Producto: RIBEX COMP		Fecha circuito: 21 MAR 2022
Material: Prospecto	Código: 247689 reemplaza a: 242535	Escala: 100%
Pharmacode: 47689	Medidas: 470 X 160 mm	Nº de revisión: 005
Motivo de cambio: Armonización con Argentina, Uruguay y Bolivia según CC27889		
Realizado por: Kalil Gacitúa	Plano: PR-17	

Eurofarma Argentina

ARTE FINAL
APROBADO
Por Kalil Gacitúa fecha 8:34 , 22/03/2022

APROBACION SUBSIDIARIAS
APROBADO
Por María Noel Silvera fecha 10:33 , 23/03/2022
APROBADO
Por DAYANA SANCHEZ RIVERO fecha 15:40 , 24/03/2022

47689

47689

47689

47689

47689

Eurofarma

Ribex® 10
Ribex® 15
Ribex® 20
Rivaroxaban 10mg, 15mg, 20mg
COMPRIMIDO RECUBIERTO
Venta Bajo Receta - En Uruguay: venta bajo receta profesional

Este medicamento contiene lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, p. ej. galactosemia, insuficiencia de lactasa de lapp o de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA
RIBEX® 10 mg: Cada comprimido recubierto contiene: Principio activo: Rivaroxaban 10 mg. Excipientes: celulosa microcristalina (Tipo 200), lactosa monohidrato (mala 200), laurilsulfato de sodio, hipromelosa 2910/5, croscarmelosa sódica, polioxamer 188, estearato de magnesio vegetal, hidropropimetilcelulosa, polietilenglicol, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio, agua purificada.
RIBEX® 15 mg: Cada comprimido recubierto contiene: Principio activo: Rivaroxaban 15 mg. Excipientes: celulosa microcristalina (Tipo 102), lactosa monohidrato (mala 200), laurilsulfato de sodio, hipromelosa 2910/5, croscarmelosa sódica, polioxamer 188, estearato de magnesio vegetal, hidropropimetilcelulosa, polietilenglicol, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio, agua purificada.
RIBEX® 20 mg: Cada comprimido recubierto contiene: Principio activo: Rivaroxaban 20 mg. Excipientes: celulosa microcristalina (Tipo 102), lactosa monohidrato (mala 200), laurilsulfato de sodio, hipromelosa 2910/5, croscarmelosa sódica, polioxamer 188, estearato de magnesio vegetal, hidropropimetilcelulosa, polietilenglicol, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio, agua purificada.

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

INDICACIONES
RIBEX® 10 mg: Está indicado en la Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.
Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos (Ver en Advertencias y precauciones en información sobre pacientes con EP hemodinamicamente inestable).
RIBEX® 15 y 20 mg: Está indicado para la Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como, por ejemplo, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edades mayores o iguales a 75 años, diabetes mellitas, ictus o ataque isquémico transitorio previos.
RIBEX® está indicado en el Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos. (Ver en sección Advertencias y precauciones en información sobre pacientes con EP hemodinamicamente inestable).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Y PROPIEDADES
ACCIÓN FARMACOLÓGICA
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) ni se han demostrado efectos sobre las plaquetas.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS
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 (TP) de forma dosis-dependiente con una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas (el valor de r to igual a 0,98) se emplea Neoplastin para el análisis. Otros reactivos proporcionarían unos resultados diferentes. La heparina del TP debe hacerse en sangre, porque el EMR sólo se ha calibrado y validado en el caso de los cumarínicos y no puede utilizarse con ningún otro anticoagulante.
En pacientes que reciben Rivaroxaban para el tratamiento de la TVP y EP, y para la prevención de sus recurrencias, los percentiles 5/95 del TP (Neoplastin) de variaron de 1 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 valle (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 reciben Rivaroxaban para la prevención del ictus y de la embolia sistémica, en el momento del efecto máximo (1 a 4 h después de la toma del comprimido) los percentiles 5/95 del TP (Neoplastin) 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 (18 - 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 CCP; un CCP de 3 factores (factores II, IX y X) y un CCP de 4 factores (factores II, VII, IX y X). El CCP de 3 factores redujo los valores medios del TP (Neoplastin) a un máximo de aproximadamente 3,5 segundos observadas con el CCP de 4 factores. En cambio, el CCP 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 CCP de 4 factores (ver sección Sobredosificación). El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el HepTest también están prolongados de forma dosis-dependiente; sin embargo, no se recomienda 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 (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS
Absorption: Rivaroxaban se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (C_{max}) de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido.
Insuficiencia renal: Se observó un aumento de la exposición a Rivaroxaban correlacionado con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones del aclaramiento de creatinina. En sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 - 80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) y grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min), las concentraciones plasmáticas de Rivaroxaban (AUC) aumentaron 1.4, 1.5 y 1.6 veces, respectivamente, en comparación con los sujetos con función renal normal. El efecto farmacodinámico variaba en proporción a los cambios de la exposición a un nivel de fármaco, lo que indica una absorción casi completa y una biodisponibilidad oral elevada. Rivaroxaban 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos (ver sección Posología).
Rivaroxaban presenta una farmacocinética lineal hasta aproximadamente 15 mg administrados una vez al día en ayunas. En condiciones de alimentación recente, 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. Este efecto es más marcado en ayunas que después de la ingesta de alimentos.
La variabilidad de la farmacocinética de Rivaroxaban en los sujetos sanos en términos de variabilidad intersujetos (CV%) oscila entre el 30% y el 40% en cuanto al efecto de la intervención quirúrgica y el seguimiento ulterior, mientras que la variabilidad de la exposición es alta (50%).
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 se administra Rivaroxaban en forma de granulado se lleva 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 reducción de la biodisponibilidad.
La biodisponibilidad (AUC y C_{max}) fue comparable para Rivaroxaban 20 mg, administrado por vía oral en forma de comprimido triturado y mezclado con puré de manzana o diluido con agua, administrado a través de una sonda gástrica y seguido de una comida ligera, en comparación con el comprimido entero. Dada 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 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 metabolizan aproximadamente 2/3, después, la mitad se elimina por vía renal y la otra mitad por vía fecal. El 1/3 restante de la dosis administrada se excreta directamente por vía renal como principio activo no modificado en la orina, principalmente mediante secreción renal activa.
Rivaroxaban se metaboliza mediante el CYP3A4, el CYP2J2 y mecanismos independientes del CYP, a principios 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 un aclaramiento sistémico de aproximadamente 10 l/h, Rivaroxaban puede clasificarse como una sustancia de bajo aclaramiento. 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 puede verse retrasada. La 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 entre hombres y mujeres.
Pacientes de edad avanzada: Los pacientes de edad avanzada presentaron concentraciones plasmáticas mayores que los pacientes más jóvenes, con unos valores medios del AUC que fueron aproximadamente 1.5 veces superiores, principalmente debido a la disminución (aparente) del aclaramiento renal y total. No es necesario un ajuste de la dosis.
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.
Origen étnico: No observaron diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre los pacientes de raza blanca, afroamericanos, de origen latinoamericano, japoneses 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), se observó un aumento medio de Rivaroxaban estuvo aumentada significativamente en 2,3 veces, en comparación con los voluntarios sanos. El AUC parcial aumentó 2,6 veces. Estos pacientes también mostraron una disminución de la frecuencia cardíaca y un descenso de la presión arterial con suficiencia 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 los pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con los voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP se incrementó en un factor de 2,1. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada fueron más sensibles a Rivaroxaban, lo que produce una relación farmacocinética / farmacodinámica más pronunciada entre la concentración y el TP.
Rivaroxaban está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluyendo pacientes cirróticos clasificados como Child Pugh B y C (ver sección Contraindicaciones).
Insuficiencia renal: Se observó un aumento de la exposición a Rivaroxaban correlacionado con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones del aclaramiento de creatinina. En sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 - 80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) y grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min), las concentraciones plasmáticas de Rivaroxaban (AUC) aumentaron 1.4, 1.5 y 1.6 veces, respectivamente, en comparación con los sujetos con función renal normal. El efecto farmacodinámico varía en proporción a los cambios de la exposición a un nivel de fármaco, lo que indica una absorción casi completa y una biodisponibilidad oral elevada. Rivaroxaban 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos (ver sección Posología).
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. Este efecto es más marcado en ayunas que después de la ingesta de alimentos.
La variabilidad de la farmacocinética de Rivaroxaban en los sujetos sanos en términos de variabilidad intersujetos (CV%) oscila entre el 30% y el 40% aproximadamente y en la intervención quirúrgica y el seguimiento ulterior, mientras que la variabilidad de la exposición es alta (50%).
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},