

## RANEXA®

### RIVAROXABAN

---

#### COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto de Ranexa® 10 contiene: Rivaroxaban 10,0 mg; Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto de Ranexa® 2,5 contiene: Rivaroxaban 2,50 mg; Excipientes c.s.

#### Mecanismo de acción:

Rivaroxaban es un inhibidor directo altamente selectivo del factor Xa. 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.

#### Farmacocinética:

Rivaroxaban se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas de 2 a 4 horas después de su administración. Su absorción oral es casi completa, presentando una biodisponibilidad elevada (80% al 100%), para la dosis de 2,5 mg, independientemente de las condiciones de ayuno o alimentación. La unión a las proteínas plasmáticas (principalmente albúmina) es alta, del 92% al 95% aproximadamente, lo que hace que el rivaroxaban no sea dializable. Un tercio del fármaco activo sufre excreción renal directa como principio activo no modificado, principalmente mediante excreción renal activa. Los otros 2/3 restantes se metabolizan mediante el CYP3A4, el CYP2J2 y mecanismos independientes del CYP, para dar lugar a metabolitos inactivos; la mitad de éstos se eliminan por vía renal y la otra mitad por vía fecal. Su aclaramiento sistémico es bajo. Las semividas de eliminación medias observadas oscilan entre 7 y 11 horas.

#### Indicaciones:

Ranexa® 2,5: Está indicado en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) solo o con AAS más clopidogrel o ticlopidina, en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos, tras un síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardiacos elevados.

Ranexa® 10: Está indicado en la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. No está indicado en fractura de cadera ni rodilla.

#### Posología:

Ranexa® 2,5: Adultos: La dosis recomendada es de 2,5 mg, 2 veces al día. Los pacientes deben tomar también 1 dosis diaria de 75 a 100 mg de AAS, o 1 dosis diaria de 75 a 100 mg de AAS más una 1 diaria de 75 mg de clopidogrel, o 1 dosis diaria estándar de ticlopidina.

El tratamiento deberá ser evaluado de forma regular en cada paciente, valorando el riesgo de eventos isquémicos frente al riesgo de hemorragia. La

duración del tratamiento más allá de los 12 meses debe evaluarse individualmente en cada caso, ya que la experiencia hasta los 24 meses es limitada. El tratamiento con rivaroxaban debe iniciarse lo antes posible tras la estabilización del acontecimiento de SCA (incluyendo los procedimientos de revascularización), a partir de las 24 horas siguientes a la admisión en el hospital, y cuando se interrumpiría normalmente la terapia anticoagulante por vía parenteral.

Ranexa® 10: Adultos: La dosis recomendada es de 10 mg, tomado 1 vez al día. La dosis inicial debe tomarse entre 6 y 10 horas después de la intervención quirúrgica, siempre que se haya restablecido la hemostasia.

Duración del tratamiento: En los pacientes sometidos a cirugía mayor de cadera, se recomienda una duración de tratamiento de 5 semanas. En los pacientes sometidos a cirugía mayor de rodilla, se recomienda una duración de tratamiento de 2 semanas.

Nota: Si se olvida una dosis, el paciente debe continuar con la dosis siguiente en el momento programado. La dosis no debe duplicarse para compensar una dosis olvidada.

Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a Rivaroxaban: Al cambiar el tratamiento con AVK a rivaroxaban, los valores de INR (International Normalized Ratio) del paciente, podrían estar falsamente elevados. El INR no es un parámetro válido para medir la actividad anticoagulante de rivaroxaban, por lo que no debe utilizarse.

Cambio de tratamiento con rivaroxaban a antagonistas de la vitamina K (AVK): Existe la posibilidad de una incorrecta anticoagulación durante la transición de rivaroxaban a AVK. Debe garantizarse una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe señalarse que rivaroxaban puede contribuir a un

aumento del INR. En los pacientes que cambien de rivaroxaban a AVK, estos tratamientos deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea  $\geq 2,0$ . Durante los 2 primeros días del periodo de cambio, se utilizará la dosis inicial estándar de AVK, que se ajustará posteriormente en función de los resultados del INR. Mientras los pacientes estén bajo tratamiento con rivaroxaban y AVK, el INR puede determinarse a partir de las 24 horas que siguen a la dosis de rivaroxaban y antes de la siguiente dosis. Una vez interrumpido el tratamiento con rivaroxaban, el INR puede determinarse con fiabilidad pasadas 24 horas de la última dosis.

**Cambio de tratamiento con anticoagulante parenteral a rivaroxaban:** Los pacientes que están recibiendo un anticoagulante por vía parenteral deben interrumpirlo e iniciar el tratamiento con rivaroxaban de 0 a 2 hs antes de la siguiente administración programada del medicamento por vía parenteral (p. ej., heparina de bajo peso molecular). En el caso de un anticoagulante parenteral administrado por perfusión continua (p. ej., heparina no fraccionada intravenosa), rivaroxaban deberá administrarse en el momento de la suspensión del anticoagulante parenteral.

**Cambio de tratamiento con rivaroxaban a anticoagulante parenteral:** La primera dosis de anticoagulante parenteral debe administrarse en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de rivaroxaban.

#### **Posología en poblaciones especiales:**

**Insuficiencia renal:** Los escasos datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 mL/min), indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban aumentan significativamente, por lo que se debe usar con precaución en estos pacientes. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina  $< 15$  mL/min. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

**Insuficiencia hepática:** Rivaroxaban está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child-Pugh B y C.

**Niños y adolescentes:** No se ha estudiado su uso en menores de 18 años, por lo que no se recomienda su empleo en este grupo etario. No es necesario ajuste de dosis en función del sexo, peso corporal, ni en pacientes ancianos, aunque se recomienda utilizarlo con precaución en pacientes mayores de 75 años, y en pacientes con peso corporal bajo ( $< 60$  kg).

#### **Modo de uso:**

Este producto se debe administrar por vía oral independientemente o no de los alimentos. Para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, éste puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana inmediatamente antes de su uso. El comprimido triturado también se puede administrar a través de una sonda nasogástrica, diluido con una pequeña cantidad de agua.

#### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Hemorragia activa, clínicamente significativa. Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child-Pugh B y C. Tratamiento concomitante del SCA con tratamiento antiagregante, en pacientes que han sufrido un ictus o un ataque isquémico transitorio (AIT) previos. Cualquier lesión o enfermedad que se considera que tiene un riesgo significativo de hemorragia mayor, como úlcera gastrointestinal activa o reciente, neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas o anomalías vasculares, intraespinales o intracerebrales mayores, bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar, HTA grave no controlada, y retinopatía vascular. Tratamiento concomitante con otros anticoagulantes orales o parenterales, excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando se administre HNF (heparina no fraccionada), a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto. Embarazo y lactancia.

#### **Reacciones adversas:**

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron rivaroxaban, fueron hemorragias cualquier parte del cuerpo (que ocasionalmente podrían poner en peligro la vida del paciente), así como eventos relacionados a las mismas. De esta forma se han reportado anemia, palidez, cansancio, debilidad marcada, mareos, cefalea, síncope, hemorragia ocular e intracraneal, taquicardia, hipotensión, hematoma, epistaxis, hemorragia del tracto gastrointestinal, dolor abdominal, dispepsia, náuseas, diarrea, estreñimiento, vómitos, prurito, exantema, equimosis, dolor en las extremidades, hemartrosis, hemorragia del tracto urogenital, fiebre,

edema periférico, hemorragia tras intervención quirúrgica, insuficiencia hepática con aumento de las transaminasas, así como casos de insuficiencia renal con aumento de creatinina y urea en sangre. Durante la farmacovigilancia poscomercialización, se han notificado reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson/Necrolisis Epidérmica Tóxica, angioedema y edema alérgico, con el uso de rivaroxaban.

### **Precauciones y advertencias:**

Se ha estudiado la eficacia y seguridad de rivaroxaban en combinación con AAS y clopidogrel/ ticlopidina, pero no se ha estudiado el tratamiento en combinación con otros medicamentos antiagregantes. Durante todo el periodo de tratamiento se debe realizar una estrecha monitorización clínica del paciente, ya que el uso de rivaroxaban en combinación con la terapia doble antiagregante, presenta un riesgo aumentado de sangrado. Este producto no está recomendado en pacientes que presenten factores que predispongan un riesgo aumentado de hemorragia. Cualquier disminución inexplicada de la hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de rivaroxaban en pacientes con prótesis valvulares cardíacas ni en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (por ej. ketoconazol o inhibidores de la proteasa del HIV (por ej. ritonavir), debido a que su uso implica un mayor riesgo de hemorragia. Deberá emplearse con precaución en los pacientes que reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los AINE's, los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos. Cuando se aplica anestesia neuroaxial (epidural/medular), o se realiza una punción lumbar en los pacientes tratados con antitrombóticos, existe el riesgo de que se presente un hematoma epidural o medular, que puede causar parálisis a largo plazo, por lo que se debe vigilar con frecuencia en los pacientes, la presencia de signos y síntomas de trastorno neurológico (adormecimiento o debilidad de las extremidades inferiores o disfunción intestinal o vesical). Si se presentan, son necesarios el diagnóstico y el tratamiento urgentes. Si se requiere un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, rivaroxaban debe interrumpirse al menos 12 horas, antes de la intervención, si es posible, y con base a la valoración clínica del médico. Dado que este producto contiene lactosa, no se recomienda su uso en pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa,

deficiencia de lactasa de Lapp, o malabsorción de glucosa o galactosa.

Uso durante el embarazo y la lactancia:

Embarazo: Debido a la posible toxicidad reproductiva, riesgo intrínseco de hemorragia y la evidencia de que atraviesa la barrera placentaria, rivaroxaban está contraindicado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento. Lactancia: No se ha evaluado la seguridad y eficacia de rivaroxaban en mujeres en período de lactancia, por lo tanto, está contraindicado durante la misma.

Efectos sobre la capacidad de conducción de vehículo y manejo de maquinarias: Rivaroxaban puede influir ligeramente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas, debido a que puede producir reacciones adversas como síncope y mareos.

### **Restricciones de uso:**

Este producto se debe administrar con restricción en pacientes con antecedentes de insuficiencia renal y hepática, úlcera péptica activa, trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos, hipertensión arterial grave y no controlada, tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, retinopatía vascular, bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar, así como en cualquier enfermedad gastrointestinal sin úlcera activa, que pueda producir complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico).

### **Interacciones:**

Inhibidores del CYP3A4 y de la glicoproteína P (P-gp): Los antimicóticos azólicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol), o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. ritonavir): Pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban de manera importante con el consiguiente aumento del riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda su empleo concomitante. 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. Es por eso, que el fluconazol, así como la claritromicina y la eritromicina a dosis habituales, presentan un menor efecto sobre la exposición a rivaroxaban, pudiendo administrarse concomitantemente con precaución. Se

debe tener en cuenta, sin embargo, que el efecto de la eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal. Dada la escasa información clínica disponible con dronedarona, se debe evitar la administración concomitante con rivaroxaban. Inductores potentes del CYP3A4: Rifampicina, carbamacepina, fenitoina, fenobarbital o la hierba de San Juan: pueden causar una disminución importante de las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban. Por lo tanto, la administración concomitante con estos fármacos, deberá evitarse a menos que el paciente esté estrechamente monitorizado para detectar signos o síntomas de trombosis. Anticoagulantes, inhibidores de la agregación plaquetaria y AINEs: Se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes como la enoxaparina y la warfarina, AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico), e inhibidores de la agregación plaquetaria, porque estos medicamentos aumentan, de por sí, el riesgo de hemorragia. Los cambios de tratamiento con warfarina, un antagonista de la vitamina K, a rivaroxaban, o de rivaroxaban a warfarina, aumentaron el tiempo de protrombina/INR de forma importante, mientras que los efectos sobre el TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena (PTE) fueron aditivos. Otros tratamientos concomitantes: No se ha observado interacción clínicamente significativa con midazolam, digoxina, atorvastatina u omeprazol. No se observó interacción clínicamente relevante con la toma de alimentos. Parámetros de laboratorio: Los parámetros de la coagulación (p. ej., TP, TTPa, HepTest), se ven afectados de la forma esperada debido al mecanismo de acción de rivaroxaban.

#### **Sobredosis:**

No se dispone de un antídoto específico que antagonice el efecto farmacodinámico de rivaroxaban. En caso de sobredosis puede considerarse el uso de carbón activado para disminuir la absorción. En caso de producirse hemorragia, se debe retrasar la siguiente administración o interrumpir el tratamiento, y plantear tratamiento sintomático adecuado (compresión mecánica, intervención quirúrgica, reemplazo hídrico y apoyo hemodinámico, transfusión de hemoderivados o componentes hemáticos). Si la hemorragia pone en peligro la vida del paciente y no se controla con las medidas anteriores, puede considerarse la administración de Factor VIIa recombinante. No se espera que ni la protamina ni la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante de rivaroxaban. No hay justificación científica sobre la

ventaja o experiencia con otros hemostáticos sistémicos (desmopresina, aprotinina etc). Rivaroxaban no es dializable. En caso de sobredosis recurrir al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós - Tel.: 220 418, Asunción - Paraguay.

#### **Presentación:**

Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**Almacenar a temperatura ambiente (inferior a 30°C).  
Mantener fuera del alcance de los niños.**



**ETICOS®**

Elaborado por **Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A.**  
Atilio Galfre N° 151 y Calle 1 - San Lorenzo, Paraguay  
Tel.: (595-21) 521 390 (R.A.) Fax: (595-21) 521 389  
laboratorio@eticos.com.py - www.eticos.com.py  
D.T.: Q.F. Myriam Cabriza de Paredes - Reg. N° 2837  
Autorizado en Paraguay por el M.S.P. y B.S.