



RIVAROXABANA

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Comprimido revestido

2,5mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

rivaroxabana

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido.

Embalagens contendo 30 ou 60 comprimidos revestidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

rivaroxabana 2,5mg

excipientes q.s.p 1 comprimido revestido

(celulose microcristalina, lactose monoidratada, hipromelose, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, macrogol, dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A rivaroxabana 2,5 mg, coadministrado com ácido acetilsalicílico 100mg, é indicado para prevenção de eventos aterotrombóticos (acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e morte cardiovascular) em pacientes adultos com Doença Arterial Coronariana (DAC) ou Doença Arterial Periférica (DAP) sintomática em alto risco de eventos isquêmicos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

• Prevenção de doenças arteriais coronariana e periférica

O programa clínico da rivaroxabana foi elaborado para demonstrar a eficácia e segurança de rivaroxabana para a prevenção de acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e morte cardiovascular em pacientes com Doença Arterial Coronariana (DAC) e doença arterial periférica (DAP). No estudo fase III pivotal duplo-cego COMPASS, 27.395 pacientes foram randomicamente agrupados em um dos três grupos de tratamento:

A rivaroxabana 2,5mg administrada duas vezes ao dia em associação com ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg uma vez ao dia, rivaroxabana 5mg administrada duas vezes ao dia ou ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg uma vez ao dia em uma proporção de 1:1:1.

Foram considerados elegíveis ao estudo pacientes com DAC ou DAP estabelecidos.

Pacientes com DAC com menos de 65 anos de idade também precisavam apresentar doença aterosclerótica documentada envolvendo pelo menos dois leitos vasculares ou ter pelo menos dois fatores de risco cardiovascular adicionais (tabagismo vigente, diabetes mellitus, uma taxa de filtração glomerular estimada de [TFGe] < 60mL/min, insuficiência cardíaca, ou acidente vascular cerebral isquêmico não lacunar com ≥ 1 mês de antecedência). Alguns pacientes foram excluídos, como aqueles com necessidade de terapia antiplaquetária dupla, outro antiplaquetário que não fosse AAS ou anticoagulante oral; assim como pacientes com histórico de acidente vascular cerebral isquêmico não lacunar ocorrido dentro do período de 1 mês; qualquer histórico de acidente vascular cerebral hemorrágico ou lacunar, ou pacientes com TFGe < 15mL/min.

A duração média do acompanhamento foi de 23 meses e o acompanhamento máximo foi de 3,9 anos. A idade média dos pacientes foi de 68 anos e 21% da população do estudo apresentava-se com idade ≥ 75 anos. Dos pacientes incluídos no estudo, 91% sofriam de DAC, 27% de DAP e 18% de DAC e DAP. Dentre os pacientes com DAC, 69% tiveram infarto do miocárdio prévio, 60% haviam feito angioplastia coronária transluminal percutânea (ACTP) / aterectomia / intervenção coronária percutânea (ICP) prévios, e 26% tinham histórico de cirurgia de revascularização miocárdica precedentes ao estudo. Dentre os pacientes com DAP, 49% tiveram claudicação intermitente, 27% haviam feito cirurgia de derivação arterial periférica ou angioplastia periférica transluminal percutânea, 26% apresentaram estenose da artéria carótida > 50% assintomática e 5% tiveram amputação de membro ou pé por doença vascular arterial.

Comparado com AAS 100 mg, rivaroxabana 2,5mg administrado duas vezes ao dia em associação com AAS 100 mg uma vez ao dia foi superior na redução do resultado composto primário de acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio ou morte cardiovascular. O benefício foi observado precocemente com efeito constante durante todo o período de tratamento (veja Tabela 1 e Figura 1). Os desfechos compostos secundários (componentes de morte por doença cardíaca coronária, ou morte cardiovascular, com infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico e isquemia aguda dos membros) assim como mortalidade por qualquer causa foram reduzidas (veja Tabela 2). Eventos isquêmicos agudos dos membros foram reduzidos (hazard ratio [HR] 0,55; 95% intervalo de confiança [IC] 0,32-0,92). Amputações por razões cardiovasculares foram também reduzidas (HR 0,48; 95% IC 0,26-0,89). O desfecho do acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e mortalidade por qualquer causa foi também reduzido (HR 0,79; 95% IC 0,70-0,88; p=0,00005, análise pós-finalização do estudo). Houve aumento significativo de 1,7 vezes do desfecho primário de segurança (eventos de sangramento importantes da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostase modificados) em paciente tratados com rivaroxabana 2,5mg duas vezes ao dia em associação com AAS 100 mg uma vez ao dia em comparação a paciente tratados com AAS 100 mg (Tabela 4). Porém, a taxa de incidência para eventos de sangramentos fatais, sangramentos não fatais sintomáticos em órgão crítico, assim como, eventos de sangramentos intracranianos, não se diferenciaram substancialmente. O desfecho composto pré-especificado de benefício clínico líquido (morte cardiovascular, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, eventos de sangramento em órgão crítico

fatais ou sintomáticos) foi reduzido. Os resultados em pacientes com DAP, DAC e ambos DAP e DAC foram consistentes com os resultados gerais de eficácia e segurança (Tabela 3).

Em 3,8% dos pacientes com histórico de isquemia, acidente vascular cerebral não lacunar (tempo médio desde o acidente vascular cerebral: 5 anos), a redução de acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, morte cardiovascular e o aumento de sangramento importante (benefício clínico líquido HR 0,64%; 95% IC 0,4-1,0) foram consistentes com a população em geral (veja item “Advertências e Precauções”).

Considerando AAS 100 mg, rivaroxabana 5mg duas vezes ao dia sozinho não reduziu significativamente o desfecho composto primário de eficácia de acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e morte cardiovascular (HR 0,90; 95% IC 0,79-1,03; p=0,11490). As taxas de incidência para o desfecho primário de segurança (eventos de sangramento importantes da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostase modificados) foram significativamente aumentadas em pacientes tratados com rivaroxabana 5mg duas vezes ao dia sozinho, comparado com pacientes recebendo 100mg de AAS uma vez ao dia (HR 1,51; 95% IC 1,25-1,84; p=0,00003).

Tabela 1: Resultados de eficácia do estudo de fase III COMPASS – desfechos compostos primários

População do estudo	Pacientes com DAC ou DAP ^{a)}					
Dosagem de tratamento	rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia em associação com AAS 100 mg de dose oral, N=9152		AAS 100 mg dose oral N=9126		Hazard Ratio (95% IC)	
	Pacientes com eventos	Risco Cum em % ^{b)}	Pacientes com eventos	Risco Cum em % ^{b)}	HR (95% IC)	Valor p ^{c)}
acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, morte cardiovascular	379 (4,1%)	5,2%	496 (5,4%)	7,2%	0,76 (0,66;0,86)	p=0,00004*
- acidente vascular cerebral	83 (0,9%)	1,2%	142 (1,6%)	2,2%	0,58 (0,44;0,76)	p=0,00006
- infarto do miocárdio	178 (1,9%)	2,5%	205 (2,2%)	2,9%	0,86 (0,70;1,05)	p=0,14458
- morte cardiovascular	160 (1,7%)	2,2%	203 (2,9%)	2,9%	0,78 (0,64;0,96)	p=0,02053

a) Conjunto de análise de intenção de tratamento, análise primária

b) Cum. Risco; risco de incidência cumulativo (estimativa Kaplan-Meier) em 30 meses

c) vs. AAS 100 mg; Log-Rank valor de p

* A redução do desfecho primário de eficácia foi estatisticamente superior.

Valor nominal de p significativo em p<0,05

Morte por doença cardíaca coronariana: morte por infarto agudo do miocárdio, morte cardíaca súbita ou procedimento cardiovascular

Tabela 2: Resultados de eficácia do estudo de fase III COMPASS – desfechos compostos secundários e mortalidade por qualquer causa

População do estudo	Pacientes com DAC ou DAP ^{a)}		
Dosagem de tratamento	rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia em associação com AAS 100 mg de dose oral, N=9152	AAS 100 mg dose oral N=9126	Hazard Ratio (95% IC)

	Pacientes com eventos	Risco Cum em % ^{b)}	Pacientes com eventos	Risco Cum em % ^{b)}	HR (95% IC)	Valor p ^{c)}
Morte por doença cardíaca coronária, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico, isquemia aguda em membro	329 (3,6%)	4,5%	450 (4,9%)	6,6%	0,72 (0,63;0,83)	p=0,00001
- morte por doença cardíaca coronária [#]	86 (0,9%)	1,2%	117 (1,3%)	1,6%	0,73 (0,55;0,96)	p=0,02611
- acidente vascular cerebral isquêmico	64 (0,7%)	0,9%	125 (1,4%)	2,0%	0,51 (0,38;0,69)	p=0,00001
- isquemia aguda em membro ^{**}	22 (0,2%)	0,3%	40 (0,4%)	0,6%	0,55 (0,32;0,92)	p=0,02093
Mortalidade por qualquer causa	313 (3,4%)	4,5%	378 (4,1%)	5,6%	0,82 (0,71;0,96)	p=0,01062

Conjunto de análise de intenção de tratamento, análise primária

a) Cum. Risco; risco de incidência cumulativo (estimativa Kaplan-Meier) em 30 meses

b) vs. AAS 100 mg; Log-Rank valor de p

Valor nominal de p significativo em p<0,05

Morte por doença cardíaca coronariana: morte por infarto agudo do miocárdio, morte cardíaca súbita ou procedimento cardiovascular

** Isquemia aguda de membro é definida como isquemia que ameaça membro levando a intervenção vascular aguda (p.ex., intervenção farmacológica, cirurgia/reconstrução arterial periférica, angioplastia/stent periférico, ou amputação)

Tabela 3: Resultados de eficácia e segurança do estudo de fase III COMPASS em subpopulações com DAC, DAP ou DAC e DAP

População do estudo	Pacientes com DAC ou DAP por subgrupos ^{a)}					
Dosagem de tratamento	rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia em associação com AAS 100 mg de dose oral, N=9152		AAS 100 mg dose oral N=9126		Hazard Ratio (95% IC)	
Pacientes com DAP	N=2492 (100%) ^{d)}		N=2504 (100%) ^{d)}			
	Pacientes com eventos	Risco Cum em % ^{b)}	Pacientes com eventos	Risco Cum em % ^{b)}	HR (95% IC)	Valor p ^{c)}
acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, morte cardiovascular	126 (5,1%)	6,6%	174 (6,9%)	10,3%	0,72 (0,57;0,90)	p=0,00466
eventos de sangramento importantes da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostase modificados	77 (3,1%)	4,0%	48 (1,9%)	2,5%	1,61 (1,12;2,31)	p=0,00890
acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, morte por doença cardiovascular, eventos de sangramento em órgão crítico sintomáticos ou sangramentos fatais	140 (5,6%)	7,1%	185 (7,4%)	10,7%	0,75 (0,60;0,94)	p=0,01072

Pacientes com DAC	N=8313 (100%) ^{d)}		N= 8261 (100%) ^{d)}			
	Pacientes com eventos	Risco Cum em % ^{b)}	Pacientes com eventos	Risco Cum em % ^{b)}	HR (95% IC)	Valor p ^{c)}
acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, morte cardiovascular	347 (4,2%)	5,2%	460 (5,6%%)	7,3%	0,74 (0,65;0,86)	p=0,00003
eventos de sangramento importantes da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostase modificados	263 (3,2%)	4,0%	158 (1,9%)	2,5%	1,66 (1,37;2,03)	p<0,00001
acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, morte por doença cardiovascular, eventos de sangramento em órgão crítico sintomáticos ou sangramentos fatais	392 (4,7%)	5,8%	494 (6,0%%)	7,8%	0,78 (0,69;0,90)	p=0,00032
Pacientes com DAP e DAC	N=1656 (100%)		N=1641 (100%)			
	Pacientes com eventos	Risco Cum em % ^{b)}	Pacientes com eventos	Risco Cum em % ^{b)}	HR (95% IC)	Valor p ^{c)}
acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, morte cardiovascular	94 (5,7%)	7,2%	138 (8,4%)	12,0%	0,67 (0,52;0,87)	p=0,00262
eventos de sangramento importantes da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostase modificados	52 (3,1%)	4,3%	36 (2,2%)	2,6%	1,43 (0,93;2,19)	p=0,09819
acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, morte por doença cardiovascular, eventos de sangramentos em órgão crítico sintomáticos ou sangramentos fatais	101 (6,1%)	7,5%	145 (8,8%)	12,3%	0,68 (0,53;0,88)	p=0,00327

- a) Conjunto de análise de intenção de tratamento, análise primária
b) Cum. Risco; risco de incidência cumulativo (estimativa Kaplan-Meier) em 30 meses
c) vs. AAS 100 mg; Log-Rank valor de p
d) Pacientes poderiam ter mais de um diagnóstico clínico indicando DAC e/ou DAP

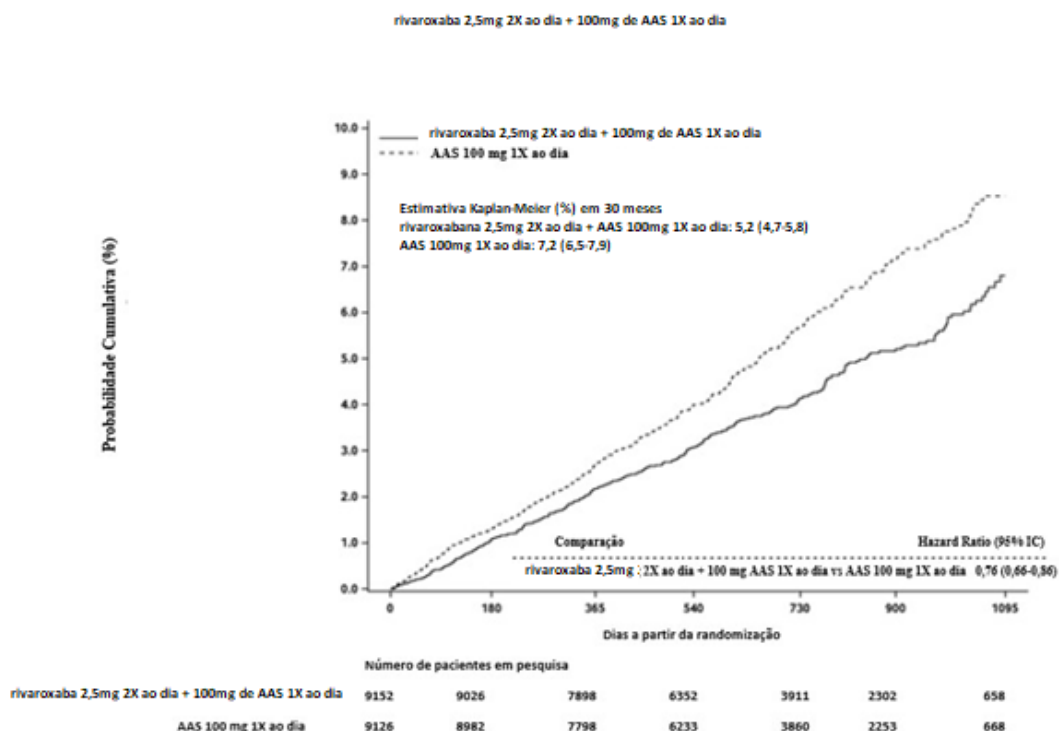
Tabela 4: Resultados de segurança do estudo de fase III COMPASS

População do estudo	Pacientes com DAC ou DAP ^{a)}					
Dosagem de tratamento	rivaroxabana 2,5mg duas vezes ao dia em associação com AAS 100 mg de dose oral, N=9152 n (Cum, risco %)^{b)}		AAS 100 mg dose oral N=9126 n (Cum, risco %)^{b)}		Hazard Ratio (95% IC) valor p^{c)}	
	Pacientes com eventos	Risco Cum em % ^{b)}	Pacientes com eventos	Risco Cum em % ^{b)}	HR (95% IC)	Valor p ^{c)}

eventos de sangramento importantes da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostase modificados	288 (3,1%)	3,9%	170 (1,9%)	2,5%	1,70 (1,40;2,05)	p<0,00001
- evento de sangramento fatal	15 (0,2%)	0,2%	10 (0,1%)	0,2%	1,49 (0,67;3,33)	p=0,32164
- sangramento sintomático em	63 (0,7%)	0,9%	49 (0,5%)	0,7%	1,28	p=0,19679
órgão crítico (não fatal)					(0,88;1,86)	
- sangramento em local de cirurgia levando a reoperação (não fatal, não em órgão crítico)	10 (0,1%)	0,1%	8 (<0,1%)	0,1%	1,24 (0,49;3,14)	p=0,65119
- sangramento levando a hospitalização (não fatal, não em órgão crítico, não requerendo reoperação)	208 (2,3%)	2,9%	109 (1,2%)	1,6%	1,91 (1,51;2,41)	p<0,00001
- com pernoite	172 (1,9%)	2,3%	90 (1,0%)	1,3%	1,91 (1,48;2,46)	p<0,00001
- sem pernoite	36 (0,4%)	0,5%	21 (0,2%)	0,3%	1,70 (0,99;2,92)	p=0,04983
sangramento gastrointestinal importante	140 (1,5%)	2,0%	65 (0,7%)	1,1%	2,15 (1,60;2,89)	p<0,00001
sangramento intracranial importante	28 (0,3%)	0,4%	24 (0,3%)	0,3%	1,16 (0,67;2,00)	p=0,59858

- a) Conjunto de análise de intenção de tratamento, análise primária
b) Cum. Risco; risco de incidência cumulativo (estimativa Kaplan-Meier) em 30 meses
c) vs. AAS 100 mg; Log-Rank valor de p

Figura 1: Tempo da primeira ocorrência do resultado de eficácia primário (acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e morte cardiovascular) no COMPASS



IC: intervalo de confiança

Referências Bibliográficas:

Relatório do Estudo Clínico: A randomized controlled trial of rivaroxaban for the prevention of major cardiovascular events in patients with coronary or peripheral artery disease (COMPASS – Cardiovascular Outcomes for People using Anticoagulation Strategies).

Visão Geral Clínica - Módulo 2.5 - Rivaroxaban-Addendum – CAD/PAD (COMPASS). - Eikelboom, John W., et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. New England Journal of Medicine 2017; 377(14): 1319-1330.

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.

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 um 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 (RNI 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 AUC ou a C_{máx} da rivaroxabana na dose de 10 mg. Os comprimidos de 2,5 e 10 mg rivaroxabana podem ser tomados com ou sem alimento (ver “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 AUC 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 (AUC 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 AUC aproximadamente 1,5 vezes maiores, devido principalmente à redução (aparente) da depuração total e renal (ver “Posologia e Modo de Usar”).

- Gênero

Não há diferenças clinicamente relevantes da farmacocinética entre pacientes homens e mulheres (ver “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 “Posologia e Modo de Usar”).

- Crianças e adolescentes

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas para crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos (ver “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 “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 contraindicado 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 AUC, 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 AUC 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 AUC 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 em pacientes com insuficiência hepática moderada 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.

A rivaroxabana é contraindicado em pacientes com doença hepática associada a coagulopatia e risco de hemorragia clinicamente relevante, incluindo pacientes cirróticos com Child Pugh B e C (ver “Posologia e Modo de Usar” e “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 (ClCr $\geq$ 80-50 mL/min), moderada (ClCr $<$ 50-

30 mL/min) ou grave (ClCr $<$ 30-15 mL/min), as concentrações plasmáticas de rivaroxabana (AUC) foram 1,4; 1,5 e 1,6 vezes maiores, respectivamente, comparadas com voluntários saudáveis (ver “Posologia e Modo de Usar” e “Advertências e Precauções”). Aumentos correspondentes nos efeitos farmacodinâmicos foram mais pronunciados (ver “Posologia e Modo de Usar” e “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 ClCr $<$ 15 mL/min.

O uso não é recomendado em pacientes com depuração de creatinina $<$ 15 mL/min. A rivaroxabana deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina 15-30 mL/min) (ver “Posologia e Modo de Usar” e “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 AUC média da rivaroxabana, com reduções paralelas em seus efeitos farmacodinâmicos (ver “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 gpP (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 “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 AUC, excedeu a exposição sanguínea materna. A exposição média nos fetos, baseada na AUC (0-24), alcançou cerca de 20% da exposição no sangue materno. As glândulas mamárias tinham uma AUC aproximadamente equivalente à do sangue, o que indica secreção de radioatividade no leite (ver “Gravidez e lactação”).

A rivaroxabana não mostrou efeito sobre a fertilidade masculina ou feminina até 200 mg/kg (ver “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 “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”).

Sangramento ativo clinicamente significativo.

Lesão ou condição, se considerada um risco significativo de sangramento importante. Isso pode incluir ulceração gastrointestinal atual ou recente, presença de neoplasia maligna com alto risco de sangramento, lesão cerebral ou espinhal recente, cirurgia cerebral, espinhal ou oftálmica recente, hemorragia intracraniana recente, varizes esofágicas conhecidas ou suspeitas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou anormalidades vasculares intraespinhal ou intracerebrais importantes. Tratamento concomitante com quaisquer outros anticoagulantes, ex. heparina não fracionada (HNF), heparinas de baixo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados da heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orais (varfarina, etexilato de dabigatran, apixabana, etc.) exceto sob circunstâncias específicas de terapia anticoagulante ou quando a HNF é administrada em doses necessárias para manter um cateter venoso central ou arterial aberto.

Tratamento concomitante de DAC/DAP com AAS em pacientes com AVC hemorrágico ou lacunar prévio ou qualquer AVC dentro de um mês. Doença hepática associada à coagulopatia, levando a um risco de sangramento clinicamente relevante, incluindo pacientes com Child Pugh B e C (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- **Pacientes com próteses valvulares cardíacas**

A rivaroxabana não é recomendada para trombo profilaxia 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 “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.

- **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;
- ulcerações gastrointestinais recentes;
- outras doenças gastrointestinais sem ulceração ativa que podem potencialmente levar a complicações hemorrágicas (por exemplo, doença inflamatória intestinal, esofagite, gastrite e doença do refluxo gastroesofágico);
- 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 Recaptação de Serotonina (ISRSs) e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs) (ver “Interações Medicamentosas”).

Pacientes em tratamento com rivaroxabana e AAS devem receber tratamento concomitante com AINEs somente quando o benefício do tratamento superar o risco de sangramento.

Pode-se considerar tratamento profilático adequado para pacientes com risco de doença ulcerativa gastrointestinal (ver “Interações Medicamentosas”).

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

A eficácia e a segurança de rivaroxabana 2,5 mg, duas vezes ao dia, foram investigadas em combinação com o agente antiagregante plaquetário AAS. O tratamento de DAC e DAP em combinação com outros agentes antiplaquetários, por exemplo, prasugrel ou ticagrelor, não foi estudado e, portanto, não é recomendado. A rivaroxabana deve ser utilizada com cautela em pacientes com peso corporal baixo (60kg) quando coadministrado com AAS.

- **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 trombo profilaxia.

Não há experiência clínica com o uso de 2,5 mg rivaroxabana duas vezes ao dia com AAS nestas situações. O uso concomitante de inibidor de agregação de plaquetária deve ser considerado e essa medicação deve ser descontinuada conforme apropriado.

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 “Propriedades Farmacocinéticas”). Porém, o tempo exato suficiente para alcançar um efeito anticoagulante leve em cada paciente não é conhecido.

- **Cirurgia e intervenções**

Se um procedimento invasivo ou uma intervenção cirúrgica forem necessários, rivaroxabana 2,5 mg deve ser interrompido pelo menos 12 horas antes da intervenção, se possível, e com base no julgamento clínico do médico. Se o paciente faz uso concomitante de inibidor de agregação plaquetária, será submetido a cirurgia eletiva e o efeito antiplaquetário não é desejado, os inibidores de agregação plaquetária devem ser descontinuados conforme descrito na bula do medicamento em questão.

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 “Propriedades Farmacocinéticas”).

- **Pacientes com síndrome antifosfolípide triplo positivo de alto risco**

A rivaroxabana não é recomendado 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 trombóticos recorrentes comparados com antagonistas da vitamina K (AVK) (ver “Propriedades Farmacodinâmicas”).

- **DAC ou DAP: Pacientes com histórico de acidente vascular cerebral e/ou ataque isquêmico transitório**

- Pacientes com acidente vascular cerebral hemorrágico ou lacunar

Pacientes com DAC ou DAP com histórico de acidente vascular cerebral hemorrágico ou lacunar não foram estudados. O tratamento com 2,5 mg de rivaroxabana duas vezes ao dia em associação com AAS deve ser evitado nestes pacientes.

- Pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico, não lacunar

Pacientes com DAC ou DAP com histórico de acidente vascular cerebral isquêmico, não lacunar no mês anterior ao estudo não foram avaliados. O tratamento com 2,5 mg de rivaroxabana duas vezes ao dia em associação com AAS deve ser evitado no primeiro mês após o acidente vascular cerebral nestes pacientes (ver “Propriedades Farmacodinâmicas”).

- **Insuficiência renal**

A rivaroxabana deve ser utilizado 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 “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, a rivaroxabana deve ser usada com cautela nos pacientes com ClCr < 30-15 mL/min (ver “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 “Posologia e Modo de Usar” e “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 “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 recomendado em pacientes recebendo tratamento sistêmico concomitante com antimicóticos azólicos (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol) 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 “Interações Medicamentosas”). O antimicótico azólico fluconazol, um inibidor moderado da CYP3A4, têm, entretanto, menos efeito sobre a exposição à rivaroxabana e pode ser coadministrado (ver “Interações Medicamentosas”).

- **Prolongamento do QTc**

Não foi observado efeito de prolongamento do QTc com o uso de rivaroxabana (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

- **Informação sobre os excipientes**

Como rivaroxabana comprimidos 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”.

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido revestido.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

- **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 “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 “Contraindicações” e “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 “Contraindicações” e “Dados de segurança pré-clínicos”).

- **Mulheres em idade fértil/contracepção**

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 “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 (400mg uma vez ao dia), um potente inibidor da CYP3A4 e da gp-P, levou a um aumento de 2,6 vezes da AUC média da rivaroxabana no estado de equilíbrio e um aumento de 1,7 vezes da C_{máx} média da rivaroxabana, com elevações significativas de seus efeitos farmacodinâmicos.

A coadministração de rivaroxabana com o inibidor da protease do HIV, ritonavir (600mg duas vezes ao dia), um potente inibidor da CYP3A4 e da gp-P, levou a um aumento de 2,5 vezes da AUC média da rivaroxabana e a um aumento de 1,6 vezes de C_{máx} 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 “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 (500mg duas vezes ao dia), considerada um potente inibidor da CYP3A4 e inibidor moderado da gp-P, levou ao aumento de 1,5 vezes da AUC média da rivaroxabana e de 1,4 vezes da C_{máx}.

Este aumento, que está próximo da magnitude da variabilidade normal da AUC e $C_{\text{máx}}$, 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 AUC e da $C_{\text{máx}}$ média da rivaroxabana. Este aumento está dentro da magnitude de variabilidade normal da AUC e $C_{\text{máx}}$ 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 AUC média de rivaroxabana e de 1,6 vezes da $C_{\text{máx}}$ quando comparado a indivíduos com função renal normal sem comedicação. Em indivíduos com insuficiência renal moderada, a eritromicina levou a um aumento de 2,0 vezes da AUC média de rivaroxabana e de 1,6 vezes da $C_{\text{máx}}$ quando comparado a indivíduos com função renal normal sem comedicação (ver “Advertências e Precauções”).

O fluconazol (400mg uma vez ao dia), considerado um inibidor moderado da CYP3A4, levou a um aumento de 1,4 vezes da AUC média da rivaroxabana e 1,3 vezes da $C_{\text{máx}}$ média. Este aumento está dentro da magnitude da variabilidade normal de AUC e $C_{\text{máx}}$ e é considerado como clinicamente irrelevante (ver “Advertências e Precauções”).

Devido aos dados clínicos limitados disponíveis com dronedarona, a coadministração com rivaroxabana deve ser evitada.

A coadministração de rivaroxabana com rifampicina, indutor potente da CYP3A4 e da gp-P, levou a uma diminuição aproximada de 50% da AUC média da rivaroxabana, com diminuições paralelas em seus efeitos farmacodinâmicos (ver “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. Inibidores potentes da CYP3A4 devem ser utilizados com cautela em pacientes com DAC e DAP tratados com 2,5 mg de rivaroxabana duas vezes ao dia.

• Interações farmacodinâmicas

Após administração combinada de enoxaparina (40mg em dose única) com rivaroxabana (10mg 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 “Advertências e Precauções”).

O clopidogrel (300 mg em dose de ataque, seguida por 75 mg de dose de manutenção) não mostrou interação farmacocinética (com rivaroxabana - 15mg), 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 “Advertências e Precauções”).

Não foi observado prolongamento clinicamente relevante do tempo de sangramento após administração concomitante de rivaroxabana (15mg) e 500mg de naproxeno. Todavia, pode haver indivíduos com resposta farmacodinâmica mais pronunciada (ver “Advertências e Precauções”).

Ao converter pacientes de varfarina (RNI 2,0 a 3,0) para (rivaroxabana) (20mg) 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 HelpTest® 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 “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 C_{min} 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 2,5 mg pode ser administrado com ou sem alimentos (ver “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, HelpTest®) são afetados como esperado pelo modo de ação de rivaroxabana (ver “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.

No estudo de fase III (COMPASS) não houve restrição quanto ao consumo de tabaco ou álcool.

Os dados de uso de tabaco foram coletados apenas no baseline e aproximadamente 21,2% dos 9.152 pacientes no grupo rivaroxabana 2,5 mg + AAS 100 mg relataram o uso atual de tabaco e 46,8 % relataram uso anterior. As análises subsequentes indicaram que não houve interação entre o tratamento antitrombótico randomizado e o uso do tabaco, ou seja, o efeito do tratamento de rivaroxabana foi independente da condição do uso de tabaco. Os dados sobre o consumo de álcool não foram coletados.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da umidade.

Prazo de validade: 24 meses

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.

A rivaroxabana apresenta-se como comprimido revestido circular biconvexo, sem vinco de coloração rosa.

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: DAC ou DAP**

- **Método de administração**

Uso oral.

- **Dose usual recomendada**

A dose recomendada para pacientes no regime vascular com DAC ou DAP é de 1 comprimido de 2,5mg de rivaroxabana duas vezes ao dia em associação com dose diária de 100mg AAS.

- **Duração do tratamento**

A duração do tratamento deve ser determinada para cada paciente com base em avaliações regulares e deve considerar o risco de eventos trombóticos versus os riscos de sangramento.

Em pacientes com DAC ou DAP, rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia não é indicada em associação com terapia antiplaquetária dupla (ver “Propriedades Farmacodinâmicas”).

- **Método e frequência da administração**

Em pacientes diagnosticados com DAC ou DAP, o tratamento com 2,5 mg de rivaroxabana duas vezes ao dia em associação com dose diária de 100 mg AAS pode ser iniciado a qualquer momento.

Um comprimido de rivaroxabana 2,5 mg deve ser tomado duas vezes ao dia.

A rivaroxabana 2,5 mg pode ser tomado com ou sem alimentos.

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 “Propriedades Farmacocinéticas”).

- Doses esquecidas

Em caso de esquecimento da tomada de um comprimido, o paciente deverá continuar com a dose recomendada regular de rivaroxabana na próxima administração. A dose não deve ser duplicada para compensar uma dose esquecida.

- Informações adicionais para populações especiais

- 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 geriátricos

Não é necessário ajuste de dose com base na idade. O risco de hemorragia aumenta com o aumento da idade. Portanto, o risco-benefício do tratamento deve ser avaliado individualmente regularmente (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

- Gênero

Não é necessário ajuste de dose com base no sexo do paciente (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

- Peso corporal

Não é necessário ajuste de dose baseado no peso corporal do paciente (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

- Pacientes com insuficiência hepática

A (rivaroxabana) é contraindicado em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia, levando a um risco de sangramento clinicamente relevante (ver “Contraindicações”).

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com outras doenças hepáticas (ver “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 “Contraindicações” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

- Pacientes com insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose se a rivaroxabana for administrada em pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina ClCr ” 80-50mL/min) ou moderada (ClCr < 50-30mL/min) (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

Dados clínicos limitados para pacientes com insuficiência renal grave (ClCr < 30-15 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 “Advertências e Precauções” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

O uso de rivaroxabana não é recomendado para pacientes com ClCr <15mL/min (ver “Advertências e Precauções” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

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

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 “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 ≥ 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 “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 (ex.: 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.

- Diferenças étnicas

Não é necessário ajuste de dose com base em diferenças étnicas (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

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-14)	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 com fibrilação atrial não valvular (ROCKET-AF, ROCKET)	7.750	20 mg	41 meses
Prevenção de eventos aterotrombóticos em pacientes 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 DAC ou 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	2.499	2,5 mg duas vezes ao dia combinado com AAS 100mg	42 meses (ou > 1.260 dias)
doença arterial coronariana significativa após um episódio de insuficiência cardíaca descompensada (COMMANDER HF)			
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 dose oral 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 100mg	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 de 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 com fibrilação atrial não-valvular (ROCKET AF, JROCKET)	28 por 100 pacientes/ano	2,5 por 100 pacientes/ano

Prevenção de eventos aterotrombóticos em pacientes 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 DAC ou 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 transcatheter (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-hemorrágica. 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 “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 “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, ruptura esplênica 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 $< 1/1.000$)

Muito rara ($\leq 1/10.000$)

Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

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

Classificação por Sistema Corpóreo (MedDRA)	Comum	Incomum	Rara	Muito rara	Desconhecida
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 gastrointestinais	Sangramento gengival Hemorragia do trato gastrointestinal (incluindo hemorragia retal) Dores abdominais e gastrointestinais 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		Reações anafiláticas incluindo choque anafilático	
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		Síndrome compartimental secundária a um sangramento
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura Cefaleia	Hemorragia cerebral e intracraniana Síncope			

Distúrbios renais e urinários	Hemorragia do trato urogenital (incluindo hematuria e menorragia ^B)				Insuficiência renal / insuficiência renal aguda secundária a sangramento
	Disfunção renal (incluindo aumento da creatinina e da ureia no sangue) ^A				suficiente para causar hipoperfusão
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		Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólise epidérmica tóxica e Síndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)	
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 •D).

Distúrbios hepatobiliares: colestase, hepatite (incluindo lesão hepatocelular) (nos dados agrupados dos estudos Fase III, estes eventos foram incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$))

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 ($< 1/10.000$)).

Distúrbios renais e urinários: Nefropatia relacionada aos anticoagulantes (nos ensaios de fase III agrupados, a frequência não pode ser estimada).

Lesões, envenenamento e complicações de procedimentos: Ruptura esplênica (nos ensaios de fase III agrupados, esses eventos foram muito raros ($< 1/10.000$)).

Atenção: este produto é um medicamento novo 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

rivaroxabana – Comprimido revestido - Bula para o Profissional de Saúde

Casos raros de superdose de até 1960 mg foram relatados. Em caso de superdose, observe seu paciente cuidadosamente quanto a complicações hemorrágicas ou outras reações adversas (ver “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 “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 tomando 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.

III – DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.5584.0676

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Registrado produzido por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

VPR 3 - Quadra 2-C - Módulo 01-B - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-015

C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10 - Indústria Brasileira



Anexo B
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
30/05/2025	0734362251	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/05/2025	0734362251	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/05/2025	VERSÃO INICIAL	VP/VPS	Comprimido Revestido
-	-	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	Alteração de Texto de Bula para harmonização ao novo marco de rotulagem onde foram realizados adequação de texto conforme disposto na RDC nº 768/2022, bem como a inclusão de frases de alerta em atendimento a RDC 770/2022 e IN 200/2022.	VP/VPS	Comprimido Revestido