). Se

Dra. Eliana Krieger  
Co-Directora Técnica - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

[abbott.argentina.regulatorio@abbott.com](mailto:abbott.argentina.regulatorio@abbott.com)

Tel.: 54 11 42294245

Página 4 de 26 11 4229 4366







produjeron acontecimientos en el criterio de valoración primario de eficacia (compuesto por todos los eventos de accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, embolia sistémica fuera del CNS, infarto de miocardio (MI) y muerte cardiovascular) en 5 pacientes (0,5 %) en el grupo de Rivaroxaban (n = 978) y 5 pacientes (1,0 %) en el grupo de VKA (n = 492; RR 0,50; CI del 95 %: 0,15 - 1,73; población con intención de tratar modificada). Se produjeron acontecimientos en el criterio de valoración primario de seguridad (hemorragia mayor) en 6 (0,6 %) y 4 (0,8 %) pacientes en el grupo de Rivaroxaban (n = 988) y VKA (n = 499), respectivamente (RR 0,76; CI del 95 % 0,21-2,67; población de seguridad). Este estudio exploratorio mostró una eficacia y seguridad comparables entre los grupos de tratamiento con Rivaroxaban y con VKA en la cardioversión.

*Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a PCI con colocación de stent*

Se realizó un estudio abierto, aleatorizado y multicéntrico (PIONEER AF-PCI) en 2124 pacientes con fibrilación auricular no valvular que se sometieron a PCI con colocación de stent por enfermedad aterosclerótica primaria, para comparar la seguridad de dos regímenes de tratamiento de Rivaroxaban y uno de VKA. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1:1 durante un total de 12 meses de tratamiento. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular o TIA.

El grupo 1 recibió Rivaroxaban 15 mg una vez al día (10 mg una vez al día en pacientes con depuración de creatinina de 30 a 49 ml/min) más un inhibidor del P2Y12. El grupo 2 recibió Rivaroxaban 2,5 mg dos veces al día más DAPT (doble tratamiento antiagregante plaquetario, es decir, clopidogrel 75 mg (o inhibidor del P2Y12 alternativo) más ácido acetilsalicílico (ASA) en dosis bajas) durante 1, 6 o 12 meses, seguido de Rivaroxaban 15 mg (o 10 mg en sujetos con depuración de creatinina de 30 a 49 ml/min) una vez al día más ASA en dosis bajas. El Grupo 3 recibió dosis ajustadas de VKA más DAPT durante 1, 6 o 12 meses, seguido de dosis ajustadas de VKA más ASA en dosis bajas.

El criterio de valoración primario de seguridad, los acontecimientos hemorrágicos clínicamente significativos, se produjo en 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) y 167 (24,0 %) sujetos en el grupo 1, grupo 2 y grupo 3, respectivamente (HR 0,59; CI del 95 % 0,47 - 0,76; p<0,001, y HR 0,63, CI del 95 % 0,50 - 0,80, p<0,001, respectivamente). El criterio de valoración secundario (compuesto de acontecimientos cardiovasculares, muerte CV, MI o accidente cerebrovascular) ocurrió en 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) y 36 (5,2 %) sujetos en el grupo 1, grupo 2 y grupo 3, respectivamente. Cada uno de los regímenes de Rivaroxaban mostró una reducción significativa de los acontecimientos hemorrágicos clínicamente significativos en comparación con el régimen de VKA en pacientes con fibrilación auricular no valvular que se sometieron a una PCI con colocación de stent.

El objetivo principal de PIONEER AF-PCI fue evaluar la seguridad. Los datos sobre la eficacia (incluidos los acontecimientos tromboembólicos) en esta población son limitados.

*Prevención del VTE en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla*

El programa clínico de Rivaroxaban fue diseñado para demostrar su eficacia en la prevención de los acontecimientos del tromboembolismo venoso (VTE), es decir, trombosis venosa profunda (DVT) proximal y distal, y embolia pulmonar (PE), en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores. En ensayos clínicos de fase III doble ciego, controlados y aleatorizados, el programa RECORD estudió a más de 9500 pacientes (7050 con cirugía de reemplazo total de cadera y 2531 con reemplazo total de rodilla).

El tratamiento con Rivaroxaban, a una dosis de 10 mg una vez al día, iniciado no antes de 6 horas después de la intervención quirúrgica, se comparó con Enoxaparina, a una dosis de 40 mg una vez al día, administrada 12 horas antes de la intervención.

En los tres ensayos clínicos de fase III (consulte la Tabla 1), Rivaroxaban redujo significativamente la tasa de tromboembolismo venoso total (cualquier DVT detectada mediante flebografía o sintomática, PE no mortal y muerte) y la tasa de VTE mayor (DVT proximal, PE no mortal y muerte relacionada con VTE), es decir, los criterios de valoración primaria y secundaria mayores pre-especificadas. Además, en los tres ensayos clínicos, la tasa de VTE sintomático (DVT sintomática, PE no mortal, muerte relacionada con VTE) fue más baja en los pacientes tratados con Rivaroxaban, en comparación con los pacientes tratados con Enoxaparina.

El criterio de valoración primario de seguridad, la hemorragia mayor, mostró tasas comparables en los pacientes tratados con 10 mg de Rivaroxaban, en comparación con 40 mg de Enoxaparina.

**Tabla 1: Resultados de eficacia y seguridad de los estudios clínicos de fase III**

	RECORD 1	RECORD 2	RECORD 3
--	----------	----------	----------

Dra. Eliana Krieger  
Co-Directora Técnica - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

[abbott.argentina.regulatorio@abbott.com](mailto:abbott.argentina.regulatorio@abbott.com)

Tel.: 54 11 42294245

Página 5 de 26 54 11 4229 4366





Población del estudio	4541 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera			2509 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera			2531 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de rodilla		
Posología y duración del tratamiento después de la intervención	Rivaroxaban 10 mg una vez al día 35 ± 4 días	Enoxaparina 40 mg una vez al día 35 ± 4 días	p	Rivaroxaban 10 mg una vez al día 35 (±4 días)	Enoxaparina 40 mg una vez al día 12 ± 2 días	p	Rivaroxaban 10 mg una vez al día 12 ± 2 días	Enoxaparina 40 mg una vez al día 12 ± 2 días	p
VTE total	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	< 0,001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	< 0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	< 0,001
VTE mayor	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	< 0,001	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	< 0,001	9 (1,0 %)	24 (2,6 %)	0,01
VTE sintomático	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Hemorragias mayores	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

El análisis de los resultados agrupados de los estudios clínicos de fase III corroboró los datos obtenidos en los estudios individuales en cuanto a la reducción del VTE total, VTE mayor y VTE sintomático con 10 mg de Rivaroxaban, una vez al día, en comparación con 40 mg de Enoxaparina, una vez al día.

Además del programa de estudios de fase III RECORD, se llevó a cabo un estudio de cohortes, post-autorización, no intervencionista, abierto (XAMOS) que incluyó 17.413 pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de cadera o rodilla y en el que se comparó Rivaroxaban con el tratamiento trombotoprolifáctico estándar, en condiciones de práctica clínica habitual. Se observó VTE sintomático en 57 (0,6 %) pacientes del grupo Rivaroxaban (n=8778) y en 88 (1,0 %) pacientes del grupo de tratamiento estándar (n=8635; HR 0,63; CI del 95 % 0,43-0,91 en la población de seguridad). En cuanto a la hemorragia mayor, se observó en 35 (0,4 %) y 29 (0,3 %) pacientes en el grupo Rivaroxaban y del tratamiento estándar, respectivamente (HR 1,10; CI del 95 % 0,67-1,80). Estos resultados fueron coherentes con los obtenidos en los ensayos clínicos pivotaes aleatorizados.

*Tratamiento de DVT, PE y prevención de DVT y PE recurrente*

El programa clínico de Rivaroxaban se diseñó para demostrar la eficacia de Rivaroxaban en el tratamiento inicial y continuado de la DVT aguda y de la PE y en la prevención de sus recurrencias.

En cuatro estudios clínicos de fase III, aleatorizados y controlados (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension y Einstein Choice), se estudiaron más de 12.800 pacientes; adicionalmente, se realizó un análisis agrupado predefinido de los estudios Einstein DVT y Einstein PE. La duración combinada total del tratamiento en todos los estudios fue de 21 meses.

En el estudio Einstein DVT, se estudiaron 3449 pacientes con DVT aguda para el tratamiento de la DVT y prevención de las recurrencias de la DVT y de la PE (se excluyeron los pacientes que presentaban PE sintomática). La duración del tratamiento fue de 3, 6 o 12 meses, dependiendo del criterio clínico del investigador.

Para el tratamiento inicial de la DVT aguda se administró Rivaroxaban 15 mg dos veces al día durante 3 semanas. Esta dosis fue seguida por 20 mg de Rivaroxaban una vez al día.

En el estudio Einstein PE, se estudiaron 4.832 pacientes con PE aguda para el tratamiento de la PE y para la prevención de las recurrencias de DVT y PE. La duración del tratamiento fue de 3, 6 o 12 meses, dependiendo del criterio clínico del investigador.

Para el tratamiento inicial de PE aguda, se administró 15 mg de Rivaroxaban dos veces al día durante tres semanas. Esta dosis fue seguida por 20 mg de Rivaroxaban una vez al día.

En los dos estudios Einstein DVT y Einstein PE, el tratamiento comparador fue Enoxaparina administrada durante al menos cinco días, en combinación con un antagonista de la vitamina K hasta que el PT/INR estuviera en rango

Dra. Eliana Krieger  
Co-Directora Técnica - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

[abbott.argentina.regulatorio@abbott.com](mailto:abbott.argentina.regulatorio@abbott.com)

Tel.: 54 11 42294245

Página 6 de 26 Tel.: 54 11 4229 4366





terapéutico ( $\geq 2,0$ ). El tratamiento se continuó con un antagonista de la vitamina K, con un ajuste de dosis para mantener los valores de PT/INR dentro del rango terapéutico de 2,0 a 3,0.

En el estudio Einstein Extension para la prevención de la DVT recurrente o de la PE se estudiaron 1197 pacientes con DVT o PE. El tratamiento tuvo una duración adicional de 6 o 12 meses en pacientes que previamente habían completado un periodo de 6 a 12 meses de tratamiento por VTE, en función del criterio clínico del investigador. Se comparó Rivaroxaban 20 mg una vez al día con placebo.

Los estudios Einstein DVT, PE y Extension usaron las mismas variables principales y secundarias predefinidas de eficacia. La variable principal de eficacia fue el VTE sintomático y recurrente, definido como la combinación de DVT recurrente o bien PE mortal o no mortal. La variable secundaria de eficacia se definió como la combinación de DVT recurrente, PE no mortal y mortalidad por todas las causas.

En el estudio Einstein Choice, se estudiaron 3396 pacientes con DVT y/o PE sintomática confirmada que completaron de 6 a 12 meses de tratamiento anticoagulante para la prevención de la PE mortal o la DVT o PE sintomática, recurrente y no mortal. Se excluyeron del estudio a los pacientes con una indicación de anticoagulación continuada con dosificación terapéutica. La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses, dependiendo de la fecha individual de aleatorización (mediana: 351 días). Se compararon 20 mg de Rivaroxaban una vez al día y 10 mg de Rivaroxaban una vez al día con 100 mg de ácido acetilsalicílico una vez al día.

La variable principal de eficacia fue el VTE sintomático y recurrente, definido como la combinación de DVT recurrente o bien PE mortal o no mortal.

En el estudio Einstein DVT (consulte la Tabla 1) Rivaroxaban demostró ser no inferior a Enoxaparina / antagonista de la vitamina K (VKA) para la variable principal de eficacia ( $p < 0,0001$  (prueba de no inferioridad); cociente de riesgos (HR): 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (prueba de superioridad)). El beneficio clínico neto pre-especificado (variable principal de eficacia más episodios hemorrágicos mayores) mostró un HR de 0,67 ((CI del 95 %: 0,47 - 0,95), valor nominal de  $p = 0,027$ ) en favor de Rivaroxaban. Los valores del INR estuvieron dentro del rango terapéutico un promedio del 60,3 % del tiempo para una duración media del tratamiento de 189 días, y del 55,4 %, 60,1 % y 62,8 % del tiempo en los grupos con una duración prevista del tratamiento de 3, 6, y 12 meses, respectivamente. En el grupo de tratamiento con Enoxaparina/VKA, no se observó una relación clara entre la media del TTR (tiempo dentro del rango objetivo de INR entre 2,0 - 3,0) del centro en los terciles de igual tamaño y la incidencia de VTE recurrente ( $p = 0,932$  para la interacción). En el tercil más alto según el control del centro, el HR de Rivaroxaban con respecto a warfarina fue de 0,69 (CI del 95 %: 0,35 - 1,35).

Las tasas de incidencia de la variable principal de seguridad (hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante), así como la variable secundaria de seguridad (hemorragia mayor) fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

**Tabla 1: Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III Einstein DVT**

Población del estudio	3449 pacientes con trombosis venosa profunda aguda sintomática	
Dosis y duración del tratamiento	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 o 12 meses N=1731	Enoxaparin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 o 12 meses N=1718
VTE sintomático recurrente*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
PE sintomática recurrente	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
DVT sintomática recurrente	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
PE y DVT sintomáticas	1 (0,1 %)	0
PE mortal/muerte en la que no puede descartarse PE	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Hemorragia mayor o no mayor	139	138

Dra. Eliana Krieger  
Co-Directora Técnica - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina



clínicamente relevante	(8,1 %)	(8,1 %)
Hemorragia mayor	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)
a) Rivaroxaban 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de Rivaroxaban 20 mg una vez al día b) Enoxaparina durante al menos 5 días, solapado con y seguido por VKA * p < 0,0001 (no-inferioridad; HR pre-especificado de 2,0); HR: 0,680 (0,443 – 1,042), p = 0,076 (superioridad)		

En el estudio Einstein PE (consulte la Tabla 3) Rivaroxaban demostró ser no inferior a la Enoxaparina/VKA para la variable primaria de eficacia (p = 0,0026 (prueba de no inferioridad); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)). El beneficio clínico neto pre-especificado (variable principal de eficacia más episodios hemorrágicos mayores) mostró un HR de 0,849 (CI del 95 %: 0,633 a 1,139), valor nominal de p = 0,275). Los valores del INR estuvieron dentro del rango terapéutico un promedio del 63 % del tiempo para una duración media del tratamiento de 215 días, y del 57 %, 62 % y 65 % del tiempo en los grupos con una duración prevista del tratamiento de 3, 6, y 12 meses, respectivamente. En el grupo de tratamiento con Enoxaparina/VKA, no se observó una relación clara entre la media del TTR (tiempo dentro del rango objetivo de INR entre 2,0– 3,0) del centro en los terciles de igual tamaño y la incidencia de VTE recurrente (p = 0,082 para la interacción). En el tercil más alto según el control del centro, el HR de Rivaroxaban con respecto a warfarina fue de 0,642 (CI del 95 %: 0,277 - 1,484).

Las tasas de incidencia de la variable principal de seguridad (acontecimientos hemorrágicos mayores o no mayores clínicamente relevantes) fueron ligeramente inferiores en el grupo de tratamiento con Rivaroxaban (10,3 % (249/2412)) frente a las del grupo de tratamiento con Enoxaparina/VKA (11,4 % (274/2405)). La incidencia de las variables secundarias de seguridad (acontecimientos de sangrado mayor) fue inferior en el grupo de Rivaroxaban (1,1 % (26/2412)) comparado con la de Enoxaparina/grupo VKA (2,2 % (52/2405)), con un HR 0,493 (CI del 95 %: 0,308 - 0,789).

**Tabla 2: Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III Einstein PE**

Población del estudio	4832 pacientes con PE sintomática aguda	
Dosis y duración del tratamiento	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 o 12 meses N=2.419	Enoxaparin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 o 12 meses N=2.413
VTE sintomático recurrente*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
PE sintomática recurrente	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
DVT sintomática recurrente	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
PE y DVT sintomáticas	0	2 (<0,1 %)
PE mortal/muerte en la que no puede descartarse PE	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Hemorragia mayor	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)
a) Rivaroxaban 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de Rivaroxaban 20 mg una vez al día b) Enoxaparina durante al menos 5 días, solapado con y seguido por VKA * p < 0,0026 (no-inferioridad; HR pre-especificado de 2,0); HR: 1,123 (0,749; 1,684)		

Dra. Eliana Krieger  
Co-Directora Técnica - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

[abbott.argentina.regulatorio@abbott.com](mailto:abbott.argentina.regulatorio@abbott.com)

Tel.: 54 11 42294245

Página 8 de 26 Tel.: 54 11 4229 4366





Se realizó un análisis agrupado pre-especificado de los resultados de los estudios Einstein DVT y PE (consulte la Tabla 3).

**Tabla 3: Resultados de eficacia y seguridad del análisis agrupado de los estudios de fase III Einstein DVT y Einstein PE**

Población del estudio	8281 pacientes con PE o DVT sintomática aguda	
Dosis y duración del tratamiento	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 o 12 meses N=4150	Enoxaparín/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 o 12 meses N=4131
VTE sintomático recurrente*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
PE sintomática recurrente	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
DVT sintomática recurrente	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
PE y DVT sintomáticas	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
PE mortal/muerte en la que no puede descartarse PE	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Hemorragia mayor	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

a) Rivaroxaban 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de Rivaroxaban 20 mg una vez al día  
 b) Enoxaparina durante al menos 5 días, solapado con y seguido por VKA  
 \* p < 0,0001 (no-inferioridad; HR pre-especificado de 1,75); HR: 0,886 (0,661; 1,186)

El beneficio clínico neto pre-especificado (variable primaria de eficacia más acontecimientos de sangrado mayor) del análisis agrupado se reportó con un HR de 0,771 ((CI del 95 %: 0,614 - 0,967), valor nominal de p = 0,0244).

En el estudio Einstein Extension (consulte la Tabla 5), Rivaroxaban fue superior a placebo en cuanto a las variables principal y secundaria de eficacia. En cuanto a la variable principal de seguridad (hemorragia mayor) hubo una tasa de incidencia numéricamente superior no significativa en los pacientes tratados con Rivaroxaban 20 mg una vez al día, en comparación con placebo. La variable secundaria de seguridad (hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante) mostró unas tasas más altas en los pacientes tratados con Rivaroxaban 20 mg una vez al día, en comparación con placebo.

**Tabla 4: Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III Einstein Extension**

Población del estudio	1197 pacientes continuaron el tratamiento y la prevención del tromboembolismo venoso recurrente	
Dosis y duración del tratamiento	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 6 o 12 meses N=602	Placebo 6 o 12 meses N=594
VTE sintomático recurrente*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
PE sintomática recurrente	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
DVT sintomática recurrente	5	31

Dra. Eliana Krieger  
 Co-Directora Técnica - Apoderada  
 Abbott Laboratories Argentina



	(0,8 %)	(5,2 %)
PE mortal/muerte en la que no puede descartarse PE	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Hemorragia mayor	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)
a) Rivaroxaban 20 mg una vez al día * p < 0,0001 (superioridad), HR: 0,185 (0,087 - 0,393)		

En el estudio Einstein Choice (consulte la Tabla 6), Rivaroxaban 20 mg y 10 mg fueron superiores a 100 mg de ácido acetilsalicílico en cuanto a la variable principal de eficacia. La variable principal de seguridad (hemorragia mayor) fue similar en los pacientes tratados con Rivaroxaban 20 mg y 10 mg una vez al día, en comparación con 100 mg de ácido acetilsalicílico

**Tabla 5: Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III Einstein Choice**

<b>Población del estudio</b>	<b>3396 pacientes continuaron la prevención del tromboembolismo venoso recurrente</b>		
<b>Dosis del tratamiento</b>	<b>Rivaroxaban 20 mg una vez al día N=1107</b>	<b>Rivaroxaban 10 mg una vez al día N=1127</b>	<b>ASA 100 mg una vez al día N=1131</b>
Mediana de la duración del tratamiento [rango intercuartil]	349 [189-362] días	353 [190-362] días	350 [186-362] días
VTE sintomático recurrente	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %) **	50 (4,4 %)
PE sintomática recurrente	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
DVT sintomática recurrente	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
PE mortal/muerte en la que no puede descartarse PE	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	2 (0,2 %)
VTE sintomático recurrente, MI, accidente cerebrovascular o embolia sistémica sin afectación del CNS	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Hemorragia mayor	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
VTE sintomático recurrente o hemorragia mayor (beneficio clínico neto)	23 (2,1 %)+	17 (1,5 %) **	53 (4,7 %)
* p < 0,001 (superioridad) Rivaroxaban 20 mg una vez al día vs ASA 100 mg una vez al día; HR=0,34 (0,20 - 0,59) ** p < 0,001 (superioridad) Rivaroxaban 10 mg una vez al día vs ASA 100 mg una vez al día; HR=0,26 (0,14-0,47) + Rivaroxaban 20 mg una vez al día vs. ASA 100 mg una vez al día; HR=0,44 (0,27 - 0,71), p = 0,0009 (nominal) ++ Rivaroxaban 10 mg una vez al día vs. ASA 100 mg una vez al día; HR=0,32 (0,18 - 0,55), p < 0,0001 (nominal)			

Dra. Eliana Krieger  
Co-Directora Técnica - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina



Además del programa de fase III EINSTEIN, se realizó un estudio prospectivo de cohortes, no intervencionista, abierto (XALIA) con adjudicación central de resultados, incluyendo VTE recurrente, hemorragia mayor y muerte. Se reclutaron 5142 pacientes con DVT aguda para evaluar la seguridad a largo plazo de Rivaroxaban, en comparación con el tratamiento anticoagulante de referencia, en condiciones de práctica clínica. Las tasas de hemorragia mayor, VTE recurrente y mortalidad por cualquier causa para Rivaroxaban fueron de 0,7 %, 1,4 % y 0,5 %, respectivamente. Se hallaron diferencias en las características iniciales de los pacientes, que incluye edad, cáncer e insuficiencia renal. Se realizó un análisis predefinido utilizando el índice de propensión estratificado para ajustar las diferencias en las características iniciales medidas, pero, a pesar de esto, la confusión residual puede influir en los resultados. Los HR ajustados que compararon Rivaroxaban con el tratamiento de referencia para la hemorragia mayor, VTE recurrente y mortalidad por cualquier causa fueron de 0,77 (CI del 95 % 0,40 - 1,50), 0,91 (CI del 95 % 0,54 - 1,54) y 0,51 (CI del 95 % 0,24 - 1,07), respectivamente.

Estos resultados en condiciones de práctica clínica son consistentes con el perfil de seguridad establecido en esta indicación.

#### *Pacientes con síndrome antifosfolipídico con triple positividad de alto riesgo*

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, independiente y con adjudicación ciega de los acontecimientos, se comparó Rivaroxaban con warfarina en pacientes con antecedentes de trombosis, a los que se les había diagnosticado síndrome antifosfolipídico y que presentaban un alto riesgo de sufrir episodios tromboembólicos (positivos en las 3 pruebas de anticuerpos antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I). El ensayo se finalizó prematuramente tras la inclusión de 120 pacientes debido a un exceso de eventos en los pacientes del grupo de Rivaroxaban. El seguimiento medio fue de 569 días. Se aleatorizó a 59 pacientes al grupo de Rivaroxaban 20 mg (15 mg en el caso de los pacientes con depuración de creatinina (CrCl) <50 ml/min) y 61 al grupo de warfarina (INR de 2,0-3,0). Se produjeron eventos tromboembólicos en el 12 % de los pacientes aleatorizados al grupo de Rivaroxaban (4 accidentes cerebrovasculares isquémicos y 3 infartos de miocardio). No se notificaron episodios en los pacientes aleatorizados al grupo de warfarina. Se observaron hemorragias mayores en 4 pacientes (7 %) del grupo de Rivaroxaban y 2 pacientes (3 %) del grupo de warfarina.

#### *Población pediátrica*

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Rivaroxaban en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de acontecimientos tromboembólicos. La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Rivaroxaban en todos los grupos de la población pediátrica en la prevención de acontecimientos tromboembólicos.

## **FARMACOCINETICA:**

### *Absorción*

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

La absorción oral de Rivaroxaban es casi completa y su biodisponibilidad oral es elevada (80 % al 100 %) en el caso de la dosis del comprimido de 10 mg, independientemente de las condiciones de ayuno o alimentación. La ingesta de alimentos con Rivaroxaban (a la dosis de 2,5 mg y de 10 mg) no afecta al AUC ni a la  $C_{max}$ .

Debido a la disminución de la absorción, se determinó una biodisponibilidad del 66 % con el comprimido de 20 mg en condiciones de ayuno. Cuando los comprimidos de Rivaroxaban 20 mg se tomaron junto con alimentos, se observaron aumentos del AUC media del 39 % en comparación con la toma de comprimidos en condiciones de ayuno, lo que indica una absorción casi completa y una biodisponibilidad oral elevada. Rivaroxaban 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos.

Rivaroxaban presenta una farmacocinética lineal hasta aproximadamente 15 mg administrados una vez al día en ayunas. En condiciones de alimentación reciente, Rivaroxaban en comprimidos de 10 mg, 15 mg y 20 mg demostró proporcionalidad con la dosis. A dosis más altas, Rivaroxaban muestra una disolución limitada, con una reducción de la biodisponibilidad y de la tasa de absorción al aumentar la dosis.

Dra. Eliana Krieger  
Co-Directora Técnica - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina



La variabilidad de la farmacocinética de Rivaroxaban es moderada; con una variabilidad interindividual (CV %) entre el 30 % y el 40 %.

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

La biodisponibilidad (AUC y  $C_{max}$ ) fue comparable para Rivaroxaban 20 mg, administrado por vía oral como comprimido triturado y mezclado con puré de manzana o diluido con agua, administrado a través de una sonda gástrica y seguido de una comida líquida, en comparación con el comprimido entero. Dado el perfil farmacocinético predecible, proporcional a la dosis de Rivaroxaban, los resultados de biodisponibilidad de este estudio son probablemente aplicables a dosis más bajas de Rivaroxaban.

#### *Distribución*

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

#### *Biotransformación y eliminación*

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

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

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

#### *Poblaciones especiales*

##### *Sexo*

No hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas entre pacientes hombres y mujeres.

##### *Población de edad avanzada*

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

##### *Diferentes categorías de peso corporal*

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

##### *Diferencias en el origen étnico*

No se observaron diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre los pacientes de raza blanca, afroamericanos, de origen latinoamericano, japonés o chino, en cuanto a las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas.

##### *Insuficiencia hepática*

Los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A), sólo presentaron cambios menores en la farmacocinética de Rivaroxaban (aumento medio del AUC de 1,2 veces), lo que fue casi comparable al grupo control de voluntarios sanos. En los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el AUC media de Rivaroxaban estuvo aumentada significativamente en 2,3 veces, en comparación con

Dra. Eliana Krieger  
Co-Directora Técnica - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina





voluntarios sanos. El AUC parcial aumentó 2,6 veces. Estos pacientes también mostraron una disminución de la eliminación renal de Rivaroxaban, similar a los pacientes con insuficiencia renal moderada. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

La inhibición de la actividad del factor Xa se incrementó en un factor de 2,6 en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del PT se incrementó en un factor de 2,1. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada fueron más sensibles a Rivaroxaban, lo que produjo una relación farmacocinética/farmacodinámica más pronunciada entre la concentración y el PT.

Rivaroxaban está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluyendo pacientes cirróticos clasificados como Child Pugh B y C.

#### *Insuficiencia renal*

Se observó un aumento de la exposición de Rivaroxaban, correlacionado con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones de la depuración de creatinina. En personas con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina de 50 a 80 ml/min), moderada (depuración de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (depuración de creatinina de 15 a 29 ml/min), las concentraciones plasmáticas de Rivaroxaban (AUC) aumentaron 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente. Los aumentos correspondientes de los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados. En sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, la inhibición total de la actividad del factor Xa aumentó en factores de 1,5, 1,9 y 2,0 respectivamente, en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del PT aumentó en factores de 1,3, 2,2 y 2,4, respectivamente. No hay datos en pacientes con depuración de creatinina < 15 ml/min.

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

No se recomienda el uso en pacientes con depuración de creatinina < 15 ml/min. Rivaroxaban debe utilizarse con precaución en pacientes con depuración de creatinina de 15 a 29 ml/min.

#### *Datos farmacocinéticos en pacientes*

En los pacientes que recibieron Rivaroxaban 20 mg una vez al día para el tratamiento de DVT aguda, la concentración media geométrica (intervalo de predicción del 90 %) a las 2 - 4 h y a las 24 h aproximadamente después de la dosis (lo que representa aproximadamente las concentraciones máxima y mínima durante el intervalo entre dosis) fue de 215 (22 - 535) y 32 (6 - 239) mcg/l, respectivamente

#### *Relación farmacocinética/farmacodinámica*

Se ha evaluado la relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) entre la concentración plasmática de Rivaroxaban y varios criterios de valoración PD (inhibición del factor Xa, tiempo de protrombina (PT), aPTT, Heptest) después de la administración de un amplio rango de dosis (de 5 a 30 mg dos veces al día). La relación entre la concentración de Rivaroxaban y la actividad del factor Xa se describió de manera óptima por un modelo  $E_{max}$ . En el caso del PT, por lo general, el modelo de intersección lineal describió mejor los datos. Dependiendo de los diferentes reactivos usados en el PT, la pendiente varió considerablemente. Con Neoplastin PT, el PT basal fue de aproximadamente 13 seg., y la pendiente fue de, aproximadamente, 3 - 4 seg/ (100 mcg/l). Los resultados de los análisis de la relación PK/PD en la fase II y III fueron congruentes con los datos establecidos en sujetos sanos.

#### *Población pediátrica*

No se ha determinado la seguridad y eficacia en niños y adolescentes hasta los 18 años.

#### **Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad con una dosis única, fototoxicidad, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad juvenil.

Los efectos observados en los estudios con dosis repetidas se debieron principalmente a la actividad farmacodinámica incrementada de Rivaroxaban. En ratas se observó un aumento de las concentraciones plasmáticas de IgG e IgA, a niveles de exposición clínicamente relevantes.

No se observó ningún efecto sobre la fertilidad en las ratas macho o hembra. Los estudios en animales han demostrado una toxicidad reproductiva relacionada con el modo de acción farmacológica de Rivaroxaban (p.ej., complicaciones hemorrágicas). A concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes se observó toxicidad embriofetal (pérdida después de la implantación, retraso o adelanto de la osificación, varias manchas hepáticas de color claro) y un aumento de la incidencia de malformaciones frecuentes, así como cambios placentarios. En el estudio

Dra. Eliana Krieger  
Co-Directora Técnica - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina



pre y postnatal en ratas, se observó una disminución de la viabilidad de las crías a dosis que fueron tóxicas para las madres.

**POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

*Administración Oral*

*Posología*

*Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica*

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

La terapia con Rivaroxaban debería continuarse a largo plazo siempre que el beneficio de la prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica supere el riesgo de hemorragia.

Si se olvida una dosis, el paciente debe tomar Rivaroxaban inmediatamente y continuar el día siguiente con la toma de un comprimido por día tal como se recomienda. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar la dosis omitida.

*Tratamiento de DVT, tratamiento de PE y prevención de DVT y PE recurrente*

La dosis recomendada para el tratamiento inicial de DVT aguda o PE es de 15 mg dos veces al día durante las primeras tres semanas seguida de 20 mg una vez al día para el tratamiento continuado y la prevención de DVT y PE recurrente.

Una terapia de corta duración (al menos 3 meses) debe ser considerada en pacientes con DVT o PE provocadas por importantes factores de riesgo transitorios (por ej., cirugía mayor o trauma reciente). Una terapia de larga duración debe ser considerada en pacientes con DVT o PE que no hayan sido provocadas por importantes factores de riesgo transitorios, DVT o PE no provocadas, o antecedentes de DVT o PE recurrente.

Cuando se indique la prevención extendida de DVT y PE recurrente (luego de la finalización de al menos 6 meses de terapia para DVT o PE), la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. En aquellos pacientes en los que el riesgo de DVT o PE recurrente se considere alto, tales como aquellos con comorbilidades complicadas, o quienes hayan desarrollado DVT o PE recurrente durante la prevención extendida con 10 mg de Rivaroxaban una vez al día, debe considerarse una dosis de 20 mg de Rivaroxaban una vez al día.

La duración de la terapia y la selección de la dosis deben individualizarse después de una evaluación minuciosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia.

	Período de tiempo	Esquema de dosificación	Dosis diaria total
Tratamiento y prevención de DVT y PE recurrente	Día 1 - 21	15 mg dos veces al día	30 mg
	Día 22 en adelante	20 mg una vez al día	20 mg
Prevención de DVT y PE recurrente	Luego de completar al menos 6 meses de terapia para DVT o PE	10 mg una vez al día o 20 mg una vez al día	10 mg o 20 mg

Si se olvida una dosis durante la fase de tratamiento con 15 mg dos veces al día (días 1 - 21), el paciente debe tomar Rivaroxaban inmediatamente para asegurar la toma de 30 mg de Rivaroxaban por día. En este caso, pueden tomarse dos comprimidos de 15 mg al mismo momento. El paciente debería continuar con la toma regular de 15 mg dos veces al día según lo recomendado al día siguiente.

Si se olvida una dosis durante la fase de tratamiento de una única toma diaria, el paciente debe tomar Rivaroxaban de inmediato, y continuar al día siguiente con la única toma diaria tal como se recomienda. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar la dosis omitida.

*Cambio de Antagonistas de la vitamina K (VKA) a Rivaroxaban*

Para los pacientes tratados para la prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica, se debe suspender el tratamiento con VKA y se debe iniciar la terapia con Rivaroxaban cuando el Índice Internacional Normalizado (INR) sea  $\leq 3,0$ .

Para los pacientes tratados por DVT, PE y prevención de recurrencias, el tratamiento con VKA debe suspenderse y la terapia con Rivaroxaban debe iniciarse una vez que el Índice Internacional Normalizado (INR) sea  $\leq 2,5$ .

Dra. Eliana Krieger  
Co-Directora Técnica - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

[abbott.argentina.regulatorio@abbott.com](mailto:abbott.argentina.regulatorio@abbott.com)

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366

Página 14 de 26





Al pasar a los pacientes de VKA a Rivaroxaban, los valores del INR se elevarán falsamente después de la toma de Rivaroxaban. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de Rivaroxaban, y por lo tanto no debería ser utilizado.

#### *Cambio de Rivaroxaban a Antagonistas de la vitamina K (VKA)*

Existe un potencial de anticoagulación inadecuada durante la transición de Rivaroxaban a VKA. La anticoagulación adecuada debe garantizarse durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe tenerse en cuenta que Rivaroxaban puede contribuir a un INR elevado.

En pacientes que cambien de Rivaroxaban a VKA, el VKA debe administrarse de forma concurrente hasta que el INR sea  $\geq 2,0$ . Por los primeros dos días del período de conversión, la dosis inicial estándar del VKA debe administrarse seguida de la dosis de VKA, conforme lo indique la prueba del INR. Mientras los pacientes estén recibiendo Rivaroxaban y el VKA, el INR no debería medirse antes de las 24 horas después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de Rivaroxaban. Una vez que Rivaroxaban se suspende, el INR puede medirse de manera confiable al menos 24 horas después de la última dosis.

#### *Cambio de anticoagulantes parenterales a Rivaroxaban*

Para los pacientes que actualmente estén recibiendo un anticoagulante parenteral, se debe suspender el anticoagulante parenteral e iniciar Rivaroxaban de 0 a 2 horas antes del momento en que se debería administrar la próxima dosis programada del medicamento parenteral (por ej., heparinas de bajo peso molecular) o al momento de suspender un medicamento parenteral administrado de forma continua (por ej., heparina no fraccionada intravenosa).

#### *Cambio de Rivaroxaban a anticoagulantes parenterales*

Administrar la primera dosis del anticoagulante parenteral en el momento en el que se debería tomar la próxima dosis de Rivaroxaban.

#### *Poblaciones especiales*

##### *Insuficiencia renal*

Los datos clínicos limitados para pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina 15 - 29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de Rivaroxaban son significativamente elevadas. Por lo tanto, Rivaroxaban debe utilizarse con cuidado en estos pacientes. Su uso no está recomendado en pacientes con depuración de creatinina  $< 15$  ml/min.

- Para la prevención de VTE en pacientes adultos que se sometan a una cirugía electiva de reemplazo de rodilla o cadera, no es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 50 - 80 ml/min) o insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30 - 49 ml/min).

- Para el tratamiento de DVT, el tratamiento de PE y la prevención de DVT y PE recurrente, no se requiere un ajuste en la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 50 - 80 ml/min).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30 - 49 ml/min) o grave (depuración de creatinina 15 - 29 ml/min): los pacientes deben ser tratados con 15 mg dos veces al día durante las primeras 3 semanas. A partir de ese momento, cuando la dosis recomendada es de 20 mg una vez al día, debe considerarse una reducción de la dosis de 20 mg una vez al día a 15 mg una vez al día si el riesgo evaluado del paciente de sufrir una hemorragia supera el riesgo de DVT y PE recurrente. La recomendación para el uso de 15 mg se basa en la creación de modelos PK y no se estudió en este entorno clínico.

Cuando la dosis recomendada sea de 10 mg una vez al día, no se requiere un ajuste en la dosis recomendada.

##### *Insuficiencia hepática*

Rivaroxaban está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con coagulopatía y un riesgo de hemorragia clínicamente relevante incluso en pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.

##### *Población de edad avanzada*

No se requiere ajuste en la dosis.

##### *Peso corporal*

No se requiere ajuste en la dosis.

##### *Sexo*

No se requiere ajuste en la dosis.

##### *Población pediátrica*

Dra. Eliana Krieger  
Co-Directora Técnica - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina



La seguridad y eficacia de Rivaroxaban en niños de 0 a 18 años no ha sido establecida. No hay información disponible al respecto. Por lo tanto, Rivaroxaban no está recomendado para su uso en niños menores de 18 años de edad.

*Pacientes sometidos a cardioversión*

Rivaroxaban puede ser iniciado o continuado en pacientes que puedan requerir cardioversión.

Para una cardioversión guiada por ecocardiograma transesofágico (TEE) en pacientes sin tratamiento previo con anticoagulantes, el tratamiento con Rivaroxaban debe comenzar al menos 4 horas antes de la cardioversión para garantizar una anticoagulación adecuada. Para todos los pacientes, debe obtenerse la confirmación antes de la cardioversión acerca de que el paciente tomó Rivaroxaban tal como fue indicado. Las decisiones acerca del inicio y la duración del tratamiento deben tomar en cuenta las recomendaciones de las pautas establecidas para el tratamiento anticoagulante en pacientes sometidos a una cardioversión.

*Pacientes con fibrilación auricular no valvular que se someten a una PCI (intervención coronaria percutánea) con colocación de stent*

Existe experiencia limitada de una dosis reducida de 15 mg de Rivaroxaban una vez al día (o 10 mg de Rivaroxaban una vez al día para pacientes con insuficiencia renal moderada [depuración de creatinina 30 - 49 ml/min]) además de un inhibidor de la P2Y12 por un máximo de 12 meses en pacientes con fibrilación auricular no valvular que requieren anticoagulantes orales y se someten a una PCI con colocación de stent.

*Método de administración*

Rivaroxaban es para uso oral.

Los comprimidos deben ingerirse con alimentos.

Para los pacientes que no puedan tragar los comprimidos enteros, los comprimidos de Rivaroxaban pueden triturarse y mezclarse con agua o puré de manzana inmediatamente antes de su uso y ser administrados de forma oral. Luego de la administración de los comprimidos recubiertos triturados de 15 mg o 20 mg de Rivaroxaban, la dosis debe ser inmediatamente seguida de alimentos.

El comprimido triturado de Rivaroxaban también puede ser administrado a través de sondas gástricas luego de la confirmación de la correcta colocación de la sonda. El comprimido triturado debe ser administrado en una pequeña cantidad de agua a través de una sonda gástrica luego de lo cual debe limpiarse con agua. Después de la administración del comprimido recubierto triturado de 15 mg o 20 mg de Rivaroxaban, la dosis debe ser inmediatamente seguida por alimentación enteral.

**CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Hemorragia activa clínicamente significativa.

Lesión o condición, si se considera un riesgo significativo de hemorragia mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal actual o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, lesión espinal o cerebral reciente, cirugía espinal u ocular, hemorragia intracraneal reciente, varices esofágicas conocidas o sospechadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales importantes.

Tratamiento concomitante con cualquier otro fármaco anticoagulante, por ej. heparina no fraccionada (UFH), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatrán etexilato, apixabán, etc.) excepto bajo circunstancias específicas de cambio de terapia anticoagulante, o cuando la UFH se administra a dosis necesarias para mantener la permeabilidad de un catéter arterial o venoso central.

Enfermedad hepática asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.

Embarazo y lactancia.

**ADVERTENCIAS:**

Se recomienda una vigilancia clínica en línea con la práctica de anticoagulación a lo largo del período de tratamiento.

*Riesgo hemorrágico*

Dra. Eliana Krieger  
Co-Directora Técnica - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina



Tal como con otros anticoagulantes, los pacientes que tomen Rivaroxaban deben ser cuidadosamente observados en búsqueda de señales de hemorragia. Se recomienda utilizar con cuidado en condiciones con riesgo elevado de hemorragia. La administración de Rivaroxaban debe suspenderse en caso de hemorragia grave.

En los estudios clínicos se observó sangrado de mucosas (es decir, sangrado nasal, gingival, gastrointestinal, genitourinario, incluso sangrado vaginal anormal o menstrual elevado) y anemia con mayor frecuencia durante el tratamiento a largo plazo con Rivaroxaban en comparación con el tratamiento con VKA. Por lo tanto, además de la vigilancia clínica adecuada, el análisis de laboratorio de hemoglobina/hematocrito podría ser valioso para detectar sangrados ocultos y cuantificar la relevancia clínica de sangrados manifiestos, según se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se detalla a continuación, tienen un alto riesgo de hemorragia. Estos pacientes deben ser minuciosamente monitoreados en búsqueda de señales y síntomas de complicaciones de sangrado y anemia después del inicio del tratamiento.

Toda reducción injustificada de la hemoglobina o la presión arterial debe conducir a la búsqueda de un sitio de sangrado.

Aunque el tratamiento con Rivaroxaban no requiere el monitoreo de rutina de la exposición, puede ser útil medir los niveles de Rivaroxaban con un ensayo anti-factor Xa cuantitativo y calibrado en situaciones excepcionales donde el conocimiento de la exposición a Rivaroxaban pueda contribuir a informar decisiones clínicas, por ej. sobredosis y cirugía de emergencia.

#### *Insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) los niveles plasmáticos de Rivaroxaban pueden estar significativamente elevados (1,6 veces en promedio) lo cual puede conducir a un mayor riesgo de hemorragia. Rivaroxaban se debe utilizar con cuidado en pacientes con depuración de creatinina 15 - 29 ml/min. Su uso no está recomendado en pacientes con depuración de creatinina < 15 ml/min.

Rivaroxaban debe utilizarse con cuidado en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30 - 49 ml/min) que estén recibiendo de forma concomitante otros medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de Rivaroxaban.

Rivaroxaban debe utilizarse con cuidado en pacientes con insuficiencia renal que estén recibiendo de forma concomitante otros medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de Rivaroxaban.

#### *Interacción con otros medicamentos*

No se recomienda el uso de Rivaroxaban en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir). Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp; y pueden, por lo tanto, aumentar las concentraciones plasmáticas de Rivaroxaban hasta un grado clínicamente relevante (2,6 veces en promedio), que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia.

Debe tenerse cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ácido acetilsalicílico e inhibidores de la agregación plaquetaria o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) e inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI). Para los pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa deberá considerarse un tratamiento profiláctico adecuado.

#### *Otros factores de riesgo hemorrágico*

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

- trastornos de la coagulación, congénitos o adquiridos
- hipertensión arterial grave no controlada
- otra enfermedad gastrointestinal sin úlcera activa que pueda producir complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico)
- retinopatía vascular
- bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar

#### *Pacientes con prótesis valvulares*

Rivaroxaban no debe utilizarse para trombopprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de la válvula aórtica transcáteter (TAVR). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Rivaroxaban en

Dra. Eliana Krieger  
Co-Directora Técnica - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina



pacientes con prótesis valvulares cardíacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Rivaroxaban proporciona una anticoagulación adecuada en esta población de pacientes. No se recomienda el tratamiento con Rivaroxaban en estos pacientes.

#### *Pacientes con síndrome antifosfolípido*

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (DOAC) como Rivaroxaban en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolípido. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-gluco proteína I), el tratamiento con DOAC podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

#### *Cirugía de fractura de cadera*

Rivaroxaban no fue estudiado en estudios clínicos intervencionales en pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera para evaluar la eficacia y seguridad.

#### *Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a PCI con colocación de stent*

Se dispone de datos clínicos de un estudio intervencionista con el objetivo primario de evaluar la seguridad en pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a PCI con colocación de stent. Los datos sobre la eficacia en esta población son limitados. No hay datos disponibles para estos pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio (TIA).

#### *Pacientes con PE hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar*

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

#### *Anestesia espinal/epidural o punción lumbar*

Cuando se aplica anestesia neuraxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos acontecimientos puede estar aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o espinal traumática o repetida. Se debe controlar con frecuencia la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Deterioro neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, será necesario un diagnóstico y tratamiento urgentes. Antes de la intervención neuraxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir medicamentos anticoagulantes para la trombopprofilaxis. No se dispone de experiencia clínica sobre el uso de Rivaroxaban 15 mg o 20 mg en estas situaciones.

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

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

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

#### **PRECAUCIONES:**

##### *Recomendaciones posológicas antes y después de procedimientos invasivos y de intervenciones quirúrgicas*

Si es necesario realizar un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, se interrumpirá la administración de Rivaroxaban por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y basándose en el criterio clínico del médico.

Dra. Eliana Krieger  
Co-Directora Técnica - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina



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

La administración de Rivaroxaban se debe reiniciar lo antes posible después del procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada, una vez confirmado por el médico que trata al paciente.

#### *Población de edad avanzada*

La edad avanzada puede aumentar el riesgo de hemorragia.

#### *Reacciones dermatológicas*

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

#### *Información acerca de los excipientes*

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

#### **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### *Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp*

La administración concomitante de Rivaroxaban con ketoconazol (400 mg una vez al día) o ritonavir (600 mg dos veces al día) produjo un aumento de 2,6 veces / 2,5 veces del AUC media de Rivaroxaban, y un aumento de 1,7 veces / 1,6 veces de la  $C_{max}$  media de Rivaroxaban, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos, lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Rivaroxaban en pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol o con inhibidores de la proteasa del VIH. Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp.

Las sustancias activas que inhiben intensamente sólo una de las vías de eliminación de Rivaroxaban, el CYP3A4 o la P-gp, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Rivaroxaban en menor grado. La claritromicina (500 mg dos veces al día), por ejemplo, considerada un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la P-gp, produjo un aumento de 1,5 veces del AUC media de Rivaroxaban y un aumento de 1,4 veces de la  $C_{max}$ . La interacción con claritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.

La eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces del AUC y de la  $C_{max}$  medias de Rivaroxaban. La interacción con eritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.

En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1,8 veces el AUC media de Rivaroxaban y de 1,6 veces en la  $C_{max}$ , comparado con sujetos con función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2,0 veces en el AUC media de Rivaroxaban y 1,6 veces en la  $C_{max}$ , comparado con sujetos con función renal normal. El efecto de la eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal.

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4, produjo un aumento de 1,4 veces del AUC media de Rivaroxaban y un aumento de 1,3 veces de la  $C_{max}$  media. La interacción con fluconazol es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.

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

#### *Anticoagulantes*

Dra. Eliana Krieger  
Co-Directora Técnica - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina



Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con Rivaroxaban (dosis única de 10 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (PT, aPTT). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de Rivaroxaban.

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

#### *AINE e inhibidores de la agregación plaquetaria*

No se observó una prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de Rivaroxaban (15 mg) y 500 mg de naproxeno. No obstante, algunas personas pueden tener una respuesta farmacodinámica más pronunciada.

No se observó ninguna interacción farmacocinética ni farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró Rivaroxaban concomitantemente con 500 mg de ácido acetilsalicílico.

El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró ninguna interacción farmacocinética con Rivaroxaban (15 mg); sin embargo, se observó un aumento del tiempo de sangrado en un subgrupo de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, las concentraciones de P-selectina o los receptores GPIIb/IIIa.

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINE (incluyendo ácido acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que estos medicamentos aumentan, de por sí, el riesgo de hemorragia.

#### *SSRI/SNRI*

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

#### *Warfarina*

Los cambios de tratamiento con warfarina (INR de 2,0 a 3,0), un antagonista de la vitamina K, a Rivaroxaban (20 mg) o de Rivaroxaban (20 mg) a warfarina (INR de 2,0 a 3,0) aumentaron el tiempo de protrombina/INR (Neoplastin) de forma importante (pueden observarse valores individuales del INR de hasta 12), mientras que los efectos sobre el aPTT, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena (ETP) fueron aditivos.

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

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

No se observó ninguna interacción farmacocinética entre warfarina y Rivaroxaban.

#### *Inductores del CYP3A4*

La administración concomitante de Rivaroxaban con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, produjo una disminución aproximada del 50 % del AUC media de Rivaroxaban, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de Rivaroxaban con otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de Rivaroxaban. Por tanto, la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 deberá evitarse a menos que el paciente esté estrechamente monitorizado para detectar signos o síntomas de trombosis.

#### *Otros tratamientos concomitantes*

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

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

#### *Parámetros de laboratorio*

Dra. Eliana Krieger  
Co-Directora Técnica - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina





Los parámetros de la coagulación (p. ej., PT, aPTT, HepTest) se ven afectados de la forma esperada debido al mecanismo de acción de Rivaroxaban.

**Fertilidad, embarazo y lactancia**

*Embarazo*

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Rivaroxaban en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado la presencia de toxicidad reproductiva. Debido a la posible toxicidad reproductiva, riesgo intrínseco de hemorragia y la evidencia de que Rivaroxaban atraviesa la placenta, Rivaroxaban está contraindicado durante el embarazo.

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

*Lactancia*

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

*Fertilidad*

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

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

**REACCIONES ADVERSAS:**

*Resumen del perfil de seguridad*

Se ha evaluado la seguridad de Rivaroxaban en trece ensayos clínicos de fase III, que incluyeron a 53.103 pacientes expuestos a Rivaroxaban (consulte la tabla 6).

**Tabla 6: Cantidad de pacientes estudiados, dosis total diaria y duración máxima del tratamiento en los estudios de fase III.**

Indicación	Cantidad de pacientes*	Dosis total diaria	Duración máxima del tratamiento
Prevención de tromboembolismo venoso (VTE) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6097	10 mg	39 días
Prevención del VTE en pacientes enfermos	3997	10 mg.	39 días
Tratamiento de DVT, PE y prevención de las recurrencias	6790	Día 1 - 21: 30 mg. Día 22 en adelante: 20 mg. Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7750	20 mg.	41 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han padecido un síndrome coronario agudo (ACS)	10.225	5 mg o 10 mg respectivamente, administrado conjuntamente con ASA o bien con ASA más clopidogrel o	31 meses

Dra. Eliana Krieger  
Co-Directora Técnica - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina



		ticlopidina	
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con CAD/PAD	18.244	5 mg administrado conjuntamente con ASA o bien solo 10 mg	47 meses
*Pacientes expuestos por lo menos a una dosis de Rivaroxaban			

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron Rivaroxaban fueron hemorragias (Tabla 7). Las hemorragias notificadas con mayor frecuencia fueron epistaxis (4,5%) y la hemorragia del tracto gastrointestinal (3,8 %).

**Tabla 7: Eventos de hemorragia\* y anemia en los pacientes expuestos a Rivaroxaban en los estudios de fase III finalizados**

Indicación	Cualquier hemorragia	Anemia
Prevención del VTE en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6,8 % de los pacientes	5,9 % de los pacientes
Prevención del VTE en pacientes enfermos	12,6 % de los pacientes	2,1 % de los pacientes
Tratamiento de DVT, PE y prevención de las recurrencias	23 % de los pacientes	1,6 % de los pacientes
Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	28 por 100 pacientes-años	2,5 por 100 pacientes-años
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes después de un ACS	22 por 100 pacientes-años	1,4 por 100 pacientes-años
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con CAD/PAD	6,7 por 100 pacientes-años	0,15 por 100 pacientes-años**
* Para todos los estudios de Rivaroxaban se recopilaron, notificaron y adjudicaron todos los acontecimientos de hemorragia.		
** En el estudio COMPASS existe una incidencia baja de anemia debido a que se aplicó una estrategia selectiva para la recopilación de acontecimientos adversos.		

*Tabla de reacciones adversas*

Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con Rivaroxaban se resumen en la Tabla 8, según la clasificación por órganos y sistemas (en el MedDRA) y según la frecuencia.

Las frecuencias se definen como:

muy frecuentes (≥ 1/10)

frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)

poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100)

raras (≥ 1/10.000 a < 1/1000)

muy raras (< 1/10.000)

frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

**Tabla 8: Todas las reacciones adversas notificadas en pacientes en ensayos clínicos de fase III o por uso poscomercialización\***

Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
<b>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</b>				

Dra. Eliana Krieger  
Co-Directora Técnica - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina





Anemia (incl. respectivos parámetros laboratorio)	Trombocitosis (incl. recuento de plaquetas de elevado) <sup>A</sup> , trombocitopenia			
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>				
	Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico		Reacciones anafilácticas, incluso shock anafiláctico	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Mareos, cefalea	Hemorragia cerebral e intracraneal, síncope			
<b>Trastornos oculares</b>				
Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)				
<b>Trastornos cardíacos</b>				
	Taquicardia			
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipotensión, hematoma				
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Epistaxis, hemoptisis				
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal), dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, náuseas, estreñimiento <sup>A</sup> , diarrea, vómitos <sup>A</sup>	Sequedad de boca			
<b>Trastornos hepato biliares</b>				
Transaminasas elevadas	Insuficiencia hepática, bilirrubina elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada <sup>A</sup> , GGT elevada <sup>A</sup>	Ictericia, bilirrubina conjugada elevada (con o sin elevación concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (que incluye lesión traumática hepatocelular)		
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Prurito (incl. casos)	Urticaria		Síndrome de Stevens-	

Dra. Eliana Krieger  
 Co-Directora Técnica - Apoderada  
 Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.  
 Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB  
 Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
 Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
 B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

[abbott.argentina.regulatorio@abbott.com](mailto:abbott.argentina.regulatorio@abbott.com)

Tel.: 54 11 42294245

Fax: 54 11 4229 4366





raros de prurito generalizado), exantema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea			Johnson/ necrosis epidérmica tóxica, síndrome DRESS	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Dolor en las extremidades <sup>A</sup>	Hemartrosis	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundario a una hemorragia
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia <sup>B</sup> ), insuficiencia renal (incl. creatinina elevada en sangre, urea elevada en sangre)				Insuficiencia renal /insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente para causar hipoperfusión
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Fiebre <sup>A</sup> , edema periférico, disminución general de la fuerza y la energía (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar (indisposición) (incl. malestar general)	Edema localizado <sup>A</sup>		
<b>Exploraciones complementarias</b>				
	LDH elevada <sup>A</sup> , lipasa elevada <sup>A</sup> , amilasa elevada <sup>A</sup>			
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>				
Hemorragia después de una intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), contusión, secreción de la herida <sup>A</sup>		Pseudoaneurisma vascular <sup>C</sup>		
<p>A: observado en la prevención del VTE en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla</p> <p>B: observado en el tratamiento de la DVT, PE y prevención de sus recurrencias como muy frecuente en mujeres &lt; 55 años.</p> <p>C: observado como poco frecuente en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido un ACS (tras una intervención coronaria percutánea)</p> <p>* Se aplicó una estrategia selectiva preespecificada para la recopilación de acontecimientos adversos. Debido a que la incidencia de reacciones adversas no aumentó y a que no se identificó ninguna reacción adversa nueva, no se han</p>				

Dra. Eliana Krieger  
 Co-Directora Técnica - Apoderada  
 Abbott Laboratories Argentina



incluido los datos del estudio COMPASS para el cálculo de la frecuencia en esta tabla.

#### *Descripción de reacciones adversas seleccionadas*

Debido a su mecanismo de acción farmacológica, el uso de Rivaroxaban puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, que puede dar lugar a una anemia post-hemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un posible desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia, la anemia o ambas. En los estudios clínicos se observó sangrado de mucosas (es decir, sangrado nasal, gingival, gastrointestinal, genitourinario, incluso sangrado vaginal anormal o menstrual elevado) y anemia con mayor frecuencia durante el tratamiento a largo plazo con Rivaroxaban en comparación con el tratamiento con VKA. Por lo tanto, además de la vigilancia clínica adecuada, el análisis de laboratorio de hemoglobina/hematocrito podría ser valioso para detectar sangrados ocultos y cuantificar la relevancia clínica de sangrados manifiestos, según se considere apropiado. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en ciertos grupos de pacientes, como, por ejemplo, en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante que afecte a la hemostasia. El sangrado menstrual puede ser más intenso o prolongarse. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, cefalea o tumefacción inexplicada, disnea o shock de causa desconocida. En algunos casos, a consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de isquemia cardíaca, como dolor torácico o angina de pecho.

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

#### **SOBREDOSIFICACIÓN:**

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

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

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

#### *Tratamiento de la hemorragia*

En caso de producirse una complicación hemorrágica en un paciente que recibe tratamiento con Rivaroxaban, se deberá retrasar la siguiente administración de Rivaroxaban o interrumpir el tratamiento si se considera conveniente. Rivaroxaban tiene una semivida de eliminación de entre 5 y 13 horas. Las medidas terapéuticas deben individualizarse según la gravedad y la ubicación de la hemorragia. En caso necesario, podría aplicarse el tratamiento sintomático adecuado, como la compresión mecánica (por ejemplo, en caso de epistaxis intensa), hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, reemplazo de fluidos y apoyo hemodinámico, hemoderivados (concentrado de hematíes o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o la coagulopatía asociadas) o plaquetas.

Si la hemorragia no se puede controlar con las medidas anteriores, debería considerarse la administración de un agente de reversión procoagulante específico, como el concentrado de complejo de protrombina (PCC), el concentrado de complejo de protrombina activado (APCC) o el factor VIIa recombinante (r-FVIIa). Sin embargo, actualmente hay una experiencia clínica muy limitada con el uso de estos medicamentos en pacientes que reciben Rivaroxaban. La recomendación se basa también en datos no clínicos limitados. Deberá plantearse la readministración de factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría de la hemorragia. Dependiendo de la disponibilidad local, en caso de hemorragia mayor debe considerarse consultar a un experto en coagulación.

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

Dra. Eliana Krieger  
Co-Directora Técnica - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina



Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un centro de toxicología, por ejemplo:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital de Niños Pedro Elizalde (011) 4300-2115

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

#### CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C en su envase original

#### PRESENTACIÓN:

**Rivacrist 10 mg:** Envases conteniendo 7, 15, 30, 60 y 90 (UH) comprimidos recubiertos

**Rivacrist 15 mg:** Envases conteniendo 7, 15, 30, 60 y 90 (UH) comprimidos recubiertos

**Rivacrist 20 mg:** Envases conteniendo 7, 15, 30, 60 y 90 (UH) comprimidos recubiertos

#### MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Elaborado y acondicionado en: Abbott Laboratories Argentina S.A. - Ing. Butty 240, Piso 12°, Ciudad de Buenos Aires -

Planta Industrial: Avda. Valentín Vergara 7989, Ingeniero Allan, Partido de Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires

- Directora Técnica: Mónica E. Yoshida- Farmacéutica

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

[http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/fvg\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html)

Para información adicional y reporte de evento adverso con el producto comunicarse al Departamento Médico: 011-6090-3100.

*Fecha de última revisión:*

*Aprobado por disposición:*



ANMAT - Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ingeniero Butty 240, Piso 12° AFB

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989

B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

[abbott.argentina.regulatorio@abbott.com](mailto:abbott.argentina.regulatorio@abbott.com)

Tel.: 54 11 42294245

Página 26 de 26 11 4229 4366





Proyecto de Rótulo Primario (Foil de Aluminio Blister)

---

**RIVACRIST**  
**RIVAROXABAN 10 MG**  
Comprimidos Recubiertos  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Lote:

Vencimiento:

Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

[abbott.argentina.regulatorio@abbott.com](mailto:abbott.argentina.regulatorio@abbott.com)  
Tel.: 54 11 42294245  
Fax: 54 11 4229 4366

Página 1 de 3

Dra. Eliana Krieger  
Co-Directora Técnica - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina





Proyecto de Rótulo Primario (Foil de Aluminio Blister)

---

**RIVACRIST**  
**RIVAROXABAN 15 MG**  
Comprimidos Recubiertos  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Lote:

Vencimiento:

Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

[abbott.argentina.regulatorio@abbott.com](mailto:abbott.argentina.regulatorio@abbott.com)  
Tel.: 54 11 42294245  
Fax: 54 11 4229 4366

Página 2 de 3

Dra. Eliana Krieger  
Co-Directora Técnica - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina







Proyecto de Rótulo Primario (Foil de Aluminio Blister)

**RIVACRIST**  
**RIVAROXABAN 20 MG**  
Comprimidos Recubiertos  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Lote:

Vencimiento:



Abbott Laboratories Argentina S.A.  
CUIT 30500846301 AFB  
Dirección de Buenos Aires  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

[abbott.argentina.regulatorio@abbott.com](mailto:abbott.argentina.regulatorio@abbott.com)

Tel.: 54 11 42294245  
Fax: 54 11 4229 4366

Página 3 de 3





## Proyecto de Rótulo Secundario

### RIVACRIST RIVAROXABAN

Comprimidos Recubiertos - Venta bajo receta - Industria Argentina

**Envases conteniendo 15 comprimidos recubiertos (\*)**

#### COMPOSICIÓN

##### Comprimido Recubierto 10 mg contiene:

Rivaroxaban 10,0 mg; Celulosa Microcristalina 40,0 mg; Lactosa Monohidrato 27,9 mg; Croscarmelosa Sódica 3,0 mg; Hipromelosa 3,0 mg; Lauril Sulfato de Sodio 0,5 mg; Estearato de Magnesio 0,6 mg.; Hipromelosa 1,50 mg, Polietilenglicol 0,50 mg; Dióxido de Titanio 0,485 mg; Óxido de Hierro Rojo 0,015 mg

#### POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Según criterio médico – Ver prospecto adjunto.

Administración Oral

#### CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C en su envase original

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS  
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO**

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Elaborado y acondicionado en: Abbott Laboratories Argentina S.A. - Ing. Butty 240, Piso 12°, Ciudad de Buenos Aires -  
Planta Industrial: Avda. Valentín Vergara 7989, Ingeniero Allan, Partido de Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires  
- Directora Técnica: Mónica E. Yoshida- Farmacéutica

*Fecha de última revisión:*

*Aprobado por disposición:*

*Fecha de vencimiento:*

*Número de lote:*

*Troquel:*

*(\*) Rótulos del mismo formato y tenor se utilizará para presentaciones de 7, 30, 60 y 90 (UH) comprimidos recubiertos*



ANMAT - Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ingeniero Butty 240, Piso 12° AFB

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989

B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Comisión  
Nacional de  
Medicamentos  
Argentina

[abbott.argentina.regulatorio@abbott.com](mailto:abbott.argentina.regulatorio@abbott.com)

Tel.: 54 11 42294245

Página 1 de 1 54 11 4229 4366





## Proyecto de Rótulo Secundario

### **RIVACRIST RIVAROXABAN**

Comprimidos Recubiertos - Venta bajo receta - Industria Argentina

#### **Envases conteniendo 15 comprimidos recubiertos**

#### **COMPOSICIÓN**

##### **Comprimido Recubierto 15 mg contiene:**

Rivaroxaban 15,0 mg; Celulosa Microcristalina 60,0 mg; Lactosa Monohidrato 41,85 mg; Croscarmelosa Sódica 4,5 mg; Hipromelosa 4,5 mg; Lauril Sulfato de Sodio 0,75 mg; Estearato de Magnesio 0,9 mg; Hipromelosa 2,25 mg, Polietilenglicol 0,75 mg; Dióxido de Titanio 0,525 mg; Óxido de Hierro Rojo 0,225 mg

#### **POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

Según criterio médico – Ver prospecto adjunto.

Administración Oral

#### **CONSERVACIÓN:**

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C en su envase original

#### **MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO**

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Elaborado y acondicionado en: Abbott Laboratories Argentina S.A. - Ing. Butty 240, Piso 12°, Ciudad de Buenos Aires -

Planta Industrial: Avda. Valentín Vergara 7989, Ingeniero Allan, Partido de Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires

- Directora Técnica: Mónica E. Yoshida- Farmacéutica

*Fecha de última revisión:*

*Aprobado por disposición:*

*Fecha de vencimiento:*

*Número de lote:*

*Troquel:*

*(\*) Rótulos del mismo formato y tenor se utilizará para presentaciones de 7, 30, 60 y 90 (UH) comprimidos recubiertos*



ANMAT  
KRIEGER Eliana Vanesa  
CUIL 27260692572

Ingeniero Butty 240, Piso 12° AFB

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989

B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

r  
oderada  
entina

[abbott.argentina.regulatorio@abbott.com](mailto:abbott.argentina.regulatorio@abbott.com)

Tel.: 54 11 42294245

Página 1 de 1 54 11 4229 4366





## Proyecto de Rótulo Secundario

### RIVACRIST RIVAROXABAN

Comprimidos Recubiertos - Venta bajo receta - Industria Argentina

**Envases conteniendo 15 comprimidos recubiertos**

#### COMPOSICIÓN

##### Comprimido Recubierto 20 mg contiene:

Rivaroxaban 20,0 mg; Celulosa Microcristalina 80,0 mg; Lactosa Monohidrato 55,8 mg ; Croscarmelosa Sódica 6,0 mg; Hipromelosa 6,0 mg; Lauril Sulfato de Sodio 1,0 mg; Estearato de Magnesio 1,2 mg; Hipromelosa 3,00 mg, Polietilenglicol 1,00 mg; Dióxido de Titanio 0,300 mg; Óxido de Hierro Rojo 0,700 mg

#### POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Según criterio médico – Ver prospecto adjunto.

Administración Oral

#### CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C en su envase original

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS  
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO**

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Elaborado y acondicionado en: Abbott Laboratories Argentina S.A. - Ing. Butty 240, Piso 12°, Ciudad de Buenos Aires -

Planta Industrial: Avda. Valentín Vergara 7989, Ingeniero Allan, Partido de Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires

- Directora Técnica: Mónica E. Yoshida- Farmacéutica

*Fecha de última revisión:*

*Aprobado por disposición:*

*Fecha de vencimiento:*

*Número de lote:*

*Troquel:*

*(\*) Rótulos del mismo formato y tenor se utilizará para presentaciones de 7, 30, 60 y 90 (UH) comprimidos recubiertos*



ANMAT - Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ingeniero Butty 240, Piso 12° AFB

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989

B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

r  
oderada  
entina

KRIEGER Eliana Vanesa

CUIL 27260692572

[abbott.argentina.regulatorio@abbott.com](mailto:abbott.argentina.regulatorio@abbott.com)

Tel.: 54 11 42294245

Página 1 de 1 54 11 4229 4366



26 de noviembre de 2020

## DISPOSICIÓN N° 8657

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

### CERTIFICADO N° 59342

#### TROQUELES

#### EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000335-19-4

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
RIVAROXABAN 10 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	663997
RIVAROXABAN 15 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	664000
RIVAROXABAN 20 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	664013



SIERRAS Roberto Daniel  
CUIL 20182858685

Buenos Aires, 26 DE NOVIEMBRE DE 2020.-

**DISPOSICIÓN N° 8657**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)  
CERTIFICADO N° 59342**

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: ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6401

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: RIVACRIST

Nombre Genérico (IFA/s): RIVAROXABAN

Concentración: 10 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

RIVAROXBAN 10 mg
------------------

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

CELULOSA MICROCRISTALINA 40 mg NÚCLEO 1 LACTOSA MONOHIDRATO 27,9 mg NÚCLEO 1 CROSCARMELOSA SODICA 3 mg NÚCLEO 1 HIPROMELOSA 3 mg NÚCLEO 1 LAURIL SULFATO DE SODIO 0,5 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 0,6 mg NÚCLEO 1 HIPROMELOSA 1,5 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 0,5 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 0,485 mg CUBIERTA 1 OXIDO DE HIERRO ROJO 0,015 mg CUBIERTA 1
---

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

Envase Primario: BLISTER PVC/PVDC/PVC+ALU

Contenido por envase primario: 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: RIVACRIST 10 MG: ENVASES CONTENIENDO 7, 15, 30, 60 Y 90 (UH) COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 15, 30, 60, 90 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 7

Período de vida útil: 12 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C EN SU ENVASE ORIGINAL

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: Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos, inhibidores directos del factor Xa, código ATC: B01AF01

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo, tales como insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, 75 años o más, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular previo o accidente isquémico transitorio. Prevención de tromboembolismo venoso (VTE) en pacientes adultos que se sometan a una cirugía electiva de reemplazo de rodilla o cadera. Tratamiento de trombosis venosa profunda (DVT) y embolia pulmonar (PE), y prevención de DVT y PE recurrente en 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
ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A.	3909/15	AV. VALENTIN VERGARA 7989 FLORENCIO VARELA BSAS	INGENIERO ALLAN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A.	3909/15	AV. VALENTIN VERGARA 7989 FLORENCIO VARELA BSAS	INGENIERO ALLAN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
---------------------------------------	---------	--	---	------------------------

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A.	3909/15	AV. VALENTIN VERGARA 7989 FLORENCIO VARELA BSAS	INGENIERO ALLAN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: RIVACRIST

Nombre Genérico (IFA/s): RIVAROXABAN

Concentración: 15 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
RIVAROXABAN 15 mg

<b>Excipiente (s)</b>
CELULOSA MICROCRISTALINA 60 mg NÚCLEO 1 LACTOSA MONOHIDRATO 41,85 mg NÚCLEO 1 CROSCARMELOSA SODICA 4,5 mg NÚCLEO 1 HIPROMELOSA 4,5 mg NÚCLEO 1 LAURILSULFATO DE SODIO 0,75 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 0,9 mg NÚCLEO 1 HIPROMELOSA 2,25 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 0,75 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 0,525 mg CUBIERTA 1 OXIDO DE HIERRO ROJO 0,225 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER PVC/PVDC/PVC+ALU

Contenido por envase primario: 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS  
15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: RIVACRIST 15 MG: ENVASES CONTENIENDO 7,  
15, 30, 60 Y 90 (UH) COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 15, 30, 60, 90 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 7

Período de vida útil: 12 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE  
HASTA 30°C EN SU ENVASE ORIGINAL

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: Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos,  
inhibidores directos del factor Xa, código ATC: B01AF01

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica en  
pacientes con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo,  
tales como insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, 75 años o más, diabetes  
mellitus, accidente cerebrovascular previo o accidente isquémico transitorio.  
Prevención de tromboembolismo venoso (VTE) en pacientes adultos que se  
sometan a una cirugía electiva de reemplazo de rodilla o cadera. Tratamiento de

trombosis venosa profunda (DVT) y embolia pulmonar (PE), y prevención de DVT y PE recurrente en 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
ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A.	3909/15	AV. VALENTIN VERGARA 7989 FLORENCIO VARELA BSAS	INGENIERO ALLAN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A.	3909/15	AV. VALENTIN VERGARA 7989 FLORENCIO VARELA BSAS	INGENIERO ALLAN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A.	3909/15	AV. VALENTIN VERGARA 7989 FLORENCIO VARELA BSAS	INGENIERO ALLAN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: RIVACRIST

Nombre Genérico (IFA/s): RIVAROXABAN

Concentración: 20 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

RIVAROXABAN 20 mg
-------------------

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

CELULOSA MICROCRISTALINA 80 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 55,8 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 6 mg NÚCLEO 1
HIPROMELOSA 6 mg NÚCLEO 1
LAURILSULFATO DE SODIO 1 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,2 mg NÚCLEO 1
HIPROMELOSA 3 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 1 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,3 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO 0,7 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER PVC/PVDC/PVC+ALU

Contenido por envase primario: 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: RIVACRIST 20 MG: ENVASES CONTENIENDO 7, 15, 30, 60 Y 90 (UH) COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 15, 30, 60, 90 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 7

Período de vida útil: 12 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C EN SU ENVASE ORIGINAL

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: Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos, inhibidores directos del factor Xa, código ATC: B01AF01

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo, tales como insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, 75 años o más, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular previo o accidente isquémico transitorio. Prevención de tromboembolismo venoso (VTE) en pacientes adultos que se sometan a una cirugía electiva de reemplazo de rodilla o cadera. Tratamiento de trombosis venosa profunda (DVT) y embolia pulmonar (PE), y prevención de DVT y PE recurrente en 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
ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A.	3909/15	AV. VALENTIN VERGARA 7989 FLORENCIO VARELA BSAS	INGENIERO ALLAN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b)Acondicionamiento primario:

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A.	3909/15	AV. VALENTIN VERGARA 7989 FLORENCIO VARELA BSAS	INGENIERO ALLAN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A.	3909/15	AV. VALENTIN VERGARA 7989 FLORENCIO VARELA BSAS	INGENIERO ALLAN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000335-19-4



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932