



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **10540**

BUENOS AIRES, **09 DIC. 2015**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012218-15-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma DR. LAZAR Y CIA. S.A. QUIMICA E INDUSTRIAL, solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada RIVAROXABAN LAZAR / RIVAROXABAN Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RIVAROXABAN 10,0 mg - 15,0 mg - 20,0 mg, aprobada por Certificado N° 57.734.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92

1
5
LV



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° = **10540**

(t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que a fojas 81 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 2 a 58 e información para el paciente de fojas 59 a 70, desglosando de fojas 2 a 20 y 59 a 62, para la Especialidad Medicinal denominada RIVAROXABAN LAZAR / RIVAROXABAN Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RIVAROXABAN 10,0 mg - 15,0 mg - 20,0 mg, propiedad de la firma DR. LAZAR Y CIA. S.A. QUIMICA E INDUSTRIAL.

ARTICULO 2º. - Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.734 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

15 w



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **10540**

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-012218-15-0

DISPOSICIÓN Nº = **10540**

Jfs

DR. LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1368/2016
A.N.M.A.T.



10540

PROYECTO DE PROSPECTO - POR TRIPLICADO

RIVAROXABÁN LAZAR®
RIVAROXABÁN
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Argentina

09 DIC. 2015

Formula cuali-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

Rivaroxaban	10,00 mg
Celulosa microcristalina PH 101	40,70 mg
Croscarmelosa sódica	3,00 mg
Lactosa monohidrato	27,20 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 5 cp	3,00 mg
Lauril sulfato de sodio	0,50 mg
Estearato de magnesio	0,60 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	1,80 mg
Dióxido de titanio	0,96 mg
Polietilenglicol 400	0,24 mg
Óxido de hierro rojo	0,01 mg

Cada comprimido recubierto de 15 mg contiene:

Rivaroxaban	15,00 mg
Celulosa microcristalina PH 101	37,50 mg
Croscarmelosa sódica	3,00 mg
Lactosa monohidrato	25,40 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 5 cp	3,00 mg
Lauril sulfato de sodio	0,50 mg
Estearato de magnesio	0,60 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	1,80 mg
Dióxido de titanio	0,96 mg
Polietilenglicol 400	0,24 mg
Óxido de hierro rojo	0,10 mg

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

Rivaroxaban	20,00 mg
Celulosa microcristalina PH 101	35,00 mg
Croscarmelosa sódica	3,00 mg
Lactosa monohidrato	22,90 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 5 cp	3,00 mg
Lauril sulfato de sodio	0,50 mg

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

JOSE RIBOTTA
APODERADO



Estearato de magnesio	0,60 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	1,80 mg
Dióxido de titanio	0,96 mg
Polietilenglicol 400	0,24 mg
Óxido de hierro rojo	0,20 mg

Acción terapéutica:

Inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo. Código ATC: B01AX06

Indicaciones:

Rivaroxabán Lazar® está indicado para la prevención del tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica ortopédica mayor de las extremidades inferiores. En el tratamiento de la trombosis profunda (TVP). Prevención de accidentes cerebrovasculares (ACV) y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular.

Propiedades farmacológicas:

Acción farmacológica:

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

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

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: agente antritrombótico.

Código ATC: B01AX06

Efectos farmacodinámicos:

En los seres humanos se ha observado una inhibición de la actividad del factor Xa. El tiempo de protrombina (TP) es afectado por el Comprimidos recubiertos de manera dependiente de la dosis, con una correlación estrecha con las concentraciones plasmáticas (el valor de r es igual a 0,98) si se empleó Neoplastina para el análisis. Otros reactivos proporcionarían unos resultados diferentes. La lectura del TP debe hacerse en unos segundos, porque el INR (cociente normalizado internacional) solo se ha calibrado y validado en el caso de los cumarínicos y no puede utilizarse con ningún otro anticoagulante. En los pacientes sometidos a una intervención de cirugía ortopédica mayor de las

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

JOSE RIBOTTA
APODERADO



extremidades inferiores, los percentiles 5/95 del TP (Neoplastina), de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido recubierto (es decir, en el momento del efecto máximo) variaron entre 13 y 33 segundos.

En los pacientes con fibrilación auricular no valvular que reciben Comprimidos recubiertos para la prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico, los percentiles 5/95 del TP (Neoplastina), de 1 a 4 horas después de tomar el comprimido recubierto (es decir, en el momento del efecto máximo) variaron entre 14 y 40 segundos en los pacientes tratados con 20 mg una vez al día y entre 10 y 50 segundos los pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con 15 mg una vez al día.

El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el HepTest® también están prolongados, de manera dependiente de la dosis, sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico del Comprimidos recubiertos. La actividad anti-factor Xa también es afectada por el Comprimidos recubiertos, sin embargo, no se dispone de un patrón para la calibración.

No es necesario vigilar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento con Rivaroxabán Lazar®.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción y biodisponibilidad:

La biodisponibilidad absoluta del Comprimidos recubiertos es alta (80-100%) para la dosis de 10 mg. El Comprimidos recubiertos se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (Cmax) de dos a cuatro horas después de tomar el comprimido recubierto.

La toma con alimento no afecta el ABC ni la Cmax de Comprimidos recubiertos a la dosis de 10 mg. La dosis de 10 mg de Comprimidos recubiertos puede tomarse con o sin alimentos (véase Posología y forma de administración).

Debido a un grado reducido de absorción se determinó para el comprimido recubierto de 20 mg una biodisponibilidad oral del 66% bajo condiciones de ayuno. Cuando los comprimidos recubiertos de 20 mg se administran junto con alimentos se observan aumentos del ABC promedio del 39% en comparación con la administración en ayunas, lo que indica una absorción casi completa y una biodisponibilidad oral alta. Rivaroxabán Lazar® de 15 mg y 20 mg se deben tomar con alimentos (véase Posología y forma de administración).

La variabilidad de las propiedades farmacocinéticas del Comprimidos recubiertos es moderada con una variabilidad interindividual (CV%) entre el 30 y el 40%, excepto el día de la cirugía y el día siguiente cuando la variabilidad de la exposición es alta (70%).

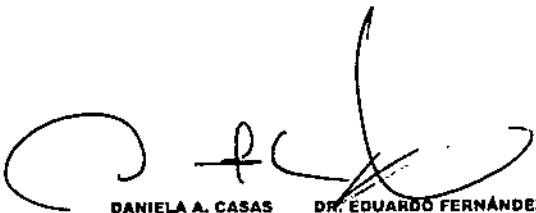
Distribución:

En los seres humanos, la unión a las proteínas plasmáticas es alta, de aproximadamente el 92 a 95%, y la albúmina sérica es el principal componente de unión. El volumen de distribución es moderado, el Vss es de aproximadamente 50 litros.

Metabolismo y eliminación:

De la dosis administrada de Comprimidos recubiertos, aproximadamente 2/3 se eliminan por degradación metabólica, siendo la mitad eliminado renalmente y la otra mitad se elimina por vía fecal. El otro 1/3 de la dosis administrada se elimina por excreción directa renal como principio activo inalterado en la orina, principalmente por secreción renal activa.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


JOSE RIBOTTA
APODERADO



El Comprimidos recubiertos es metabolizado mediante el CYP3A4 y el CYP2J2 y por mecanismos independientes del CYP. Las principales localizaciones de la biotransformación son la degradación oxidativa de la porción de morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida.

A partir de investigaciones in vitro, se ha observado que el Comprimidos recubiertos es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glucoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama).

El Comprimidos recubiertos no modificado es el compuesto más importante del plasma humano, y no presencia de metabolitos circulantes activos mayores ni activos. Con una depuración sistémica de aproximadamente 10l/h, el Comprimidos recubiertos puede clasificarse como fármaco de depuración baja. La eliminación del Comprimidos recubiertos del plasma se produjo con semividas terminales de 5 a 9 horas en personas jóvenes, y con semividas terminales de 11 a 13 horas en personas de edad avanzada.

Pacientes geriátricos:

Los pacientes de edad avanzada presentaron concentraciones plasmáticas más altas que los pacientes más jóvenes, y los valores del ABC media fueron aproximadamente 1,5 veces más altos, principalmente debido a la disminución (aparente) renal total y renal (véase Posología y forma de administración).

Sexo:

No hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas entre los pacientes varones y las mujeres (véase Posología y forma de administración")

Categorías de pesos diferentes:

Los extremos en el peso corporal (<50 kg en comparación con <120 kg) solo tuvieron un efecto pequeño en las concentraciones plasmáticas de Comprimidos recubiertos (menos del 25%) (Véase "Posología y forma de administración")

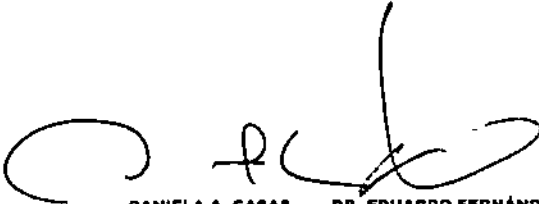
Insuficiencia hepática:

Se ha estudiado el efecto de la disfunción hepática en la farmacocinética de Comprimidos recubiertos en sujetos categorizados según la clasificación de Child Pugh, un procedimiento estándar en el desarrollo clínico. El objetivo original de la clasificación de Child Pugh es evaluar el pronóstico de la hepatopatía crónica, principalmente la cirrosis.

En los pacientes a los que se pretende administrar anticoagulantes, el aspecto crítico de la insuficiencia es la síntesis reducida de factores de la coagulación normal en el hígado. Debido a que este aspecto es reflejado solo por una de las cinco determinaciones clínicas/bioquímicas que constituyen el sistema de clasificación de Child Pugh, el riesgo de hemorragia en pacientes no pude correlacionarse claramente con este esquema de clasificación. Por tanto, la decisión de tratar a pacientes con un anticoagulante debe tomarse independientemente de la clasificación de Child Pugh.

Rivaroxabán Lazar® está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con coagulopatía conducente a un riesgo relevante de hemorragia. Los pacientes con cirrosis y con disfunción hepática leve (clasificados como Child Pugh A) solo presentaron cambios menores en las propiedades farmacocinéticas del Comprimidos recubiertos (aumento de 1,2 veces el ABC del Comprimidos recubiertos, en promedio), lo que es casi comparable a su grupo testigo equiparado

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


JOSE RIBOTTA
APODERADO



sano. No se observó ninguna diferencia de importancia en las propiedades farmacodinámicas entre estos grupos.

En los pacientes con cirrosis y con disfunción hepática moderada (clasificados como Child Pugh B) el ABC media de Comprimidos recubiertos estaba aumentado significativamente en 2,3 veces, en comparación con los voluntarios sanos, debido a una depuración significativamente alterada del fármaco, lo que indica una enfermedad hepática significativa. El ABC se incrementó 2,6 veces. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática severa. La inhibición de la actividad del factor Xa aumentó en un factor de 2,6 en comparación con voluntarios sanos, e manera similar, la prolongación del TP también aumentó en un factor de 2,1. Los pacientes con disfunción hepática moderada eran más sensibles a Comprimidos recubiertos, dando lugar a una relación PK/PD más pronunciada entre la concentración y el TP.

No se dispone de datos en cuanto a los pacientes Child Pugh C (véase Posología y forma de administración y Contraindicaciones)

Insuficiencia renal

Hubo un aumento de la exposición del Comprimidos recubiertos, que se correlacionó de manera inversa con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones de la depuración de creatinina.

En las personas con disfunción renal leve (CrC de 80 a 50 ml/min), moderada (CrC de 50 a 30 ml/min) o severa (CrC de 30 a 15 ml/min), las concentraciones plasmáticas de Comprimidos recubiertos (ABC) estuvieron aumentadas 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos (véase "Posología y Forma de Administración" y "Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo").

Los aumentos correspondientes de los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados (véase Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo).

En los pacientes con insuficiencia renal leve, la inhibición total de la actividad del factor Xa aumentó en un factor de 1,5; en la insuficiencia renal moderada, en un factor de 1,9 y en la insuficiencia renal grave del 2,0, en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP aumentó, respectivamente, en factores de 1,3; 2,2 y 2,4 (véase Posología y forma de administración y advertencias y precauciones especiales de empleo).

No hay datos de pacientes con CrC < 15 ml/min.

No se recomienda el uso en pacientes con depuración de creatinina < 15 ml/min. Rivaroxabán Lazar® se ha de usar con precaución en pacientes con disfunción renal severa y depuración de creatinina de 15-30 ml/min (véase Posología y forma de administración y advertencias y precauciones especiales de empleo).

Debido a la enfermedad de fondo, los pacientes con insuficiencia renal severa tienen un mayor riesgo de hemorragia y de trombosis.

Niños y adolescentes:

No se dispone de datos en esta población de pacientes menores de 18 años (véase Posología y forma de administración y advertencias y precauciones especiales de empleo).

Diferencias interétnicas:

No se observaron diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre los pacientes de raza blanca, negra, latina, japonesa o china, en cuanto a las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas (véase Posología y forma de administración).

Datos preclínicos sobre seguridad

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA**DR. EDUARDO FERNÁNDEZ**
GERENTE**Dr. LAZAR y Cía. S.A.**
Química e Industrial
JOSE RIBOTTA
APODERADO



Salvo los efectos relacionados con un modo de acción farmacológico exagerado (hemorragias), los datos preclínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos, según los estudios sobre farmacología de la seguridad, toxicidad con dosis repetidas y genotoxicidad.

Se examinó la seguridad no clínica del Comprimidos recubiertos en estudios convencionales y adecuados de farmacología de la seguridad, toxicidad con dosis únicas y repetidas, genotoxicidad, fototoxicidad y toxicidad para la reproducción. No se observó ninguna toxicidad específica de órganos del Comprimidos recubiertos hasta la dosis más alta estudiada.

Posología y forma de administración

Forma de administración

Vía oral

Dosis habitual recomendada

La dosis recomendada para la prevención de la tromboembolia venosa en las intervenciones quirúrgicas ortopédicas mayores es de un comprimido recubierto de 10 mg, una vez al día.

Para la prevención de ACV en FA la dosis habitual recomendada es de 20 mg, una vez al día.

Para los pacientes con insuficiencia renal moderada ($CrC < 50-30$ ml/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

Duración del tratamiento:

Comprimidos recubiertos de 10 mg: Después de la cirugía mayor de cadera, los pacientes deben recibir tratamiento durante cinco semanas. Después de la cirugía mayor de rodilla, los pacientes deben recibir tratamiento durante dos semanas.

Comprimidos recubiertos de 15 y 20 mg: El tratamiento debe continuar, siempre y cuando persistan los factores de riesgo para accidente cerebro vascular y la embolia sistémica.

Forma y frecuencia de administración:

Un comprimido de Rivaroxabán Lazar® una vez al día.

Los comprimidos de Rivaroxabán Lazar® pueden tomarse con o sin alimentos.

Comprimidos recubiertos de 10 mg: La dosis inicial deberá administrarse de 6 a 10 horas después del final de la intervención quirúrgica, siempre que se haya restablecido la hemostasia. Si la dosis se omite, el paciente debe tomar Rivaroxabán Lazar® inmediatamente y continuar al día siguiente con la toma una vez al día, como antes.

Comprimidos recubiertos de 15 mg y 20 mg: Los pacientes con insuficiencia renal moderada ($CrC < 50-30$ ml/min), deben tomar un comprimido recubierto de 15 mg de Comprimidos recubiertos 1 vez al día.

Si la dosis se omite: si se ha olvidado una dosis, el paciente debe tomar Rivaroxabán Lazar® inmediatamente y continuar con la toma una vez al día, como se recomienda para el día siguiente.

La dosis no debe ser duplicada en el mismo día para compensar la dosis olvidada.

Dosis diaria máxima: la dosis máxima recomendada es del 20 mg.

Información adicional sobre poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia hepática: Rivaroxabán Lazar® está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con coagulopatía que lleva a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia (ver "Contraindicaciones").

No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con otras enfermedades hepáticas (ver "Propiedades farmacocinéticas").

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industria

JOSÉ RIBOTTA
APODERADO



Los datos clínicos limitados en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica.

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con disfunción hepática grave (Child Pugh C) (ver "Contraindicaciones" y "Propiedades farmacocinéticas")

Pacientes con disfunción renal: no se requiere ningún ajuste de la dosis si Rivaroxabán Lazar® se administra en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina CrC<80-50ml/min). Para los pacientes con disfunción renal moderada (CrC<50-30ml/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

Datos clínicos limitados obtenidos en pacientes con insuficiencia renal severa (CrC<30-15ml/min) indican que los niveles plasmáticos de Comprimidos recubiertos se incrementan significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto Rivaroxabán Lazar® debe utilizarse con precaución en los mismos.

El uso de Rivaroxabán Lazar® no se recomienda en pacientes con CrC<15ml/min (Ver "Advertencias y Precauciones especiales de uso" y "Propiedades farmacocinéticas")

Cambio de un antagonista de la vitamina K (AVK) a Rivaroxabán Lazar®: El tratamiento con AVK debe interrumpirse y la terapia de Rivaroxabán Lazar® debe iniciarse cuando el INR es <3.0.

Cuando los pacientes cambien de AVK a Rivaroxabán Lazar®, los valores de INR se elevarán falsamente después de la ingesta de Rivaroxabán Lazar®. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de Rivaroxabán Lazar® y por lo tanto no debe utilizarse (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Cambio de Rivaroxabán Lazar® a un antagonista de la vitamina K (AVK): Existe la posibilidad de la anticoagulación inadecuada durante la transición de Rivaroxabán Lazar® a AVK. Debe garantizarse anticoagulación adecuada continua durante toda transición a un anticoagulante alternativo. Debe advertirse que Rivaroxabán Lazar® puede contribuir a un INR elevado.

En los pacientes que cambian de Rivaroxabán Lazar® a AVK, deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea $\geq 2,0$. Durante los dos primeros días del período de cambio deben emplearse dosis estándar de AVK, seguidas por dosis de AVK orientadas por la determinación del INR. Mientras que los pacientes están con Rivaroxabán Lazar® y AVK, el INR no se debe determinar antes de 24 h (después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de Rivaroxabán Lazar®). Después de discontinuar Rivaroxabán Lazar®, la determinación del INR puede hacerse de manera fiable 24 h después de la última dosis (ver "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción" y "Posología y forma de administración").

Cambio de un anticoagulante parenteral a Rivaroxabán Lazar®: Los pacientes que actualmente reciben un anticoagulante por vía parenteral, inicie Rivaroxabán Lazar® de 0 a 2 hs antes del tiempo prevista para la próxima administración del fármaco parenteral (por ej. HBPM) o en el momento de la interrupción de la administración continua de un fármaco parenteral (por ej. heparina no fraccionada por vía intravenosa).

Cambio de Rivaroxabán Lazar® a un anticoagulante parenteral: Suspender Rivaroxabán Lazar® y administrar la primera dosis del anticoagulante parenteral cuando hubiera correspondido la próxima dosis programada de Rivaroxabán Lazar®.

Niños y adolescentes (desde el nacimiento hasta los 18 años): NO se han establecido la seguridad y la eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

JOSE RIBOTTA
APODERADO



Pacientes geriátricos: No se requiere ajuste de la dosis por edad (Ver "Propiedades Farmacocinéticas")

Sexo: No se requiere ajuste de la dosis por sexo (Ver "Propiedades Farmacocinéticas")

Peso corporal: No se requiere ajuste de la dosis por peso corporal (Ver "Propiedades Farmacocinéticas")

Diferencias étnicas: No se requiere ajuste de la dosis según las diferencias étnicas (Ver "Propiedades Farmacocinéticas")

Tratamiento de TEV – Posología y forma de administración:

Forma de administración: Vía oral

Dosis habitual recomendada: La dosis recomendada para el tratamiento inicial de TVP es de un comprimido recubierto de Rivaroxabán Lazar® 15 mg dos veces al día durante las primeras 3 semanas, seguidos de un comprimido recubierto de Rivaroxabán Lazar® 20 mg una vez al día para el tratamiento continuo y la prevención de TVP recurrente y EP.

Duración del tratamiento: El tratamiento debe continuar, siempre y cuando persista el riesgo para TEV (ver "Eficacia clínica y Seguridad").

Método y frecuencia de administración: Durante las primeras 3 semanas de tratamiento agudo se deben tomar 15 mg de Rivaroxabán Lazar® dos veces al día. Después de las primeras 3 semanas iniciales, el tratamiento con Rivaroxabán Lazar® debe continuarse con 20 mg una vez al día.

Los comprimidos recubiertos de Rivaroxabán Lazar® deben administrarse con alimentos.

Si la dosis se omite: Es esencial cumplir con la pauta posológica indicada.

Si la dosis se omite durante la etapa de tratamiento de 15 mg dos veces al día, el paciente debe tomar Rivaroxabán Lazar® inmediatamente para asegurar la administración de 30 mg de Rivaroxabán Lazar® diarios. En este caso deben ser administrados inmediatamente dos comprimidos recubiertos de Rivaroxabán Lazar® de 15 mg. El paciente deberá continuar con la dosis habitual de 15 mg dos veces al día tal como se recomienda para los días sucesivos.

Si la dosis se omite durante la etapa de tratamiento de 20 mg, una vez al día, el paciente debe tomar Rivaroxabán Lazar® inmediatamente para asegurar la administración de 20 mg de Rivaroxabán Lazar® diarios. El paciente deberá continuar con la dosis habitual de 20 mg una vez al día tal como se recomienda para los días sucesivos.

Dosis diaria máxima: La dosis máxima recomendada es de 30 mg durante las primeras tres semanas de tratamiento. En la etapa de tratamiento siguiente la dosis diaria recomendada es de 20 mg.


Información adicional sobre poblaciones especiales:

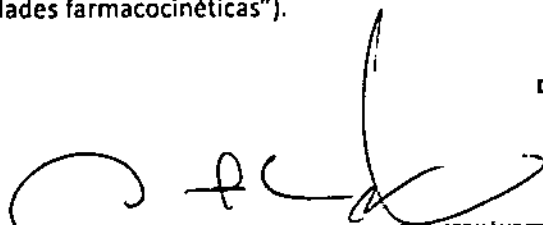
Pacientes con insuficiencia hepática: Rivaroxabán Lazar® está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con coagulopatía que lleva a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia.

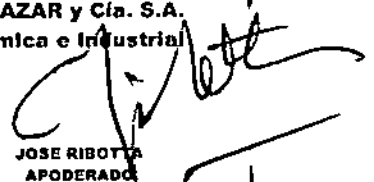
No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con otras enfermedades hepáticas (ver "Propiedades farmacocinéticas").

Los datos clínicos limitados en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica.

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) (ver "Contraindicaciones" y "Propiedades farmacocinéticas").


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial
JOSE RIBOTTA
APODERADO



Pacientes con disfunción renal: no se requiere ningún ajuste de la dosis si Rivaroxabán Lazar® se administra en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina $CrC < 80-50$ ml/min) o moderada ($CrC < 50-30$ ml/min) (ver "Propiedades farmacocinéticas")

Datos clínicos limitados obtenidos en pacientes con insuficiencia renal severa ($CrC < 30-15$ ml/min) indican que los niveles plasmáticos de Comprimidos recubiertos se incrementan significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto Rivaroxabán Lazar® debe utilizarse con precaución en los mismos.

El uso de Rivaroxabán Lazar® no se recomienda en pacientes con $CrC < 15$ ml/min (Ver advertencias y Precauciones especiales de uso", Propiedades farmacocinéticas").

Cambio de un antagonista de la vitamina K (AVK) a Rivaroxabán Lazar®: El tratamiento con AVK debe interrumpirse y la terapia de Rivaroxabán Lazar® debe iniciarse cuando el INR es $\leq 2,5$.

Cuando los pacientes cambien de AVK a Rivaroxabán Lazar®, los valores de INR se elevarán falsamente después de la ingesta de Rivaroxabán Lazar®. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de Rivaroxabán Lazar® y por lo tanto no debe utilizarse (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Cambio de Rivaroxabán Lazar® a un antagonista de la vitamina K (AVK): Existe la posibilidad de la anticoagulación inadecuada durante la transición de Rivaroxabán Lazar® a AVK. Debe garantizarse anticoagulación adecuada continua durante toda transición a un anticoagulante alternativo. Debe advertirse que Rivaroxabán Lazar® puede contribuir a un INR elevado.

En los pacientes que cambian de Rivaroxabán Lazar® a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea $\geq 2,0$. Durante los dos primeros días del período de cambio deben emplearse dosis estándar de AVK, seguidas por dosis de AVK orientadas por la determinación del INR. Mientras que los pacientes están con Rivaroxabán Lazar® y AVK, el INR no debe determinarse antes de 24 h (después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de Rivaroxabán Lazar®). Después de discontinuar Rivaroxabán Lazar®, la determinación del INR puede hacerse de manera fiable 24 h después de la última dosis (ver "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción" y "Posología y forma de administración").

Cambio de un anticoagulante parenteral a Rivaroxabán Lazar®: Los pacientes que actualmente reciben un anticoagulante por vía parenteral, inicie Rivaroxabán Lazar® de 0 a 2 hs antes del tiempo prevista para la próxima administración del fármaco parenteral (por ej. HBPM) en el momento de la interrupción de la administración continua de un fármaco parenteral (por ej. heparina no fraccionada por vía intravenosa).

Cambio de Rivaroxabán Lazar® a un anticoagulante parenteral: Suspender Rivaroxabán Lazar® y administrar la primera dosis del anticoagulante parenteral, cuando hubiera correspondido la próxima dosis programada de Rivaroxabán Lazar®.


Niños y adolescentes (desde el nacimiento hasta los 18 años): No se han establecido la seguridad y la eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

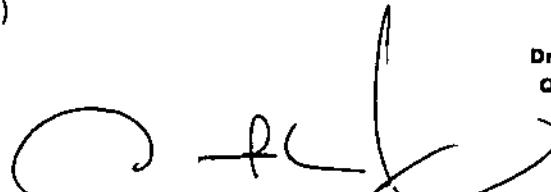
Pacientes geriátricos: No se requiere ajuste de la dosis por edad (Ver "Propiedades Farmacocinéticas")

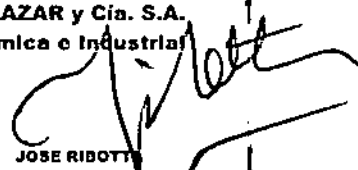
Sexo: No se requiere ajuste de la dosis por sexo (Ver "Propiedades Farmacocinéticas")

Peso corporal: No se requiere ajuste de la dosis por peso corporal (Ver "Propiedades Farmacocinéticas")

Diferencias étnicas: No se requiere ajuste de la dosis según las diferencias étnicas (Ver "Propiedades Farmacocinéticas")


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO HERNÁNDEZ
GERENTE


Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial
JOSE RIBOTTI
APODERADO



E10540

Contraindicaciones:

Rivaroxabán Lazar® está contraindicado en los pacientes:

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

Advertencias y Precauciones especiales de empleo

La decisión de iniciar o no el tratamiento anticoagulante se debe tomar de forma individualizada, a partir de la evaluación del riesgo trombótico y hemorrágico de cada paciente.

Debido a que estos fármacos no cuentan, aún, con un antídoto específico que revierta su efecto, se recomienda al personal de salud, realizar un seguimiento clínico continuado de los pacientes, evaluando el cumplimiento terapéutico, teniendo en cuenta las situaciones clínicas en las que sea necesario interrumpir o ajustar el tratamiento anticoagulante (ej.: aparición de sangrados y/o otros efectos adversos, intervenciones quirúrgicas, ajuste de dosis por variación en la función renal, posibles interacciones farmacológicas que pudieran llegar a presentarse, cambio del tipo de anticoagulante, etc.)


Advertir a sus pacientes acerca de:

- La importancia de la adherencia a dicho tratamiento, con el fin de evitar posibles complicaciones.
- Signos y síntomas de alarma y cuando es necesario solicitar la atención de un profesional.
- La necesidad de que los pacientes siempre informen a otros médicos, enfermeros, dentistas, farmacéuticos, o cualquier personal de la salud que se encuentra bajo tratamiento anticoagulante, a la hora de someterse a cualquier cirugía o a un procedimiento invasivo.
- Que durante el tratamiento con anticoagulantes, las inyecciones intramusculares pueden causar hematomas, por lo que deben evitarse. Las inyecciones subcutáneas e intravenosas, por otra parte, no conducen a tales complicaciones.

No prescribir anticoagulantes orales concomitantemente con medicamentos que aumenten el riesgo de producir hemorragias, como agentes antiplaquetarios, heparinas, agentes fibrinolíticos y AINEs en uso crónico.

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

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


JOSE RIBOTTA
APODERADO



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

Los pacientes con válvulas protésicas

La seguridad y eficacia de Rivaroxabán no se ha estudiado en pacientes con válvulas protésicas cardíacas, por lo tanto, no hay datos que apoyen que Rivaroxabán Lazar® 20 mg (15 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada) proporcione adecuada anticoagulación en esta población de pacientes.

Medicación concomitante

El Comprimidos recubiertos no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (por ej. Ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del HIV (por ej. Ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de CYP 3A4 y P-gp. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (2,6 veces en promedio) que puede ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia (ver "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Sin embargo, antimicótico azólico fluconazol, inhibidor moderado de CYP3A, tiene menos efecto sobre la exposición a Comprimidos recubiertos y puede ser coadministrado (ver "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Tratamiento de TEV:

Insuficiencia renal

El Comprimidos recubiertos se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30-50 ml/min) que reciben comedicación que ocasiona concentraciones plasmáticas aumentadas de Comprimidos recubiertos (ver "Interacciones con otros medicamentos" y "Otras formas de interacción").

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal severa (CrC <30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de Comprimidos recubiertos pueden aumentar significativamente (1 a 6 veces en promedio) y ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia. Debido a la enfermedad subyacente, estos pacientes tienen un riesgo aumentado tanto de hemorragia como de trombosis.

Debido a datos clínicos limitados, Rivaroxabán Lazar debe usarse con precaución en pacientes con CrC <15-30 ml/min.

No se dispone de datos clínicos disponibles de pacientes con insuficiencia renal severa (CrC <15 ml/min). Por lo tanto, no se recomienda el uso de Rivaroxabán Lazar® en estos pacientes. (ver "Posología y Método de administración", "Propiedades farmacocinética" y "Propiedades farmacodinámicas").

Los pacientes con insuficiencia renal severa o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del HIV se han de monitorear cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento.

Esto puede realizarse por exámenes físicos regulares de los pacientes, observación estrecha del drenaje de la herida quirúrgica y determinaciones periódicas de hemoglobina.

Riesgo de hemorragia

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

JOSÉ RIBOTTA
APODERADO

1



Rivaroxabán Lazar® igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en pacientes con un aumento del riesgo de hemorragia, por ej.: Trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos,

- Hipertensión arterial grave y no controlada,
- Enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa,
- Ulceraciones gastrointestinales recientes,
- Retinopatía vascular,
- Hemorragia intracraneal o intracerebral reciente,
- Anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas,
- Cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica,
- Bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar.

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos.

Para los pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa se puede considerar un tratamiento profiláctico adecuado (ver "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Cualquier descenso inexplicado de la hemoglobina o de la presión arterial deberá llevar a una búsqueda de un sitio de sangrado.

Cirugía e intervenciones:

Si fuera necesario un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, Rivaroxabán Lazar® debe suspenderse por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y en base a la valoración clínica del médico.

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

Rivaroxabán Lazar® debe ser reiniciado, lo antes posible, después del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada (ver "Propiedades Farmacocinéticas/Metabolismo y Eliminación")

Cirugía de fractura de cadera

El Comprimidos recubiertos no se ha estudiado en ensayos clínicos en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera.


Anestesia neuroaxial (epidural / medular)

Cuando se aplica anestesia neuroaxial (epidural / medular) o se realiza una punción lumbar, en los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas, tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o medular, que puede causar parálisis a largo plazo.

El riesgo de estos incidentes aumenta más incluso por el uso de catéteres epidurales permanentes o por el uso concomitante de fármacos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o lumbar traumática o repetida.

Se debe vigilar con frecuencia en los pacientes la presencia de signos y síntomas de trastorno neurológico (por ej. Adormecimiento o debilidad de las extremidades inferiores, o disfunción intestinal o vesical). Si se observan deficiencias neurológicas, son necesarios el diagnóstico y tratamiento urgentes.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


JOSE RIBOTTA
APODERADO

- 10540



El médico deberá tener en cuenta el posible beneficio frente al riesgo de intervención neurológica en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir anticoagulantes para tromboprolifaxis.

Un catéter epidural no deberá retirarse antes de 18 horas después de la última administración de Rivaroxabán Lazar®.

Rivaroxabán Lazar® deberá administrarse, como mínimo, 6 horas después de la retirada del catéter. Si se produce una punción traumática, la administración de Rivaroxabán Lazar® deberá retrasarse 24 horas.

Mujeres en edad fértil

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

Prolongación del intervalo QTc.

No se ha observado un efecto de prolongación del intervalo QTc con Rivaroxabán Lazar®.

Información sobre los excipientes

Dado que este medicamento contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la lactosa o a la galactosa (por ej. Deficiencia de lactasa de los lapones o mala absorción de glucosa-galactosa) no deberían tomar Rivaroxabán Lazar® (ver "Composición")

Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción:

Interacciones farmacocinéticas

El Comprimidos recubiertos se depura principalmente por metabolismo hepático, mediado por el citocromo P450 (CYP 3A4, CYP 2J2) y la excreción renal del fármaco no modificado, en que intervienen los síntomas trasportadores del P-glicoproteína (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (Bcrp)

Inhibición del CYP

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

Inducción del CYP

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

Efectos sobre el Rivaroxabán


El uso concomitante de Rivaroxabán con inhibidores potentes del CYP 3A4 y de la P-gp puede llevar a una disminución de la depuración hepática y renal y, por lo tanto, puede aumentar significativamente la exposición sistémica.

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

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

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

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


JOSE RIBOTTA
APODERADO



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

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

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

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

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

Interacciones farmacodinámicas

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

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


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

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

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

Si se desea analizar los efectos farmacodinámicos de Comprimidos recubiertos durante el período de conversión, se puede utilizar la actividad anti-factor Xa, el PICT y el HepTest® debido a que estas pruebas no fueron afectadas por la warfarina. Desde el 4 en adelante, después de suspender la

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


JOSE RIBOTTA
APODERADO



10540

warfarina, todas las pruebas (incluido el TP, TTPa, la inhibición de la actividad del factor V) reflejan solo el efecto deriva (ver "Posología y Forma de Administración")

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

NO se observo interacción farmacocinética entre la warfarina y Comprimidos recubiertos.

Alimentos y productos lácteos

Rivaroxabón Lazar® debe tomarse con alimentos (ver "Propiedades farmacocinéticas")

Interacciones con parámetros de laboratorio

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

Embarazo y Lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción

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

Embarazo

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

Lactancia

La seguridad y eficacia de Comprimidos recubiertos no se ha establecido en madres lactantes. En las ratas, el Comprimidos recubiertos se secreta por la leche materna. Por lo tanto, el Comprimidos recubiertos sólo puede administrarse después de interrumpir la lactancia materna (ver "Contraindicaciones" y "datos preclínicos sobre seguridad").

Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas

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

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

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

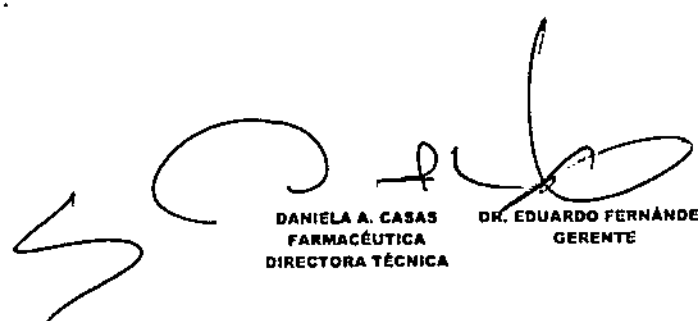
Empleo en pacientes con Categorías de Peso Diferentes: ver "Posología y Forma de Administración."

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

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

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

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


JOSE RIBOTTA
APODERADO



REACCIONES ADVERSAS:

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

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

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

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

ÓRGANO o SISTEMA (MedDRA)	Frecuentes	Poco Frecuentes	Raros
TRASTORNOS DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO	Anemia (incl. parámetros de laboratorio respectivos)	Trombocitosis (incl. aumento del recuento de plaquetas)	
TRASTORNOS CARDIACOS	Taquicardia		
TRASTORNOS OCULARES	Hemorragia ocular (incl. hemorragia de la conjuntiva)		
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	Hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. sangrado gingival y hemorragia rectal) Dispepsia Dolor abdominal y gastrointestinal Náuseas Estreñimiento ^A	Sequedad de la boca	

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industria

DANIELA A. CASAS
 FARMACÉUTICA
 DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
 GERENTE

JOSE RIBOTTA
 APODERADO

Dr. LAZAR & Cía. S.A.

10540



ÓRGANO o SISTEMA (MedDRA)	Frecuentes	Poco Frecuentes	Raros
	Diarrea Vómitos ^A		
TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN	Fiebre ^A Edema periférico Disminución general de fuerzas y energía (incl. fatiga, astenia)	Sensación de malestar Edema localizado ^A	
TRASTORNOS HEPATOBILIARES		Anomalia de la función hepática	Ictericia
TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO		Reacción alérgica Dermatitis alérgica	
LESIONES TRAUMÁTICAS, INTOXICACIONES Y COMPLICACIONES DE PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS	Hemorragia posterior a la intervención (incluyendo la anemia postoperatoria, y la hemorragia por la herida) Contusión	Secreción de la herida ^A	
EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS	Aumento de las transaminasas	Aumento de la bilirrubina Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea ^A Aumento de la LDH ^A Aumento de la lipasa ^A Aumento de la amilasa ^A Aumento de la GGT ^A	Aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento concomitante de la ALT)
TRASTORNOS MUSCULOESQUEMÁTICOS, DEL TEJIDO CONJUNTIVO Y DE LOS HUESOS	Dolor en la extremidad ^A	Hemartrosis	Hemorragia muscular
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	Mareos Cefalea Síncope	Hemorragia cerebral e intracraneal	
TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS	Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia) ^B	Insuficiencia renal (incl. aumento de la creatinina en la	

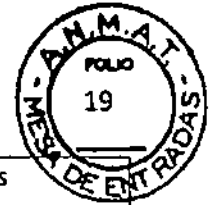
Dr. LAZAR y Cia. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

JOSE RIBOTTA
APODERADO

10540



ÓRGANO o SISTEMA (MedDRA)	Frecuentes	Poco Frecuentes	Raros
		sangre, aumento de la urea en la sangre) ^A	
TRASTORNOS DE LA VIA RESPIRATORIA	Epistaxis	Hemoptisis	
TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO	Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado) Exantema Equimosis	Urticaria Hemorragia cutánea y subcutánea	
TRASTORNOS VASCULARES	Hipotensión Hematoma	Hemorragia del tubo digestivo Hemorragia del tracto urogenital	

^A observado luego de las cirugías ortopédicas mayores.

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

Los términos RAM se basan en la versión 13.0 MedDRA

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

Sobredosificación:

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
 Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247
 Hospital Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777.

La sobredosis después de la administración de Rivaroxabán Lazar[®] puede causar complicaciones hemorrágicas debido a sus propiedades farmacodinámicas.

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

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

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

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

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

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

JOSE RIBOTTA
APODERADO

Dr. LAZAR & Cía. S.A.

- 10540



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

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

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

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

Incompatibilidades:

No conocidas a la fecha.

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

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

Conservación:

Conservar los comprimidos recubiertos en su envase original y a una temperatura no mayor a 30°C.

Presentación:

Rivaroxabán Lazar® 10, 15 y 20 mg: envases con 14, 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos siendo el último para uso exclusivo hospitalario.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Dr. LAZAR y Cía S.A.Q. e I.
Av. Vélez Sarsfield 5853/5855 B1605EPI Munro
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

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

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

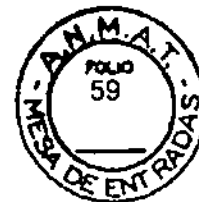
DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

JOSE RIBOTTA
APODERADO

Dr. LAZAR & Cía. S.A.

: 10540



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE – POR TRIPPLICADO

RIVAROXABÁN LAZAR®
RIVAROXABÁN
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Argentina

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

LEA CON CUIDADO ESTA INFORMACION ANTES DE TOMAR EL MEDICAMENTO

¿Qué contiene Rivaroxaban Lazar®?

Cada comprimido recubierto de Rivaroxabán Lazar® de 10,0 mg contiene: Rivaroxabán 10,0 mg. Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto de Rivaroxabán Lazar® de 15,0 mg contiene: Rivaroxabán 15,0 mg. Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto de Rivaroxabán Lazar® de 20,0 mg contiene: Rivaroxabán 20,0 mg. Excipientes c.s.

Acción Terapéutica:

Este medicamento es un anticoagulante que previene la formación de coágulos de sangre en la circulación.

¿Para qué se usa Rivaroxaban Lazar®?

Rivaroxaban Lazar® está indicado para prevenir o tratar la aparición de coágulos en la venas internas de los miembros inferiores o abdomen (trombosis venosa profunda –TVP-), los cuales pueden desprenderse y obstruir la circulación pulmonar (embolia pulmonar). Una TVP puede ocurrir después de ciertos tipos de cirugía.

Rivaroxaban se usa también en personas con fibrilación auricular (trastorno del ritmo cardíaco) para disminuir el riesgo de accidente cerebrovascular causado por un coágulo de sangre.

¿Qué personas no pueden recibir Rivaroxaban Lazar®?

No use este medicamento si Ud. sabe que es alérgico a algunos de los ingredientes del medicamento.

Usted no debe usar este medicamento si tiene una válvula artificial en el corazón; o sangrado activo o sin control. NO hay experiencia suficiente en mujeres embarazadas y que amamantan. Las mujeres en edad fértil que reciban Rivaroxaban Lazar®, deberían utilizar un método anticonceptivo. Ante cualquier duda consulte a su médico.

DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA
DR. EDUARDO FERNÁNDEZ GERENTE
Dr. LAZAR y Cía. S.A. Química e Industrial
JOSE RIBOTTA APODERADO



¿Qué cuidados debo tener antes de tomar este medicamento?

Debe tener bien claro que es fundamental para su salud el correcto cumplimiento del tratamiento con Rivaroxaban Lazar®. Un tratamiento irregular puede producir complicaciones serias. Deberá seguir un control periódico con el médico especialista para detectar situaciones en las que puede ser necesario interrumpir el medicamento o ajustar su dosificación.

Si Ud. está tomando algún otro medicamento o si está por tomar uno, o si está embarazada, o si está dando pecho a su bebé, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. Evite actividades que pueden aumentar su riesgo de sangrado o heridas. Use cuidados extra para prevenir el sangrado mientras se afeita o se lava los dientes.

Dígale inmediatamente al médico si usted tiene algún signo o síntoma de sangrado, como por ejemplo:

- dolor
- hinchazón o molestias
- dolor de cabeza, mareos o debilidad
- moratones anormales,
- sangrado por la nariz, las encías,
- sangrado por cortes que tardan mucho en dejar de sangrar
- flujo menstrual o sangrado vaginal más abundante de lo normal
- orina de color rosado marrón o deposiciones de color rojo o negro
- tos con sangre o vómitos de sangre o de un material con aspecto de grumos de café

¿Qué cuidados debo tener mientras estoy tomando este medicamento?

Pueden aparecer efectos no deseados causados por el medicamento.

El efecto secundario más frecuente es el sangrado. No empiece a tomar Rivaroxaban Lazar® si tiene riesgo de presentar un sangrado anormal sin hablarlo antes con su médico. Tenga en cuenta que usted tiene mayor riesgo de sangrado si tiene una historia previa de sangrado, si es mayor de 75 años, si sufre de insuficiencia renal, úlcera gástrica o duodenal o está tomando otra medicación que aumente el riesgo de sangrado como heparina, aspirina y otros llamados antiagregantes plaquetarios. Consulte con un profesional médico antes de tomar cualquier tipo de medicación, en especial, antiinflamatorios.

Ante cualquier duda o aparición de algún síntoma durante el tratamiento, consulte con su médico.

Efectos secundarios de menor gravedad pueden incluir: dolores musculares; picazón; o dolor en sus brazos o piernas.

Informe a todo el personal sanitario que le atiende que está tomando Rivaroxaban Lazar® antes de una intervención quirúrgica o de un procedimiento invasivo (punciones, extracciones de sangre, extracciones dentarias, etc.). No olvide que con esta medicación puede tener un mayor riesgo de sangrado; tenga en cuenta que durante el tratamiento con este anticoagulante, las inyecciones intramusculares pueden causar hematomas, por lo que

DANIÉLA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

JOSÉ RIBOTTA
APODERADO

Dr. LAZAR & Cía. S.A.

10540



deben evitarse. Las inyecciones subcutáneas e intravenosas, por otra parte, no conducen a tales complicaciones

Es recomendable llevar una identificación en una tarjeta que indique que toma anticoagulante.

¿Cómo se usa Rivaroxaban Lazar®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de Rivaroxaban Lazar® indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. Pida a su médico que le aclare cualquier cuestión que no entienda contenida en el prospecto que acompaña al medicamento

Rivaroxaban Lazar® se administra oralmente en un comprimido una vez al día con un poco de agua, con o sin alimentos. La dosis de Rivaroxaban Lazar® depende de las dosis de la medicación que el paciente estuviere recibiendo anteriormente.

Rivaroxaban se toma una vez al día o dos veces al día, dependiendo de la razón por la cual usted está usando este medicamento. Siga todas las instrucciones en la etiqueta de su prescripción. Tal vez su médico en ocasiones cambie su dosis para asegurarse de que está obteniendo los mejores resultados. No tome esta medicina en cantidades mayores o menores, o por más tiempo de lo recomendado.

Para la fibrilación auricular: Tome el comprimidos de 15 o 20 miligramos de rivaroxaban con la cena.

Para la prevención de TVP: Usted puede tomar el comprimido de rivaroxaban 10 miligramos con o sin comidas.

La dosis puede ser modificada por el médico de acuerdo a la necesidad de cada paciente. Si olvidó tomar su dosis a su hora, tómela lo antes posible, y después continúe con el esquema de dosificación habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

No se auto-medique con Rivaroxaban Lazar®. Es importante que usted no ingiera mayor cantidad de Rivaroxaban Lazar® que lo indicado por su médico.

No deje de tomar este medicamento sin antes hablar con su médico. Dejar de tomarlo de forma súbita puede aumentar su riesgo de generar un coágulo sanguíneo o un accidente cerebrovascular.

No se espera que una sobredosis accidental cause problemas graves. No obstante, si toma más Rivaroxaban Lazar® del que le han indicado, póngase en contacto con su médico.

¿Qué debo hacer ante una sobredosis o si tomé más cantidad de la necesaria?

Llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones, o vaya al lugar más cercano de asistencia médica.

Hospital de Pediatría "Ricardo Gutiérrez" : (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas : (011) 4654-6648 / 4658-7777
Hospital de Pediatría Dr. Garrahan: (011) 4941-8650
Hospital de Clínicas Gral. San Martín: (011)4961-6001

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

JOSE RIBOTTA
APODERADO

Dr. LAZAR & Cía. S.A.



10540

¿Tiene Ud. alguna pregunta?

Laboratorio Dr. Lazar

011-5550-2900

www.lazar.com.ar

ANMAT Responde

0800-333-1234

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

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

Conservación:

Conservar los comprimidos recubiertos en su envase original y a una temperatura no mayor a 30°C.

Presentación:

Rivaroxabán Lazar® 10, 15 y 20 mg: envases con 14, 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos siendo el último para uso exclusivo hospitalario.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Dr. LAZAR y Cía S.A.Q. e I.
Av. Vélez Sarsfield 5853/5855 B1605EPI Munro
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Fecha última revisión: .../.../...

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

JOSE RIBOTTA
APODERADO