

Rivaxa
(rivaroxabana)

Bula para profissional da saúde

Comprimido revestido

10 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Rivaxa
rivaroxabana

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÃO

Comprimidos Revestidos de 10 mg: embalagens contendo 5, 10 ou 30, comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

rivaroxabana.....10 mg
excipientes q.s.p..... 1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, hipromelose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, poloxaleno, laurilsulfato de sódio, óxido de ferro vermelho, macrogol, dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A rivaroxabana é indicada para a prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes adultos submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou quadril.

A rivaroxabana é indicada para o tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e prevenção de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) recorrentes, em adultos.

A rivaroxabana é indicado para o tratamento de embolia pulmonar (EP) e prevenção de embolia pulmonar (EP) e trombose venosa profunda (TVP) recorrentes, em adultos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Prevenção de eventos tromboembólicos venosos (TEV)

Prevenção de eventos tromboembólicos venosos (TEV) em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte dos membros inferiores.

O programa clínico da rivaroxabana foi elaborado para demonstrar a eficácia para a prevenção de eventos tromboembólicos venosos (TEV), por exemplo, trombose venosa profunda (TVP) proximal e distal e embolia pulmonar (EP) em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte dos membros inferiores. Mais de 9.500 pacientes (7.050 em cirurgia de artroplastia total do quadril e 2.531 em cirurgia de artroplastia total do joelho) foram estudados em estudos clínicos de Fase III controlados, duplo-cegos, randomizados, o programa RECORD.

A rivaroxabana, em dose de 10 mg uma vez ao dia, iniciada no mínimo 6 horas após a cirurgia, foi comparada a 40 mg de enoxaparina uma vez ao dia, iniciada em 12 horas antes da cirurgia.

Em três estudos de Fase III (ver Tabela 1), a rivaroxabana reduziu significativamente a taxa de TEV total (qualquer TVP venograficamente detectada ou sintomática, EP não-fatal ou morte) e de TEV maior (TVP proximal, EP não-fatal e morte relacionada ao TEV), os desfechos finais (“endpoints”) de eficácia primária e secundária maior pré-especificados. Além disso, em todos os três estudos, a taxa de TEV sintomático (TVP sintomática, EP não-fatal, morte relacionada a um TEV) foi menor nos pacientes tratados com rivaroxabana, em comparação aos pacientes tratados com enoxaparina.

O objetivo final principal de segurança, sangramento importante, mostrou taxas comparáveis para pacientes tratados com 10 mg de rivaroxabana, em comparação a 40 mg de enoxaparina

Tabela 1: Resultados de eficácia e segurança dos estudos clínicos de Fase III

| | RECORD 1 | RECORD 2 | RECORD 3 |
|----------------------------|---|---|--|
| População do Estudo | 4.541 pacientes submetidos a cirurgia de artroplastia total do quadril | 2.509 pacientes submetidos a cirurgia de artroplastia total do quadril | 2.531 pacientes submetidos a cirurgia de artroplastia total do joelho |

| Dosagem e Duração do Tratamento | rivaroxabana | enoxaparina | p | rivaroxabana | enoxaparina | p | rivaroxabana | enoxaparina | p |
|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------|------------------------------|------------------------------|--------|----------------------------|------------------------------|--------|
| | 10 mg 1x/d 35 ± 4 dias | 40 mg 1x/d 35 ± 4 dias | | 10 mg 1x/d 35 ± 4 dias | 40 mg 1x/d 12 ± 2 dias | | 10 mg 1x/d 12 ± dias | 40 mg 1x/d 12 ± 2 dias | |
| TEVs totais | 18 (1,1%) | 58 (3,7%) | <0,001 | 17 (2,0%) | 81 (9,3%) | <0,001 | 79 (9,6%) | 166 (18,9%) | <0,001 |
| Taxa de TEVs importantes | 4 (0,2%) | 33 (2,0%) | <0,001 | 6 (0,6%) | 49 (5,1%) | <0,001 | 9 (1,0%) | 24 (2,6%) | 0,01 |
| TEVs sintomáticos | 6 (0,4%) | 11 (0,7%) | | 3 (0,4%) | 15 (1,7%) | | 8 (1,0%) | 24 (2,7%) | |
| Sangramentos importantes | 6 (0,3%) | 2 (0,1%) | | 1 (0,1%) | 1 (0,1%) | | 7 (0,6%) | 6 (0,5%) | |

A análise dos resultados agrupados dos ensaios clínicos de Fase III corroborou os dados obtidos nos estudos individuais referentes à redução de TEVs totais, de TEVs importantes e de TEVs sintomáticos com 10 mg de rivaroxabana uma vez ao dia, em comparação a 40 mg de enoxaparina uma vez ao dia.

Além do programa RECORD de fase III, foi conduzido um estudo pós-comercialização, coorte, aberto não-intervencional, (XAMOS) em 17.413 pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte de joelho ou quadril, para comparar rivaroxabana com outra trombotoprofilaxia farmacológica padrão de tratamento no contexto da vida real. TEV sintomático ocorreu em 57 (0,6 %) pacientes no grupo rivaroxabana (n=8.778) e 88 (1,0 %) pacientes no grupo padrão de tratamento ((n=8.635; HR 0,63; IC 95 % = 0,43 - 0,91); população de segurança). Ocorreram sangramentos importantes em 35 (0,4 %) e 29 (0,3 %) dos pacientes do grupo rivaroxabana e do grupo padrão de tratamento, respectivamente (HR 1,10; IC 95 % = 0,67 - 1,80). Este estudo não-intervencional confirmou os resultados de eficácia e segurança observados no programa RECORD.

Tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) e prevenção de TVP e EP recorrentes

O programa clínico de rivaroxabana foi desenhado para demonstrar a eficácia do medicamento no tratamento inicial e continuado de trombose venosa profunda (TVP) aguda e embolia pulmonar (EP) e na prevenção de TVP e de EP recorrentes.

Mais de 12.800 pacientes foram estudados em quatro estudos clínicos de Fase III, randomizados, controlados (EINSTEIN TVP, EINSTEIN EP, EINSTEIN Extension e EINSTEIN CHOICE) e adicionalmente foi realizada uma análise combinada predefinida dos estudos EINSTEIN TVP e EINSTEIN EP (veja Tabela 4). A duração total do tratamento combinado em todos os estudos foi de até 21 meses.

No estudo EINSTEIN TVP, 3.449 pacientes com TVP aguda foram estudados para o tratamento de TVP e prevenção de TVP e de EP recorrentes. A duração do tratamento foi de até 12 meses dependendo do julgamento clínico do investigador. Para as três semanas iniciais de tratamento da TVP aguda, uma dose de 15 mg de rivaroxabana foi administrada duas vezes ao dia. Isto foi seguido por uma dose de 20 mg de rivaroxabana uma vez ao dia.

No estudo EINSTEIN EP, 4.832 pacientes com EP aguda foram estudados para o tratamento de EP e prevenção de TVP e EP recorrentes. A duração do tratamento foi de até 12 meses dependendo do julgamento clínico do investigador.

Para o tratamento inicial de EP aguda, uma dose de 15 mg de rivaroxabana foi administrada duas vezes ao dia por três semanas. Isso foi seguido por uma dose de 20 mg de rivaroxabana uma vez ao dia.

Em ambos os estudos EINSTEIN TVP e EINSTEIN EP, o regime de tratamento comparador consistiu em administrar enoxaparina por pelo menos cinco dias em combinação com antagonista da vitamina K até que o valor de TP/RNI atingisse a faixa terapêutica ($\geq 2,0$). O tratamento foi continuado com o antagonista da vitamina K com dose ajustada para manter os valores de TP/RNI dentro da faixa terapêutica de 2,0 a 3,0.

No estudo EINSTEIN Extension, 1.197 pacientes com TVP ou EP foram estudados para a prevenção de TVP e de EP recorrentes. A duração do tratamento foi de até 12 meses, dependendo do julgamento clínico do investigador. A rivaroxabana 20 mg uma vez ao dia foi comparado com placebo.

Os estudos EINSTEIN TVP, EP e Extension usaram os mesmos desfechos primário e secundário de eficácia predefinidos. O desfecho primário de eficácia foi TEV recorrente sintomático, definido como o composto de TVP recorrente ou EP fatal ou não fatal. O desfecho secundário de eficácia foi definido como o composto de TVP recorrente, EP não fatal e mortalidade por todas as causas.

No estudo EINSTEIN CHOICE, 3.396 pacientes com TVP e/ou EP sintomática confirmada que completaram 6-12 meses de tratamento anticoagulante foram estudados para a prevenção de EP fatal ou TVP ou EP recorrente sintomática não fatal. Os pacientes com indicação de anticoagulação com dose terapêutica continuada foram excluídos do estudo. A duração do tratamento foi de até 12 meses dependendo da data de randomização individual (mediana: 351 dias). A rivaroxabana 20 mg uma vez ao dia e rivaroxabana 10 mg uma vez ao dia foram comparados com 100 mg de ácido acetilsalicílico uma vez ao dia.

O desfecho primário de eficácia foi a TEV recorrente sintomático, definido como o composto de TVP recorrente ou EP fatal ou não fatal. O desfecho secundário de eficácia foi o composto do desfecho primário de eficácia, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico ou embolia sistêmica não sistema nervoso central.

No estudo EINSTEIN TVP (veja Tabela 2), rivaroxabana demonstrou ser não inferior à enoxaparina/AVK para o desfecho primário.

O benefício clínico líquido (NCB – Net Clinical Benefit) pré-especificado (desfecho primário de eficácia e eventos de sangramento importante) foi reportado com HR de 0,67 (IC 95% = 0,47 - 0,95), valor nominal $p = 0,027$ a favor da rivaroxabana.

As taxas de incidência para o desfecho principal de segurança (eventos de sangramento importante ou não importante clinicamente relevante) assim como o desfecho secundário de segurança (eventos de sangramento importante), foram semelhantes para ambos os grupos de tratamento.

No estudo EINSTEIN EP (veja Tabela 3) rivaroxabana demonstrou ser não inferior à enoxaparina/AVK para o desfecho primário [$p = 0,0026$ (teste para não-inferioridade); *hazard ratio*: 1,12 (0,75 – 1,68)].

O benefício clínico global pré-especificado (desfecho primário de eficácia e eventos de sangramento importante) foi reportado com um HR de 0,85 [(IC 95% = 0,63 – 1,14), valor nominal $p = 0,275$].

Foi conduzida uma análise agrupada pré-especificada do resultado dos estudos EINSTEIN TVP e EINSTEIN EP (veja Tabela 4).

No estudo EINSTEIN Extension (veja Tabela 5), rivaroxabana foi superior ao placebo para os desfechos primário e secundário de eficácia. Para o desfecho principal de segurança (eventos de sangramento importante) houve uma taxa de incidência mais alta, numericamente não significativa, para pacientes tratados com rivaroxabana 20 mg uma vez ao dia comparado com placebo. O desfecho de segurança secundário (eventos de sangramento importante ou não importante clinicamente relevante) demonstrou taxas mais altas para pacientes tratados com rivaroxabana 20 mg uma vez ao dia comparado com placebo.

No estudo EINSTEIN CHOICE, rivaroxabana 20 mg e 10 mg foram ambos superiores a 100 mg de ácido acetilsalicílico para o desfecho primário de eficácia. O desfecho secundário de eficácia foi significativamente reduzido quando comparado com rivaroxabana 20 mg ou 10 mg vs. 100 mg ácido acetilsalicílico. O desfecho principal de segurança (eventos de sangramento importantes) foi semelhante nos pacientes tratados com rivaroxabana 20 mg e 10 mg 1x/dia, em comparação com 100 mg de ácido acetilsalicílico. O desfecho secundário de segurança (sangramento não importante associado à interrupção do tratamento por mais de 14 dias) foi semelhante quando comparado rivaroxabana 20 mg ou 10 mg vs. 100 mg de ácido acetilsalicílico. Os resultados foram consistentes entre os pacientes com TEV provocado e não provocado (ver Tabela 6). Em uma análise pré-especificada do benefício clínico líquido (NCB – *Net Clinical Benefit*) (desfecho primário de eficácia mais eventos de sangramento importantes) do EINSTEIN CHOICE, foram relatados uma HR de 0,44 (IC 95% 0,27 - 0,71; $p = 0,0009$) para rivaroxabana 20 mg 1x/dia vs. 100 mg de ácido acetilsalicílico 1x/dia e uma HR de 0,32 (IC 95% 0,18 - 0,55; $p < 0,0001$) para rivaroxabana 10 mg 1x/dia vs. 100 mg de ácido acetilsalicílico 1x/dia.

Tabela 2: Resultados de eficácia e segurança do estudo de Fase III EINSTEIN TVP

| População do Estudo | 3.449 pacientes com trombose venosa profunda aguda sintomática | |
|------------------------------|---|---|
| Dose e Duração do Tratamento | rivaroxabana 15 mg 2x/dia por 3 semanas seguido por 20 mg 1x/dia 3, 6 ou 12 meses n=1.731 | enoxaparina por 5 dias seguido de AVK 3, 6 ou 12 meses n=1.718 |
| TEV recorrente sintomático* | 36 (2,1%) | 51 (3,0%) |

| | | |
|--|-------------|-----------|
| EP recorrente sintomática | 20 (1,2%) | 18 (1,0%) |
| TVP recorrente sintomática | 14 (0,8%) | 28 (1,6%) |
| TVP e EP sintomáticas | 1 (0,1%) | 0 |
| EP fatal / morte na qual EP não pode ser excluída | 4 (0,2%) | 6 (0,3%) |
| Eventos de sangramento importante | 14 (0,8%) | 20 (1,2%) |

*p: < 0,0001 (não inferioridade), 0,076 (superioridade); HR: 0,68 (0,44 – 1,04)

Tabela 3: Resultados de eficácia e segurança do estudo de Fase III EINSTEIN EP

| População do Estudo | 4.832 pacientes com embolia pulmonar aguda sintomática | |
|--|--|---|
| Dose e Duração do Tratamento | rivaroxabana 15 mg 2x/dia por 3 semanas seguido por 20 mg 1x/dia 3, 6 ou 12 meses n=2.419 | enoxaparina por 5 dias seguido de AVK 3, 6 ou 12 meses n=2.413 |
| TEV recorrente sintomático* | 50 (2,1%) | 44 (1,8%) |
| EP recorrente sintomática | 23 (1,0%) | 20 (0,8%) |
| TVP recorrente sintomática | 18 (0,7%) | 17 (0,7%) |
| TVP e EP sintomáticas | 0 | 2 (< 0,1%) |
| EP fatal / morte na qual EP não pode ser excluída | 11 (0,5%) | 7 (0,3%) |
| Eventos de sangramento importante | 26 (1,1%) | 52 (2,2%) |

*p: < 0,0026 (não inferioridade); HR: 1,12 (0,75 – 1,68)

Tabela 4: Resultados de eficácia e segurança dos estudos de Fase III EINSTEIN TVP e EINTEIN EP

| População do Estudo | 8.281 pacientes com trombose venosa profunda ou embolia pulmonar agudas sintomáticas |
|----------------------------|---|
|----------------------------|---|

| | | |
|--|--|---|
| Dose e Duração do Tratamento | rivaroxabana 15 mg 2x/dia por 3 semanas seguido por 20 mg 1x/dia 3, 6 ou 12 meses n=4.150 | enoxaparina por 5 dias seguido de AVK 3, 6 ou 12 meses n=4.131 |
| TEV recorrente sintomático* | 86 (2,1%) | 95 (2,3%) |
| EP recorrente sintomática | 43 (1,0%) | 38 (0,9%) |
| TVP recorrente sintomática | 32 (0,8%) | 45 (1,1%) |
| TVP e EP sintomáticas | 1 (<0,1%) | 2 (<0,1%) |
| EP fatal / morte na qual EP não pode ser excluída | 15 (0,4%) | 13 (0,3%) |
| Eventos de sangramento importante | 40 (1,0%) | 72 (1,7%) |

*p: < 0,001 (não inferioridade); HR: 0,89 (0,66 – 1,19)

Tabela 5: Resultados de eficácia e segurança do estudo de Fase III EINSTEIN Extension

| População do Estudo | 1.197 pacientes em tratamento continuado e em prevenção de tromboembolismo venoso recorrente | |
|--|---|--------------------------------|
| Dose e Duração do Tratamento | rivaroxabana 20 mg 1 x/dia 6 ou 12 meses n=602 | Placebo 6 ou 12 meses n=594 |
| TEV recorrente sintomático* | 8 (1,3%) | 42 (7,1%) |
| EP recorrente sintomática | 2 (0,3%) | 13 (2,2%) |
| TVP recorrente sintomática | 5 (0,8%) | 31 (5,2%) |
| EP fatal / morte na qual EP não pode ser excluída | 1 (0,2%) | 1 (0,2%) |
| Eventos de sangramento importante | 4 (0,7%) | 0 (0,0%) |

* p: < 0,0001 (superioridade); HR: 0,19 (0,09 - 0,39)

Tabela 6: Resultados de eficácia e segurança do estudo de Fase III EINSTEIN CHOICE

| População do Estudo | 3.396 pacientes em prevenção continuada de tromboembolismo venoso recorrente | | |
|---|--|---------------------------------------|-------------------------------|
| Dose do Tratamento | rivaroxabana 20 mg 1 x/dia n=1.107 | rivaroxabana 10 mg 1 x/dia n=1.127 | AAS 100 mg 1 x/dia n=1.131 |
| Mediana da Duração do Tratamento [intervalo interquartil] | [189-362] dias 349 | 353 [190-362] dias | 350 [186-362] dias |
| TEV recorrente sintomático* | 17 (1,5%)* | 13 (1,2%)** | 50 (4,4%) |
| EP recorrente sintomática | 6 (0,5%) | 6 (0,5%) | 19 (1,7%) |
| TVP recorrente sintomática | 9 (0,8%) | 8 (0,7%) | 30 (2,7%) |
| EP fatal / morte na qual EP não pode ser excluída | 2 (0,2%) | 0 | 2 (0,2%) |
| Eventos de sangramento importante | 6 (0,5%) | 5 (0,4%) | 3 (0,3%) |

* p: < 0,001 (superioridade) rivaroxabana 20 mg 1x/dia vs. AAS 100 mg 1x/dia; HR: 0,34 (0,20 - 0,59)

** p: < 0,001 (superioridade); rivaroxabana 10 mg 1x/dia vs. AAS 100 mg 1x/dia; HR: 0,26 (0,14 - 0,47)

Além do programa EINSTEIN de Fase III, foi realizado um estudo de coorte aberto, prospectivo, não intervencionista (XALIA) com adjudicação central de desfecho, incluindo TEV recorrente, sangramento importante e morte. Foram incluídos 5.142 pacientes com TVP aguda para investigar a segurança a longo prazo de rivaroxabana em comparação com a terapia de anticoagulação padrão em condições de mundo real. As taxas de sangramento importante, TEV recorrente e mortalidade por todas as causas de rivaroxabana foram de 0,7%, 1,4% e 0,5%, respectivamente. Foram ajustados os “*hazard ratios*” comparando rivaroxabana e padrão de cuidados para levar em conta as diferenças nas características basais do paciente. Os “*hazard ratios*” ajustados para sangramento importante, TEV recorrente e mortalidade por todas as causas foram 0,77 (IC 95% 0,40-1,50), 0,91 (IC 95% 0,54-1,54) e 0,51 (IC 95% 0,24-1,07), respectivamente.

A rivaroxabana mostrou segurança e eficácia semelhantes em comparação com a anticoagulação padrão. Estes resultados em pacientes que foram observados na prática clínica de rotina são consistentes com aqueles observados no estudo EINSTEIN TVP.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

- Mecanismo de ação

A rivaroxabana é um inibidor direto altamente seletivo do fator Xa com biodisponibilidade oral.

A ativação do fator X a fator Xa (FXa) por meio das vias intrínseca e extrínseca desempenha um papel central na cascata da coagulação sanguínea. O FXa converte diretamente a protrombina em trombina por meio do complexo de protrombinase e, finalmente, esta reação leva à formação do coágulo de fibrina e à ativação das plaquetas pela trombina. Uma molécula de FXa é capaz de gerar mais de 1.000 moléculas de trombina devido à natureza amplificadora da cascata da coagulação. Além disso, a taxa de reação do FXa ligado à protrombinase aumenta 300.000 vezes, em comparação à do FXa livre, e causa uma descarga explosiva de geração de trombina. Os inibidores seletivos de FXa podem encerrar a descarga amplificada de geração de trombina. Consequentemente, diversos testes de coagulação específicos e globais são afetados pela rivaroxabana.

- Efeitos farmacodinâmicos

Foi observada inibição dose-dependente da atividade do fator Xa em humanos.

O tempo de protrombina (TP) é influenciado pela rivaroxabana de um modo dose-dependente com uma correlação estreita com as concentrações plasmáticas (o valor de r é igual a 0,98) se for usado o reagente Neoplastin® (tromboplastina liofilizada obtida a partir de cérebro de coelho) para a realização deste ensaio.

Outros reagentes proporcionariam resultados diferentes. A leitura do TP deve ser feita em segundos porque a RNI (Razão Normalizada Internacional) é calibrada e validada somente para cumarínicos e não pode ser usada para qualquer outro anticoagulante. Em pacientes submetidos a cirurgia ortopédica de grande porte, os percentis 5/95 para TP (Neoplastin®) 2-4 horas depois da ingestão do comprimido (por exemplo, no momento de efeito máximo) variaram de 13 a 25 segundos.

Em um estudo de farmacologia clínica na reversão farmacodinâmica de rivaroxabana em voluntários adultos saudáveis ($n=22$), os efeitos de doses únicas (50 UI/Kg) de dois tipos diferentes de CCPs (concentrados de complexo protrombínico), um CCP 3-fatores (fatores II, IX e X) e um CCP 4-fatores (fatores II, VII, IX e X) foram avaliados. O CCP 3-fatores reduziu o valor do TP (Neoplastin®) em aproximadamente 1,0 segundo em 30 minutos, comparado a reduções de aproximadamente 3,5 segundos observadas com o CCP 4-fatores. Em contrapartida, o CCP 3-fatores teve um efeito global maior e mais rápido em reverter alterações na geração de trombina endógena que o CCP 4-fatores (ver “Superdose”).

O tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e o HepTest® também se prolongam dependendo da dose; entretanto, não são recomendados para avaliar o efeito farmacodinâmico da rivaroxabana. A atividade anti-fator Xa também é influenciada pela rivaroxabana; todavia, não existe padrão para calibração.

Não há necessidade de monitorar os parâmetros de coagulação durante o tratamento clínico de rotina com rivaroxabana.

Populações especiais de pacientes

- Pacientes com próteses valvulares cardíacas submetidos recentemente a TAVR

No estudo randomizado, aberto, controlado por ativo, orientado por evento, multicêntrico de Fase III GALILEO, 1644 pacientes foram randomizados, tanto para uma estratégia baseada em rivaroxabana quanto para uma estratégia baseada em antiagregante plaquetário, de 1 a 7 dias após uma sucedida substituição da válvula aórtica transcater. Pacientes com fibrilação atrial prévia ou com indicação para anticoagulantes orais em curso foram excluídos.

O principal objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança da estratégia de tratamento baseada em rivaroxabana [10 mg de rivaroxabana, uma vez ao dia, mais 75-100 mg de ácido acetilsalicílico (AAS), uma vez ao dia, por 90 dias seguido por rivaroxabana 10 mg uma vez ao dia] comparado ao tratamento padrão (75 mg de clopidogrel uma vez ao dia mais 75-100 mg de ácido acetilsalicílico, uma vez ao dia, por 90 dias seguido por ácido acetilsalicílico, uma vez ao dia). O estudo foi encerrado precocemente devido a um desequilíbrio em eventos tromboembólicos e óbito.

Na análise de intenção de tratar (ITT), o desfecho primário de eficácia, por exemplo eventos tromboembólicos e óbito, ocorreu em 105 pacientes (9,8 por 100 pacientes-ano) no braço rivaroxabana e em 78 pacientes (7,21 por 100 pacientes-ano) no braço de antiagregante plaquetário. A razão de risco (HR) foi de 1,35 (IC 95%: 1,01; 1,81). Na análise durante o tratamento, o desfecho primário de eficácia ocorreu em 68 pacientes (8,11 por 100 pacientes-ano) no braço rivaroxabana comparado com 63 pacientes (6,6 por 100 pacientes-ano) no braço de antiagregante plaquetário; a razão de risco (HR) foi 1,21 (IC 95%: 0,86; 1,70).

Na análise de intenção de tratar (ITT), o desfecho primário de segurança, por exemplo composto de risco de vida, incapacitante ou sangramento maior, ocorreu em 46 pacientes (4,29 por 100 pacientes-ano) no braço de rivaroxabana em comparação com 31 pacientes (2,83 por 100 pacientes-ano) no braço de antiagregante plaquetário; a razão de risco (HR) foi 1,50 (IC 95% 0,95; 2,37).

Pacientes com síndrome antifosfolípide triplo positivo de alto risco

Em um estudo patrocinado pelo investigador multicêntrico randomizado, aberto, com o desfecho de adjudicação cego, a rivaroxabana foi comparada à varfarina em pacientes com histórico de trombose, com diagnóstico de síndrome antifosfolípide e com alto risco de eventos tromboembólicos (positivo para todos os três testes antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti-beta 2-glicoproteína I). O estudo foi encerrado prematuramente após a inclusão de 120 pacientes devido a um excesso de eventos dentre os pacientes no braço da rivaroxabana. O seguimento médio foi de 569 dias. Cinquenta e nove pacientes foram randomizados para 20 mg de rivaroxabana (15 mg para pacientes com *clearance* de creatinina <50 mL / min) e 61 para varfarina (INR 2,0-3,0). Eventos tromboembólicos ocorreram em 12% dos pacientes randomizados para rivaroxabana (4 AVCs isquêmico e 3 infartos do miocárdio). Nenhum evento foi relatado em pacientes randomizados para varfarina. Sangramento importante ocorreu em 4 pacientes (7%) do grupo rivaroxabana e 2 pacientes (3%) do grupo varfarina.

Propriedades farmacocinéticas

- Absorção e biodisponibilidade

A rivaroxabana é rapidamente absorvida, atingindo concentrações máximas ($C_{máx}$) 2 a 4 horas após a ingestão do comprimido.

A absorção oral da rivaroxabana é quase completa e a biodisponibilidade oral é alta (80–100%) para dose de 2,5 mg e 10 mg, independente das condições de jejum/alimentação.

A ingestão com alimentos não afeta a ASC ou a $C_{máx}$ da rivaroxabana na dose de 10 mg. O comprimido de 10 mg de rivaroxabana pode ser tomado com ou sem alimento (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

A variabilidade da farmacocinética da rivaroxabana é moderada, com variabilidade interindividual (CV%) de 30% a 40%.

A absorção da rivaroxabana é dependente do local de liberação do princípio ativo no trato gastrointestinal. Foi relatada uma diminuição de 29% e 56% na ASC e $C_{máx}$ quando o granulado de rivaroxabana é liberado no intestino delgado proximal em comparação com o comprimido. A exposição é ainda mais reduzida quando o princípio ativo é liberado no intestino delgado distal, ou no cólon ascendente. Deve-se evitar a administração da rivaroxabana distante ao estômago que pode resultar em redução da absorção e da exposição ao princípio ativo.

A biodisponibilidade (ASC e $C_{máx}$) foi comparável entre 20 mg de rivaroxabana administrados por via oral como comprimido triturado misturado a purê de maçã, ou suspensão em água e administrada por sonda gástrica seguido por uma refeição líquida, comparada a um comprimido inteiro. Como o perfil farmacocinético da rivaroxabana é previsível e dose-proporcional, os resultados de biodisponibilidade desse estudo são provavelmente aplicáveis para as doses mais baixas de rivaroxabana.

- Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas em humanos é alta, aproximadamente de 92% a 95%, sendo a albumina sérica o principal componente de ligação. O volume de distribuição é moderado, sendo V_{ss} de aproximadamente 50 L.

Metabolismo e eliminação

Aproximadamente 2/3 da dose administrada de rivaroxabana, sofrem degradação metabólica, com metade sendo eliminada via renal e a outra metade, via fecal. Os demais 1/3 da dose administrada são diretamente excretados pelos rins como fármaco inalterado na urina, principalmente por secreção renal ativa.

A rivaroxabana é metabolizada por meio de CYP3A4, CYP2J2 e de mecanismos independentes do CYP. A degradação oxidativa da fração morfolinona e a hidrólise das ligações amida são os principais locais de biotransformação.

Com base em investigações *in vitro*, a rivaroxabana é um substrato das proteínas transportadoras gp-P (glicoproteína-P) e Bcrp (proteína de resistência ao câncer de mama).

A rivaroxabana inalterada é o composto mais importante no plasma humano, não estando presentes metabólitos maiores ou ativos circulantes. Com uma depuração sistêmica de cerca de 10 L/h, a rivaroxabana pode ser classificada como um fármaco de baixa depuração. A eliminação da rivaroxabana do plasma ocorreu com meias-vidas terminais de 5 a 9 horas em indivíduos jovens e com meias-vidas terminais de 11 a 13 horas em idosos.

- Pacientes geriátricos

Pacientes idosos apresentaram concentrações plasmáticas mais altas que pacientes mais jovens, com valores médios de ASC aproximadamente 1,5 vezes maiores, devido principalmente à redução (aparente) da depuração total e renal (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

- Gênero

Não há diferenças clinicamente relevantes da farmacocinética entre pacientes homens e mulheres (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

- Peso corporal

Pesos corpóreos extremos (<50 kg vs >120 kg) tiveram apenas pequena influência nas concentrações plasmáticas de rivaroxabana (menos de 25%) (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Dados agrupados obtidos dos estudos clínicos RECORD 1, RECORD 2 e RECORD 3 demonstraram que existe uma tendência a aumento do risco de sangramento em pacientes com peso corpóreo acima de 110 kg.

- Crianças e adolescentes

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas para crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

- Diferenças étnicas

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes entre pacientes caucasianos, afro-americanos, hispânicos, japoneses ou chineses em relação à farmacocinética e farmacodinâmica (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

- Insuficiência hepática

O efeito da insuficiência hepática na farmacocinética da rivaroxabana foi estudado em indivíduos categorizados de acordo com a classificação *Child Pugh*, um procedimento padrão no desenvolvimento clínico. O propósito original da classificação *Child Pugh* é avaliar o prognóstico da doença hepática crônica, principalmente cirrose. Em pacientes nos quais o uso de anticoagulantes é pretendido, o aspecto crítico da insuficiência hepática é a redução da síntese de fatores de coagulação normais no fígado. Uma vez que este aspecto é considerado em apenas uma das cinco medições clínicas/bioquímicas que compõem o sistema de classificação *Child Pugh*, o risco de sangramento em pacientes pode não ser claramente correlacionado com esta classificação. A decisão de tratar os pacientes com anticoagulantes deve ser, portanto, tomada independentemente da classificação *Child Pugh*.

A rivaroxabana é contraindicada em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia, levando a um risco de sangramento clinicamente relevante.

Pacientes cirróticos com insuficiência hepática leve (classificados como *Child Pugh A*) apresentaram apenas pequenas alterações na farmacocinética da rivaroxabana (aumento de 1,2 vezes da ASC, em média), próximas das de seu respectivo grupo controle saudável. Nenhuma diferença relevante nas propriedades farmacodinâmicas foi observada entre estes grupos.

Em pacientes cirróticos com insuficiência hepática moderada (classificados como *Child Pugh B*), a média da ASC da rivaroxabana foi significativamente aumentada em 2,3 vezes comparada com voluntários saudáveis, devido à importante insuficiência na depuração do fármaco, o que indica uma significativa doença hepática. A ASC da fração não-ligada foi aumentada em 2,6 vezes. Não há dados em pacientes com insuficiência hepática grave.

A inibição da atividade do fator Xa foi aumentada por um fator de 2,6 quando comparada a voluntários saudáveis; o prolongamento do TP foi similarmente aumentado por um fator de 2,1. O teste global de coagulação TP avalia a via extrínseca que compreende os fatores de coagulação VII, X, V, II e I que são sintetizados no fígado. Pacientes com insuficiência hepática moderada foram mais sensíveis à rivaroxabana, resultando em uma relação mais acentuada de Farmacocinética/Farmacodinâmica entre concentração e TP. Não há dados disponíveis para pacientes *Child Pugh C* (ver itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Insuficiência renal:

Houve um aumento na exposição à rivaroxabana inversamente correlacionada com a diminuição da função renal, como avaliado pela medida da depuração de creatinina.

Em indivíduos com insuficiência renal leve ($\text{ClCr} \leq 80\text{-}50 \text{ mL/min}$), moderada ($\text{ClCr} < 50\text{-}30 \text{ mL/min}$) ou grave ($\text{ClCr} < 30\text{-}15 \text{ mL/min}$), as concentrações plasmáticas de rivaroxabana (ASC) foram 1,4; 1,5 e 1,6 vezes maiores, respectivamente, comparadas com voluntários saudáveis (ver itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Aumentos correspondentes nos efeitos farmacodinâmicos foram mais pronunciados (ver itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Em indivíduos com insuficiência renal leve, moderada ou grave, a inibição total da atividade do fator Xa foi aumentada por um fator de 1,5; 1,9 e 2,0, respectivamente, quando comparada com voluntários saudáveis; o prolongamento do TP foi similarmente aumentado por um fator de 1,3; 2,2 e 2,4, respectivamente. Não há dados em pacientes com $\text{ClCr} < 15 \text{ mL/min}$. O uso não é recomendado em pacientes com depuração de creatinina $< 15 \text{ mL/min}$. A rivaroxabana deve ser utilizada com cautela em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina $15\text{-}30 \text{ mL/min}$) (ver itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Devido à doença de base, pacientes com insuficiência renal grave apresentam risco aumentado de sangramento e trombose.

- Administração Concomitante de Potentes Indutores da CYP3A4

Em um estudo de Fase I, a coadministração de rivaroxabana com a rifampicina, um potente indutor da isoenzima CYP3A4 e gp-P (glicoproteína-P), levou a uma redução de aproximadamente 50% na ASC média da rivaroxabana, com reduções paralelas em seus efeitos farmacodinâmicos (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Em um estudo Fase IIa, a relação PK/PD de um regime de dose adaptado de rivaroxabana adaptada (30 mg duas vezes ao dia nas primeiras três semanas de tratamento, seguidos por 20 mg duas vezes ao dia) foi estudada em 19 pacientes tratados para TVP ou EP e que, concomitantemente foram medicados com um potente indutor da isoenzima CYP3A4 e gp-P (rifampicina ou fenitoína). O regime de dose adaptado nesses pacientes levou a uma exposição e farmacodinâmica similares, quando comparado a pacientes tratados para TVP (15 mg duas vezes ao dia nas primeiras três semanas de tratamento, seguido por 20 mg uma vez ao dia) sem a administração concomitante de um potente indutor da isoenzima CYP3A4.

Dados de segurança pré-clínicos

A avaliação de segurança pré-clínica em dados de estudos convencionais e apropriados de segurança farmacológica, toxicidade de dose única e de doses repetidas, genotoxicidade, fototoxicidade, carcinogenicidade e toxicidade para a reprodução não revelaram riscos especiais para humanos. Não foi observada toxicidade órgão-específica da rivaroxabana até a mais alta dose testada.

– Segurança Farmacológica

As funções cardiovascular, respiratória e do SNC não foram afetadas. Não se observou potencial pró-arritmogênico. Não foram observados efeitos clinicamente relevantes na motilidade gastrointestinal, função hepática, função renal e níveis de glicose sanguínea.

- Toxicidade aguda e de doses repetidas

A rivaroxabana mostrou baixa toxicidade aguda em ratos e camundongos.

A rivaroxabana foi testada em estudos de doses repetidas por até 6 meses em ratos e por até 12 meses em cães. Com base no modo de ação farmacológico, não se pôde estabelecer NOEL (Nível de Efeito Não Observado) em razão dos efeitos sobre o tempo de coagulação. Todos os achados adversos, exceto uma discreta redução do ganho de peso corporal em ratos

e cães, puderam ser relacionados a um efeito farmacológico exagerado do composto. Em cães com exposições muito altas, foram observados sangramentos importantes espontâneos. Os NOAELs (Níveis de Efeitos Adversos Não Observados) após exposição crônica são 12,5 mg/kg em ratos e 5 mg/kg em cães.

- Carcinogenicidade

A rivaroxabana foi testada até 60 mg/kg/dia, atingindo níveis de exposição semelhantes aos seres humanos (camundongo) ou até 3,6 vezes maiores (ratos) do que nos seres humanos.

A rivaroxabana não apresentou potencial carcinogênico em ratos e camundongos.

- Toxicologia para a reprodução

A rivaroxabana foi testada em estudos de toxicidade para o desenvolvimento em níveis de exposição de até 14 vezes (rato) e de até 33 vezes (coelho) acima da exposição terapêutica em humanos. O perfil toxicológico se caracteriza principalmente por toxicidade materna causada por efeitos farmacodinâmicos exagerados. Até a dose mais alta testada, não se identificou potencial teratogênico primário (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Gravidez e lactação).

A radioatividade relacionada à [C¹⁴] rivaroxabana penetrou a barreira placentária em ratos. Em nenhum dos órgãos e tecidos fetais, a exposição, em termos de concentrações máximas ou ASC, excedeu a exposição sanguínea materna. A exposição média nos fetos, baseada na ASC (0-24), alcançou cerca de 20% da exposição no sangue materno. As glândulas mamárias tinham uma ASC aproximadamente equivalente à do sangue, o que indica secreção de radioatividade no leite (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Gravidez e lactação). A rivaroxabana não mostrou efeito sobre a fertilidade masculina ou feminina até 200 mg/kg (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Gravidez e lactação).

- Lactação

Administrou-se [C¹⁴] rivaroxabana por via oral a ratas *Wistar* lactantes (dias 8 a 10 do pós-parto) em dose oral única de 3 mg/kg de peso corporal.

A radioatividade relacionada à [C¹⁴] rivaroxabana foi secretada no leite das ratas lactantes apenas em uma pequena extensão em relação à dose administrada: a quantidade estimada de radioatividade excretada com o leite foi de 2,12% da dose materna no prazo de 32 horas após a administração (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Gravidez e lactação).

- Genotoxicidade

Não se observou genotoxicidade num teste para mutação genética em bactérias (Teste de Ames), um teste *in vitro* para aberrações cromossômicas ou no teste *in vivo* do micronúcleo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A rivaroxabana é contraindicada em pacientes com hipersensibilidade à rivaroxabana ou a qualquer outro componente do produto (ver COMPOSIÇÃO); em pacientes com sangramento ativo clinicamente significativo (por exemplo, sangramento intracraniano, sangramento gastrointestinal); e ainda em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia, levando a um risco de sangramento clinicamente relevante (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas).

Não foram estabelecidas segurança e eficácia de rivaroxabana em mulheres grávidas. Dados em animais mostram que a rivaroxabana atravessa a barreira placentária. Portanto, o uso de rivaroxabana é contraindicado durante toda a gravidez (ver itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Gravidez e lactação e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de segurança pré-clínicos).

Não foram estabelecidas segurança e eficácia de rivaroxabana em mulheres lactantes. Dados em animais indicam que a rivaroxabana é secretada no leite materno. Portanto, rivaroxabana só pode ser administrada depois que for descontinuada a amamentação (ver itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Gravidez e lactação e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de segurança pré-clínicos)

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Risco de Sangramento

A rivaroxabana, como outros antitrombóticos, deve ser utilizado com cautela em pacientes com risco aumentado de sangramento, tais como:

- distúrbios hemorrágicos adquiridos ou congênitos;
- hipertensão arterial grave não controlada;
- doença gastrointestinal ulcerativa ativa;
- úlceras gastrintestinais recentes;
- retinopatia vascular;
- hemorragia intracraniana ou intracerebral recente;
- anormalidades vasculares intraespinhais ou intracerebrais;
- cirurgia cerebral, espinhal ou oftalmológica recente;
- bronquiectasia ou história de sangramento pulmonar.

O sangramento durante o tratamento antitrombótico pode desmascarar malignidades subjacentes ainda desconhecidas, em particular no trato gastrointestinal ou geniturinário. Pacientes com doença maligna podem, simultaneamente, apresentar maior risco de sangramento e trombose. O benefício individual do tratamento antitrombótico deve ser avaliado em relação ao risco de sangramento em pacientes com câncer ativo, dependendo da localização do tumor, terapia antineoplásica e estágio da doença.

Deve-se ter cuidado se os pacientes forem tratados concomitantemente com fármacos que interferem na hemostasia, como os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), ácido acetilsalicílico, os inibidores da agregação plaquetária (ou seja, agentes antiplaquetários), outros antitrombóticos ou inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs) e inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSNs) (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Pode-se considerar tratamento profilático adequado para pacientes com risco de doença ulcerativa gastrointestinal (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Qualquer queda de hemoglobina ou da pressão arterial sem explicação deve levar à investigação de um local com sangramento.

Anestesia neuraxial (epidural/espinal)

Quando anestesia neuraxial (epidural/espinal) ou uma punção espinal é realizada, os pacientes tratados com antitrombóticos para prevenção de complicações tromboembólicas correm o risco de desenvolver hematoma epidural ou espinal que pode resultar em paralisia prolongada.

O risco destes eventos é ainda maior pelo uso de cateteres epidurais de demora ou pelo uso concomitante de medicamentos que afetem a hemostasia. O risco também pode aumentar por punção epidural ou espinal traumática ou repetida.

Pacientes devem ser frequentemente monitorados para sinais e sintomas de alteração neurológica (por exemplo, torpor ou fraqueza das pernas, disfunção intestinal ou da bexiga). Se forem observados déficits neurológicos, serão necessários diagnóstico e tratamento urgentes.

O médico deve considerar o benefício em potencial em relação ao risco antes da intervenção neuraxial em pacientes anticoagulados ou que vão ser anticoagulados para tromboprevenção.

Para reduzir o risco potencial de sangramento associado ao uso concomitante de rivaroxabana e anestesia neuraxial (epidural/espinal) ou punção espinal, considerar o perfil farmacocinético de rivaroxabana. A inserção ou remoção de um cateter epidural ou punção lombar é melhor realizada quando o efeito anticoagulante de rivaroxabana é estimado ser baixo (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas).

Um cateter epidural não deve ser removido antes de 18 horas após a última administração de rivaroxabana.

A rivaroxabana deve ser administrado, pelo menos, 6 horas após a remoção do cateter.

Se ocorrer punção traumática, a administração de rivaroxabana deverá ser adiada por 24 horas.

Cirurgia e intervenções

Se um procedimento invasivo ou uma intervenção cirúrgica forem necessários, rivaroxabana 10 mg deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes da intervenção, se possível, e com base no julgamento clínico do médico.

Se o procedimento não puder ser adiado, o aumento do risco de sangramento deve ser avaliado em relação à urgência de tal intervenção.

A administração de rivaroxabana deve ser reiniciada o mais rapidamente possível após o procedimento invasivo ou a intervenção cirúrgica, desde que a situação clínica do paciente permita e a hemostasia adequada tenha sido estabelecida (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas).

Pacientes com próteses valvulares cardíacas

A rivaroxabana não é recomendada para tromboprevenção em pacientes que foram recentemente submetidos a substituição da válvula aórtica transcater (TAVR), baseado nos dados de um estudo clínico randomizado, controlado comparando um regime de rivaroxabana a um regime de antiagregante plaquetário (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacodinâmicas).

A segurança e a eficácia de rivaroxabana não foram estudadas em pacientes com outras próteses de válvulas cardíacas ou outros procedimentos valvulares; portanto, não há dados para suportar que rivaroxabana forneça anticoagulação adequada nestas populações de pacientes.

Pacientes com síndrome antifosfolípide triplo positivo de alto risco

A rivaroxabana não é recomendada em pacientes com antecedentes de trombose diagnosticados com síndrome antifosfolípide e com persistência tripla positiva (para anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti-beta 2-glicoproteína I), uma vez que o tratamento com rivaroxabana está associado a um aumento da taxa de eventos tromboticos recorrentes comparados com antagonistas da vitamina K (AVK) (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacodinâmicas).

Insuficiência renal

A rivaroxabana deve ser utilizada com cautela em pacientes com insuficiência renal moderada (ClCr < 50-30 mL/min) que estejam recebendo comedições que levam ao aumento da concentração de rivaroxabana no plasma (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Em pacientes com insuficiência renal grave (ClCr < 30 mL/min), os níveis plasmáticos de rivaroxabana podem elevar-se significativamente (1,6 vezes em média), o que pode levar a um aumento do risco de sangramento. Em razão da doença de base, estes pacientes têm um aumento do risco de sangramento e de trombose. Em virtude dos dados clínicos limitados, rivaroxabana deve ser usada com cautela nos pacientes com ClCr < 30-15 mL/min (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas).

Não há dados clínicos disponíveis para pacientes com insuficiência renal grave (ClCr < 15 mL/min). Portanto o uso de rivaroxabana não é recomendado nestes pacientes (ver itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas).

Após início do tratamento, os pacientes com insuficiência renal grave ou risco aumentado de sangramentos e aqueles que recebem tratamento sistêmico concomitante com antimicóticos azólicos ou inibidores das proteases do HIV devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais de complicações hemorrágicas (ver Item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Isto pode ser feito por exame físico regular dos pacientes, observação atenta da drenagem da incisão cirúrgica e dosagens periódicas da hemoglobina.

Medicação Concomitante

A rivaroxabana não é recomendada em pacientes recebendo tratamento sistêmico concomitante com antimicóticos azólicos (por exemplo, cetoconazol) ou inibidores da protease do HIV (por exemplo, ritonavir). Estes fármacos são potentes inibidores da CYP3A4 e da gp-P. Portanto, estes fármacos podem aumentar as concentrações plasmáticas de rivaroxabana até um grau clinicamente relevante (2,6 vezes em média), o que pode levar ao aumento no risco de sangramentos (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

O antimicótico azólico fluconazol, um inibidor moderado da CYP3A4, tem entretanto, menos efeito sobre a exposição à rivaroxabana e pode ser coadministrado (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Prolongamento do QTc

Não foi observado efeito de prolongamento do QTc com o uso de rivaroxabana (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas).

Informação sobre os excipientes

Como este medicamento contém lactose, os pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à lactose ou à galactose (por exemplo, deficiência de lactase de *Lapp* ou má absorção de glicose-galactose) não devem tomar rivaroxabana comprimidos (ver COMPOSIÇÃO).

A rivaroxabana comprimidos contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, isto quer dizer que é essencialmente “livre de sódio”.

Tratamento e prevenção de TVP e EP recorrentes: Pacientes com embolia pulmonar hemodinamicamente instáveis ou pacientes que necessitam de trombólise ou embolectomia pulmonar

A rivaroxabana não é recomendado como uma alternativa à heparina não fracionada em pacientes com embolia pulmonar que estejam hemodinamicamente instáveis ou que possam receber trombólise ou embolectomia pulmonar, uma vez que a segurança e eficácia de rivaroxabana não foram estabelecidas nestas situações clínicas.

Gravidez e Lactação

- Gravidez

A segurança e eficácia de rivaroxabana não foram estabelecidas em mulheres grávidas.

Em ratas e coelhas, a rivaroxabana mostrou pronunciada toxicidade materna, com alterações placentárias relacionadas ao seu modo de ação farmacológico (por exemplo, complicações hemorrágicas) levando à toxicidade reprodutiva (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de segurança pré-clínicos). Não se identificou potencial teratogênico primário. Devido ao risco intrínseco de sangramentos e à evidência de que a rivaroxabana atravessa a placenta, o uso de rivaroxabana é contraindicado na gravidez (ver itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de segurança pré-clínicos).

- Lactação

Não foram estabelecidas segurança e eficácia de rivaroxabana em lactantes. Em ratas, a rivaroxabana é secretada no leite materno. Portanto, rivaroxabana só pode ser administrado depois de descontinuada a amamentação (ver itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de segurança pré-clínicos).

Mulheres em idade fértil/Contraceção

A rivaroxabana deve ser utilizada em mulheres em idade fértil somente com um método contraceptivo eficaz.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Foram relatadas síncope e tonturas, o que podem afetar a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Pacientes que apresentarem estas reações adversas não devem dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacocinéticas

A rivaroxabana é eliminada principalmente pelo metabolismo hepático mediado pelo citocromo P450 (CYP3A4, CYP2J2) e por excreção renal do fármaco inalterado, envolvendo sistemas de transportadores glicoproteína-P (gp-P)/proteína de resistência ao câncer de mama (Bcrp).

Inibição do CYP

A rivaroxabana não inibe a CYP3A4 nem qualquer outra isoforma principal de CYP.

Indução do CYP

A rivaroxabana não induz a CYP3A4 nem qualquer outra isoforma principal de CYP.

Efeitos na rivaroxabana

O uso concomitante de rivaroxabana com inibidores potentes da CYP3A4 e inibidores da gp-P pode levar à redução da depuração hepática e renal e, deste modo, ao aumento significativo da exposição sistêmica.

A coadministração de rivaroxabana com cetoconazol, antimicótico azólico (400 mg uma vez ao dia), um potente inibidor da CYP3A4 e da gp-P, levou a um aumento de 2,6 vezes da ASC média da rivaroxabana no estado de equilíbrio e um aumento de 1,7 vezes da Cmáx média da rivaroxabana, com elevações significativas de seus efeitos farmacodinâmicos.

A coadministração de rivaroxabana com o inibidor da protease do HIV, ritonavir (600 mg duas vezes ao dia), um potente inibidor da CYP3A4 e da gp-P, levou a um aumento de 2,5 vezes da ASC média da rivaroxabana e a um aumento de 1,6 vezes de Cmáx média de rivaroxabana, com elevações significativas de seus efeitos

farmacodinâmicos. Portanto, rivaroxabana não é recomendado em pacientes que estejam recebendo tratamento sistêmico concomitante com antimicóticos azólicos ou inibidores da protease do HIV (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Para outros fármacos que inibam potentemente apenas uma das vias de eliminação da rivaroxabana, seja CYP3A4 ou gp-P, é esperado que o aumento das concentrações plasmáticas de rivaroxabana seja de menor extensão.

A claritromicina (500 mg duas vezes ao dia), considerada um potente inibidor da CYP3A4 e inibidor moderado da gp-P, levou ao aumento de 1,5 vezes da ASC média da rivaroxabana e de 1,4 vezes da Cmáx. Este aumento, que está próximo da magnitude da variabilidade normal da ASC e Cmáx, é considerado clinicamente irrelevante.

A eritromicina (500 mg três vezes ao dia), que inibe moderadamente CYP3A4 e gp-P, levou a um aumento de 1,3 vezes da ASC e da Cmáx média da rivaroxabana. Este aumento está dentro da magnitude de variabilidade normal da ASC e Cmáx e é considerado clinicamente irrelevante.

Em indivíduos com insuficiência renal leve, eritromicina (500 mg três vezes ao dia) levou a um aumento de 1,8 vezes da ASC média de rivaroxabana e de 1,6 vezes da Cmáx quando comparado a indivíduos com função renal normal sem medicação. Em indivíduos com insuficiência renal moderada, a eritromicina levou a um aumento de 2,0 vezes da ASC média de rivaroxabana e de 1,6 vezes da Cmáx quando comparado a indivíduos com função renal normal sem medicação (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

O fluconazol (400 mg uma vez ao dia), considerado um inibidor moderado da CYP3A4, levou a um aumento de 1,4 vezes da ASC média da rivaroxabana e 1,3 vezes da Cmáx média. Este aumento está dentro da magnitude da variabilidade normal de ASC e Cmáx e é considerado como clinicamente irrelevante (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

A coadministração de rivaroxabana com rifampicina, indutor potente da CYP3A4 e da gp-P, levou a uma diminuição aproximada de 50% da ASC média da rivaroxabana, com diminuições paralelas em seus efeitos farmacodinâmicos (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas).

O uso concomitante de rivaroxabana com outros indutores potentes da CYP3A4 (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou Erva de São João) também pode levar a uma diminuição da concentração plasmática de rivaroxabana. A diminuição das concentrações plasmáticas de rivaroxabana é considerada clinicamente irrelevante para pacientes tratados com 10 mg de rivaroxabana uma vez ao dia para prevenção do TEV após artroplastia de quadril ou joelho.

Interações farmacodinâmicas

Após administração combinada de enoxaparina (40 mg em dose única) com rivaroxabana (10 mg em dose única), foi observado um efeito aditivo sobre a atividade anti-fator Xa sem qualquer efeito adicional sobre os testes de coagulação (TP, TTPa). A enoxaparina não afetou a farmacocinética da rivaroxabana (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

O clopidogrel (300 mg em dose de ataque, seguida por 75 mg de dose de manutenção) não mostrou interação farmacocinética (rivaroxabana 15 mg), mas foi observado um aumento relevante dos tempos de sangramento em um

subgrupo de pacientes, e esse efeito não foi correlacionado à agregação plaquetária, à P-selectina ou aos níveis do receptor GPIIb/IIIa (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Não foi observado prolongamento clinicamente relevante do tempo de sangramento após administração concomitante de rivaroxabana (15 mg) e 500 mg de naproxeno. Todavia, pode haver indivíduos com resposta farmacodinâmica mais pronunciada (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Ao converter pacientes de varfarina (RNI 2,0 a 3,0) para rivaroxabana (20 mg) ou de rivaroxabana (20 mg) para varfarina (RNI 2,0 a 3,0) houve um aumento do tempo de protrombina (TP)/ RNI (Neoplastin®) mais que aditivamente (podem ser observados valores individuais de RNI de até 12) enquanto os efeitos sobre o TTPa, a inibição da atividade do fator Xa e o potencial de trombina endógena foram aditivos.

Se for desejado testar os efeitos farmacodinâmicos de rivaroxabana durante o período de conversão, a atividade anti-fator Xa, PiCT e HepTest® podem ser usados como testes, uma vez que estes testes não são afetados pela varfarina.

A partir do quarto dia da interrupção da varfarina, todos os testes (incluindo TP, TTPa, inibição da atividade do fator Xa e ETP) refletiram apenas o efeito de rivaroxabana (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Se for desejado testar os efeitos farmacodinâmicos da varfarina durante o período de conversão, a avaliação da RNI pode ser utilizada na Cmin da rivaroxabana (24 horas após a ingestão anterior da rivaroxabana) uma vez que este teste é minimamente afetado pela rivaroxabana neste ponto de tempo.

Nenhuma interação farmacocinética foi observada entre varfarina e rivaroxabana.

Tal como acontece com outros anticoagulantes, pode existir a possibilidade de pacientes apresentarem um risco aumentado de sangramento em caso de uso concomitante com ISRSs ou IRSNs devido ao seu efeito relatado sobre as plaquetas. Quando usado concomitantemente no programa clínico de rivaroxabana, foram observadas taxas numericamente mais elevadas de sangramento importante ou não importante clinicamente relevante em todos os grupos de tratamento.

Alimentos e laticínios

A rivaroxabana 10 mg pode ser administrado com ou sem alimentos (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas).

Interações cuja existência não foi demonstrada

Não houve interações farmacocinéticas mútuas entre rivaroxabana e midazolam (substrato de CYP3A4), digoxina (substrato de glicoproteína-P) ou atorvastatina (substrato de CYP3A4 e gp-P).

A coadministração do inibidor da bomba de prótons omeprazol, do antagonista do receptor H2 ranitidina, do antiácido hidróxido de alumínio/hidróxido de magnésio, naproxeno, clopidogrel ou enoxaparina não afetou a biodisponibilidade e a farmacocinética da rivaroxabana.

Não foram observadas interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas clinicamente significativas quando rivaroxabana foi coadministrado com 500 mg de ácido acetilsalicílico.

Interações com parâmetros laboratoriais

Os testes de parâmetros da coagulação (TP, TTPa, HepTest®) são afetados como esperado pelo modo de ação de rivaroxabana (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacodinâmicas).

Interações com tabaco e álcool

Não foi realizado estudo formal sobre a interação com tabaco ou álcool, uma vez que interação farmacocinética não é prevista. Durante os estudos de Fase I, não era permitido o consumo de álcool pelos pacientes.

Durante a fase ambulatorial, era permitido o consumo de álcool pelos pacientes em doses de até 40 g por dia. Era permitido fumar durante o ensaio.

Nos estudos de Fase III (RECORD 1, 2 e 3) não houve restrição quanto ao consumo de tabaco. O abuso de álcool foi um critério de exclusão em todos os estudos de Fase III, mas não foram utilizadas restrições adicionais nos ensaios.

Cerca de 50% dos 4657 pacientes no grupo da rivaroxabana submetidos à artroplastia de joelho ou quadril nos estudos de Fase III relataram em seu histórico médico o consumo de álcool ao menos eventualmente. Pacientes foram ambulatoriais durante algum tempo, mas não há disponível nenhuma informação adicional sobre o uso concomitante de álcool e tabaco.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C.

O prazo de validade da rivaroxabana 10 mg é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características Organolépticas

Comprimido circular revestido, rosa claro, biconvexo, com gravação 10 em uma das faces e liso na outra.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dosagem e método de administração: Prevenção de TEV

- Método de administração

Uso oral.

- Dose usual recomendada

A dose recomendada para prevenção de TEV em cirurgia ortopédica é um comprimido de 10 mg uma vez ao dia, com ou sem alimento.

- Duração do tratamento

A duração do tratamento depende do tipo de cirurgia ortopédica.

Após cirurgia de grande porte do quadril, os pacientes devem ser tratados por 5 semanas.

Após cirurgia de grande porte do joelho, os pacientes devem ser tratados por 2 semanas.

- Método e frequência da administração

A dose inicial deve ser tomada 6 a 10 horas após a cirurgia, contanto que tenha sido estabelecida a hemostasia.

Para pacientes que não conseguem engolir comprimidos inteiros, o comprimido de rivaroxabana pode ser triturado e misturado com água ou alimentos pastosos, como purê de maçã, imediatamente antes da utilização, e administrado por via oral.

O comprimido de rivaroxabana triturado pode ser administrado por sonda gástrica. Deve-se confirmar o posicionamento da sonda gástrica antes de administrar rivaroxabana. O comprimido triturado deve ser administrado em uma pequena quantidade de água através de uma sonda gástrica, que deve ser lavada com água após a administração (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS -Propriedades Farmacocinéticas).

- Doses esquecidas

Em caso de esquecimento da tomada de um comprimido, o paciente deverá tomar a dose de 10 mg de rivaroxabana assim que se lembrar e, no dia seguinte, continuar tomando o comprimido uma vez ao dia, como antes.

Dosagem e método de administração no tratamento e prevenção de TVP e EP Recorrentes

- Método de administração

Uso oral

- Dose usual recomendada

A dose recomendada para o tratamento inicial de TVP e EP agudos é de 15 mg de rivaroxabana **duas vezes ao dia** para as três primeiras semanas, seguido por 20 mg de rivaroxabana **uma vez ao dia** para a continuação do tratamento e para a prevenção da TVP e de EP recorrentes.

Após a conclusão de pelo menos 6 meses de tratamento para TVP ou EP, rivaroxabana 10 mg uma vez ao dia ou rivaroxabana 20 mg uma vez ao dia é recomendado com base em uma avaliação de risco individual de TVP ou EP recorrente em relação ao risco de sangramento.

| | Período de tempo | Esquema de dose | Dose diária total |
|--|---|---|-------------------|
| Tratamento e prevenção de TVP ou EP recorrentes | Dia 1 – 21 | 15 mg duas vezes ao dia | 30 mg |
| | Dia 22 em diante | 20 mg uma vez ao dia | 20 mg |
| Prevenção de TVP ou EP recorrentes | Após a conclusão de pelo menos 6 meses de tratamento para TVP ou EP | 10 mg uma vez ao dia ou 20 mg uma vez ao dia, com base na avaliação risco-benefício do médico | 10 mg ou 20 mg |

- Duração do tratamento

Para TVP e EP, a duração do tratamento deve ser individualizada após cuidadosa avaliação do benefício do tratamento contra o risco de sangramento (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). A terapia de curta duração (3 meses)

deve ser considerada em pacientes com TVP ou EP provocada pelos principais fatores de risco transitórios (por exemplo, cirurgia importante recente ou trauma).

A terapia de longa duração deve ser considerada em pacientes com TVP ou EP provocada por fatores de risco permanentes, TVP ou EP não provocada, ou história de TVP ou EP recorrente.

- Método e frequência da administração

Durante as primeiras 3 semanas de tratamento agudo, rivaroxabana 15 mg deve ser tomado 2 vezes ao dia.

Após as primeiras 3 semanas, o tratamento com rivaroxabana deve ser continuado com 20 mg uma vez ao dia.

Após pelo menos 6 meses de tratamento, rivaroxabana 10 mg ou 20 mg deve ser tomado uma vez ao dia (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacodinâmicas).

A rivaroxabana 10 mg pode ser tomado com ou sem alimentos (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas).

Para pacientes que não conseguem engolir comprimidos inteiros, o comprimido de rivaroxabana pode ser triturado e misturado com água ou alimentos pastosos, como purê de maçã, imediatamente antes da utilização, e administrado por via oral. O comprimido de rivaroxabana triturado pode ser administrado por sonda gástrica. Deve-se confirmar o posicionamento da sonda gástrica antes de administrar rivaroxabana. O comprimido triturado deve ser administrado em uma pequena quantidade de água através de uma sonda gástrica, que deve ser lavada com água após a administração.

- Doses esquecidas

É essencial aderir ao esquema de dose recomendado. Se for esquecida uma dose durante a fase de tratamento com uma ingestão ao dia, o paciente deve tomar rivaroxabana imediatamente e continuar no dia seguinte com uma ingestão ao dia, conforme recomendado. A dose não deve ser dobrada no mesmo dia para compensar uma dose perdida.

- Dose diária máxima

A dose diária máxima recomendada é de 30 mg durante as três semanas iniciais do tratamento. Na fase de continuação do tratamento a dose diária máxima recomendada é de 20 mg.

- Informações adicionais para populações especiais

- Pacientes com insuficiência hepática

A rivaroxabana é contraindicada em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia, levando a um risco de sangramento clinicamente relevante (ver item 4. CONTRAINDICAÇÕES”).

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com outras doenças hepáticas (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas).

Dados clínicos limitados em pacientes com insuficiência hepática moderada (*Child Pugh B*) indicam aumento significativo da atividade farmacológica. Não existem dados clínicos disponíveis para pacientes com insuficiência hepática grave (*Child Pugh C*) (ver itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas”).

- Pacientes com insuficiência renal

- Para prevenção de TEV não é necessário ajuste de dose se a rivaroxabana for administrada em pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina $\text{ClCr} \leq 80\text{-}50$ mL/min) ou moderada ($\text{ClCr} < 50\text{-}30$ mL/min) (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas).

- Para tratamento e prevenção de TVP e EP recorrentes não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina (ClCr): $\leq 80\text{-}50$ mL/min) (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas).

O tratamento para pacientes com insuficiência renal moderada (depuração de creatinina (ClCr): $< 50\text{-}30$ mL/min) ou grave [depuração de creatinina (ClCr): $< 30\text{-}15$ mL/min] deve ser 15 mg duas vezes ao dia durante as três primeiras semanas. Posteriormente, quando a dose recomendada é de 20 mg uma vez por dia, a redução de dose de 20 mg uma vez por dia para 15 mg uma vez por dia deve ser considerada, se o risco de sangramento do paciente avaliado supera o risco de TVP e EP recorrente. A recomendação para o uso de 15 mg é baseada em modelo de Farmacocinética e não foi estudada em cenário clínico (ver itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas). Quando a dose recomendada é de 10 mg uma vez por dia, não é necessário ajuste de dose. Dados clínicos limitados para pacientes com insuficiência renal grave ($\text{ClCr} < 30\text{-}15$ mL/min) indicam que os níveis plasmáticos de rivaroxabana aumentam significativamente nesta população de pacientes. Portanto, rivaroxabana deve ser utilizado com cautela nestes pacientes (ver itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas).

O uso de rivaroxabana não é recomendado para pacientes com $\text{ClCr} < 15$ mL/min (ver itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas).

Convertendo de antagonistas de vitamina K (AVK) para rivaroxabana

- Para tratamento e prevenção de TVP e EP recorrentes o tratamento com AVK deve ser interrompido e iniciado com rivaroxabana assim que os valores de RNI forem $\leq 2,5$.

Em pacientes convertidos de AVKs para rivaroxabana, os valores de RNI serão falsamente elevados após administração de rivaroxabana. A medida de RNI não é válida para medir a atividade anticoagulante de rivaroxabana e desta forma, não deve ser usada para este fim (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

- Convertendo de rivaroxabana para antagonistas de vitamina K (AVK)

Existe um potencial para anticoagulação inadequada durante a transição de rivaroxabana para AVK. A anticoagulação adequada contínua deve ser assegurada durante qualquer transição para um anticoagulante alternativo. Deve ser observado que rivaroxabana pode contribuir para um valor elevado de RNI.

Em pacientes convertidos de rivaroxabana para AVK, o AVK deve ser administrado concomitantemente até que o valor de RNI seja $\geq 2,0$. Para os dois primeiros dias do período de conversão, a dose padrão de AVK deve ser utilizada seguida pela dose de AVK ajustada de acordo com os testes de RNI. Enquanto os pacientes receberem ambos, rivaroxabana e AVK, a medida de RNI não deve ser realizada antes de 24 horas (após a dose anterior, mas antes da próxima dose de rivaroxabana). Com a descontinuação de rivaroxabana, o teste de RNI pode ser feito de forma confiável 24 horas após a última dose (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

- Convertendo de anticoagulantes parenterais para rivaroxabana

Para pacientes que estejam atualmente recebendo um anticoagulante parenteral, rivaroxabana deve ser iniciado 0 a 2 horas antes do horário previsto para próxima administração do medicamento parenteral (por exemplo, heparina de baixo peso molecular) ou no momento da descontinuação da administração parenteral contínua do medicamento (por exemplo, heparina não fracionada intravenosa).

- Convertendo de rivaroxabana para anticoagulantes parenterais

Descontinue o uso de rivaroxabana e administre a primeira dose do anticoagulante parenteral no momento em que a próxima dose de rivaroxabana seria administrada.

- Crianças e adolescentes (do nascimento aos 18 anos)

A segurança e eficácia não foram estabelecidas em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

- Pacientes idosos

Não é necessário ajuste de dose com base na idade do paciente (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS- Propriedades Farmacocinéticas).

- Gênero

Não é necessário ajuste de dose com base no sexo do paciente (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas).

- Peso corporal

Não é necessário ajuste de dose baseado no peso corporal do paciente (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas).

- Diferenças étnicas

Não é necessário ajuste de dose com base em diferenças étnicas (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas).

9. REAÇÕES ADVERSAS

➤ Resumo do perfil de segurança

A segurança de rivaroxabana foi avaliada em 20 (vinte) estudos de Fase III que incluíram 70.021 pacientes expostos à rivaroxabana, conforme listado na tabela a seguir:

Número de pacientes estudados, dose diária total e duração máxima do tratamento nos estudos de fase III de rivaroxabana, conforme descrito abaixo:

| Indicação investigada em estudos fase III | Número de pacientes* | Dose diária total | Duração máxima do tratamento |
|---|----------------------|-------------------|------------------------------|
| Prevenção de tromboembolismo venoso | | | |

| | | | |
|---|--------|--|----------|
| (TEV) em pacientes adultos submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou quadril (RECORD 1-4) | 6.097 | 10 mg | 39 dias |
| Prevenção de tromboembolismo venoso em pacientes enfermos hospitalizados (MAGELLAN) | 3.997 | 10 mg | 39 dias |
| Tratamento de TVP e EP e prevenção de TVP e EP recorrentes (EINSTEIN TVP, -EP, -EXT, -CHOICE) | 6.790 | Dia 1 – 21: 30 mg Dia 22 em diante: 20 mg. Após pelo menos 6 meses: 10 mg ou 20 mg | 21 meses |
| Prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes adultos com fibrilação atrial não-valvular (ROCKET-AF, J-ROCKET) | 7.750 | 20 mg | 41 meses |
| Prevenção de eventos aterotrombóticos em pacientes adultos após síndrome coronariana aguda (SCA) (ATLAS ACS TIMI 51) | 10.225 | 5 mg ou 10 mg respectivamente, em associação com AAS ou AAS mais clopidogrel ou ticlopidina. | 31 meses |
| Prevenção de acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e morte cardiovascular, e prevenção de isquemia aguda dos membros e mortalidade em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) ou doença arterial periférica (DAP) (COMPASS) | 18.244 | 5 mg em associação com 100 mg AAS ou somente 10 mg | 47 meses |
| Prevenção de acidente vascular cerebral e prevenção de embolia sistêmica em pacientes com acidente vascular cerebral embólico recente de fonte indeterminada (NAVIGATE ESUS) | 3,562 | 15 mg uma vez ao dia | 24 meses |

| | | | |
|---|-------|---|----------------------------|
| Prevenção de eventos de TEV sintomático e mortes relacionadas a TEV por um período de 45 dias após a alta hospitalar em pacientes com doença aguda de alto risco (MARINER) | 5,982 | 10 (ou 7,5) mg uma vez ao dia | 45 dias |
| Reduzindo o risco de morte, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral em indivíduos com insuficiência cardíaca e doença arterial coronariana significativa após um episódio de insuficiência cardíaca descompensada (COMMANDER HF) | 2,499 | 2,5 mg duas vezes ao dia combinado com AAS 100 mg | 42 meses (ou > 1.260 dias) |
| Reduzindo a incidência cumulativa de TVP, EP e morte relacionada a TEV em indivíduos adultos com vários tipos de câncer com alto risco de desenvolver TEV (CASSINI) | 405 | 10 mg uma vez ao dia | 6,9 meses ou (207 dias) |
| Comparando uma estratégia antitrombótica baseada em rivaroxabana com uma estratégia com base antiplaquetária após a substituição da válvula aórtica transcater (TAVR) para otimizar os resultados clínicos (GALILEO) | 801 | 10 mg uma vez ao dia + baixa dose de AAS / após 90 dias 10 mg sozinho | 24 meses (ou 720 dias) |
| Tratamento de tromboembolismo venoso (TEV) e prevenção de TEV recorrente em recém-nascidos a termo e crianças com idade inferior a 18 anos após o início do tratamento anticoagulante padrão (EINSTEIN Junior Fase III) | 329 | Dose ajustada ao peso corporal para atingir uma exposição semelhante à observada em adultos tratados para TVP e EP com 20 mg de rivaroxabana uma vez ao dia | 12 meses |

| | | | |
|--|-------|---|----------|
| Prevenção de eventos aterotrombóticos em pacientes após procedimento recente de revascularização do membro inferior devido a DAP sintomática (VOYAGER PAD) | 3,256 | 2,5 mg duas vezes ao dia combinado com AAS 100 mg | 42 meses |
|--|-------|---|----------|

***Pacientes expostos a pelo menos uma dose de rivaroxabana.**

Taxas de eventos de sangramento e anemia em pacientes expostos a rivaroxabana nos estudos de Fase III concluídos:

| Indicação investigada em estudos fase III | Qualquer sangramento | Anemia |
|--|---------------------------|-----------------------------|
| Prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes adultos submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou quadril (RECORD 1-4) | 6,8 % dos pacientes | 5,9 % dos pacientes |
| Prevenção de tromboembolismo venoso em pacientes enfermos hospitalizados (MAGELLAN) | 12,6 % dos pacientes | 2,1 % dos pacientes |
| Tratamento de TVP e EP e prevenção de TVP e EP recorrentes (EINSTEIN TVP, -EP, -EXT, -CHOICE) | 23 % dos pacientes | 1,6 % dos pacientes |
| Prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes adultos com fibrilação atrial não- valvular (ROCKET AF, J-ROCKET) | 28 por 100 pacientes/ano | 2,5 por 100 pacientes/ano |
| Prevenção de eventos aterotrombóticos em pacientes adultos após síndrome coronariana aguda (SCA) (ATLAS ACS TIMI 51) | 22 por 100 pacientes/ano | 1,4 por 100 pacientes/ano |
| Prevenção de acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e morte cardiovascular, e prevenção de isquemia aguda dos membros e mortalidade em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) ou doença arterial periférica (DAP) (COMPASS) | 6,7 por 100 pacientes/ano | 0,15 por 100 pacientes/ano* |
| Prevenção de acidente vascular cerebral e prevenção de embolia sistêmica em pacientes com acidente vascular cerebral embólico recente de fonte indeterminada (NAVIGATE ESUS) | 12,4 % dos pacientes | 0.3 % dos pacientes* |

| | | |
|---|--|--|
| Prevenção de eventos de TEV sintomático e mortes relacionadas a TEV por um período de 45 dias após a alta hospitalar em pacientes com doença aguda de alto risco (MARINER) | 3,0 % dos pacientes | < 0,1 % dos pacientes* |
| Reduzindo o risco de morte, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral em indivíduos com insuficiência cardíaca e doença arterial coronariana significativa após um episódio de insuficiência cardíaca descompensada (COMMANDER HF) | 11,5 % dos pacientes | 1,4 % dos pacientes* |
| Reduzindo a incidência cumulativa de TVP, EP e morte relacionada a TEV em indivíduos adultos com vários tipos de câncer com alto risco de desenvolver TEV (CASSINI) | 23,2 % dos pacientes | 14,1 % dos pacientes* |
| Comparando uma estratégia antitrombótica baseada em rivaroxabana com uma estratégia com base antiplaquetária após a substituição da válvula aórtica transcaterter (TAVR) para otimizar os resultados clínicos (GALILEO) | 25,6 % dos pacientes | 2,4 % dos pacientes* |
| Tratamento de tromboembolismo venoso (TEV) e prevenção de TEV recorrente em recém-nascidos a termo e crianças com idade inferior a 18 anos após o início do tratamento anticoagulante padrão (EINSTEIN Junior Fase III) | 39,5 % dos pacientes | 4,6 % dos pacientes |
| Prevenção de eventos aterotrombóticos em pacientes após procedimento recente de revascularização do membro inferior devido a DAP sintomática (VOYAGER PAD) | (16,9 % dos pacientes) 8,38 por 100 pacientes / ano | (1,5 % dos pacientes*) 0,74 por 100 pacientes / ano * |

***Foi aplicado método pré-estabelecido seletivo para a coleta de eventos adversos**

Em razão do modo de ação farmacológica, rivaroxabana pode ser associado a um risco aumentado de sangramento oculto ou manifesto em qualquer tecido e órgão, o que pode resultar em anemia pós-hemorragica. O risco de sangramentos pode ser aumentado em certos grupos de pacientes, por exemplo, naqueles com hipertensão arterial grave não-controlada e/ou com medicação concomitante que afete a hemostasia (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Os sinais, sintomas e gravidade (incluindo desfecho fatal) irão variar de acordo com a localização e o grau ou extensão do sangramento e/ou anemia (ver item 10. SUPERDOSE).

Complicações hemorrágicas podem se apresentar como fraqueza, palidez, tontura, cefaleia ou edema inexplicável, dispneia e choque inexplicável. Em alguns casos, como consequência da anemia, foram observados sintomas de isquemia cardíaca, tais como dor no peito ou angina *pectoris*.

Foram relatadas para rivaroxabana complicações conhecidas secundárias ao sangramento grave, como síndrome compartimental e insuficiência renal devido à hipoperfusão. Portanto, deve-se considerar a possibilidade de hemorragia ao avaliar a condição de qualquer paciente anticoagulado.

Lista tabulada das reações adversas

As frequências das reações adversas ao medicamento relatadas com rivaroxabana em pacientes adultos e pediátricos estão resumidas na tabela abaixo. As reações adversas estão apresentadas em ordem decrescente de gravidade, dentro de cada grupo de frequência. As frequências estão definidas como:

Muito comum ($\geq 1/10$)

Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Tabela 1: Todas as reações adversas ao medicamento emergentes do tratamento relatadas em pacientes adultos nos estudos de Fase III [RECORD 1-4 agrupados, ROCKET, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS, EINSTEIN (TVP/EP/Extension/CHOICE) e COMPASS*, NAVIGATE ESUS* MARINER*, COMMANDER HF*, CASSINI, GALILEO*, em dois estudos fase II e um estudo fase III EINSTEIN Junior em pacientes pediátricos, e VOYAGER PAD*]

| Classificação por Sistema Corpóreo (MedDRA) | Comum | Incomum | Raras |
|---|---|--|-------------------------------|
| Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático | Anemia (incluindo os respectivos parâmetros laboratoriais) | Trombocitose (incluindo aumento na contagem de plaquetas) ^A | |
| Distúrbios cardíacos | | Taquicardia | |
| Distúrbios oculares | Hemorragia ocular (incluindo hemorragia conjuntival) | | |
| Distúrbios gastrintestinais | Sangramento gengival Hemorragia do trato gastrintestinal (incluindo hemorragia retal) Dores abdominais e gastrintestinais Dispepsia Náusea Constipação ^A Diarreia Vômito ^A | Boca seca | |
| Distúrbios gerais e condições no local da administração | Febre ^A Edema periférico Diminuição geral da força e energia (incluindo fadiga e astenia) | Indisposição (incluindo mal-estar) | Edema localizado ^A |
| Distúrbios hepatobiliares | | Insuficiência hepática | Icterícia |

| | | | |
|---|--|---|---|
| Distúrbios do sistema imunológico | | Reação alérgica Dermatite alérgica | |
| Traumas, intoxicação e complicações pós-procedimento | Hemorragia pós-procedimento (incluindo anemia pós-operatória e hemorragia da incisão) Contusão | Secreção da incisão ^A | Pseudoaneurisma vascular ^c |
| Investigações | Aumento das transaminases | Aumento da bilirrubina Aumento da fosfatase alcalina no sangue ^A Aumento de DHL ^A Aumento da lipase ^A Aumento da amilase ^A Aumento de GGT ^A | Aumento da bilirrubina conjugada (com ou sem aumento concomitante de ALT) |
| Distúrbios músculo-esqueléticos, do tecido conjuntivo e dos ossos | Dor nas extremidades ^A | Hemartrose | Hemorragia muscular |
| Distúrbios do sistema nervoso | Tontura Cefaleia | Hemorragia cerebral e intracraniana Síncope | |
| Distúrbios renais e urinários | Hemorragia do trato urogenital (incluindo hematúria e menorragia ^B) Disfunção renal (incluindo aumento da creatinina e da ureia no sangue) ^A | | |
| Distúrbios do trato respiratório | Epistaxe Hemoptise | | |
| Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos | Prurido (incluindo casos incomuns de prurido generalizado) Rash Equimose Hemorragia cutânea e subcutânea | Urticária | |
| Distúrbios vasculares | Hipotensão Hematoma | | |

A observado após cirurgia ortopédica de grande porte dos membros inferiores;

B observado no tratamento de TEV como muito comum em mulheres < 55 anos;

C observado como incomum na terapia de prevenção na SCA (após intervenção percutânea)

***Foi aplicado método pré-estabelecido seletivo para a coleta de eventos adversos. A incidência das reações adversas não aumentou e nenhuma reação adversa nova foi identificada, a partir da análise dos dados dos estudos fase III em adultos.**

Observações pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram relatadas no período de pós-comercialização em associação temporal com o uso de rivaroxabana. A frequência dessas reações adversas relatadas na experiência de pós-comercialização não pode ser estimada.

Distúrbios do sistema imunológico: angioedema e edema alérgico (nos dados agrupados dos estudos Fase III, estes eventos foram incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)).

Distúrbios hepatobiliares: colestase, hepatite (incluindo lesão hepatocelular) (nos dados agrupados dos estudos Fase III, estes eventos foram raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)).

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático: trombocitopenia (nos dados agrupados dos estudos Fase III, estes eventos foram incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)).

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: Pneumonia eosinofílica (nos ensaios de fase III agrupados, esses eventos foram muito raros ($< 1/10.000$)).

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Casos raros de superdose de até 1960mg foram relatados. Em caso de superdose, observe o seu paciente cuidadosamente quanto a complicações hemorrágicas ou outras reações adversas (ver item 10. SUPERDOSE - Conduta no sangramento). Devido à absorção limitada, é esperado um efeito máximo sem aumento na exposição plasmática média em doses supratrapêuticas de 50 mg ou mais.

Não está disponível um antídoto específico para antagonizar os efeitos farmacodinâmicos da rivaroxabana. Pode-se considerar o uso de carvão ativado para reduzir a absorção no caso de superdosagem de rivaroxabana. Devido à alta ligação da rivaroxabana às proteínas plasmáticas, não se espera que esta seja dialisável.

Conduta no sangramento

Caso ocorra uma complicação hemorrágica no paciente que estiver recebendo rivaroxabana, a próxima administração deve ser adiada ou o tratamento deve ser descontinuado, conforme apropriado. A rivaroxabana tem meia-vida de aproximadamente 5 a 13 horas. A conduta deve ser individualizada de acordo com a gravidade e a localização da hemorragia. Tratamento sintomático apropriado pode ser utilizado, se necessário, como compressão mecânica (por exemplo, na epistaxe grave), hemostase cirúrgica com procedimentos de controle de sangramento, reposição de líquidos e suporte hemodinâmico, transfusão de hemoderivados (células vermelhas embaladas ou plasma fresco congelado, dependendo da anemia ou coagulopatia associada) ou plaquetas.

Se o sangramento não puder ser controlado pelas medidas mencionadas acima, deve-se considerar a administração de um agente reverso procoagulante específico, como:

- concentrado de complexo protrombínico (CCP);
- concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPa);
- fator VIIa recombinante (r-FVIIa).

No entanto, atualmente a experiência clínica com o uso destes produtos em pacientes recebendo rivaroxabana é muito limitada (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacodinâmicas).

Não se espera que o sulfato de protamina e a vitamina K afetem a atividade anticoagulante da rivaroxabana.

Existe experiência limitada com ácido tranexâmico, e não há experiência com ácido aminocaproico e aprotinina em indivíduos que estejam recebendo rivaroxabana. Também não há racional científico para o benefício, nem experiência com a desmopressina hemostática sistêmica em pacientes recebendo rivaroxabana.

“Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.”

DIZERES LEGAIS

M.S.: 1.0043.1347

Farm. Resp. Subst.: Dra. Ivanete Aparecida Dias Assi – CRF-SP 41.116

Fabricado e Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, 3565 – Itapevi – SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 19/08/2022.



CENTRAL DE ATENDIMENTO
www.eurofarma.com
euroatende@eurofarma.com

0800-704-3876



Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|------------------|---|--|------------------|---------|-------------------|--|------------------|----------------------------|
| Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 01/10/2021 | 3876088/21-6 | Inclusão Inicial de Texto de Bula | - | - | - | - | - | VP/VPS | Comprimido revestido 10 mg |
| 26/01/2022 | 0333566/22-0 | 10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12 | - | - | - | - | 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas | VPS | Comprimido revestido 10 mg |
| 23/05/2022 | 4192346/22-2 | 10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12 | - | - | - | - | Dizeres legais | VPS | Comprimido revestido 10 mg |
| - | - | 10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12 | - | - | - | - | 9. Reações adversas Dizeres legais | VPS | Comprimido revestido 10 mg |