Rivaroxabana

Prati-Donaduzzi

Comprimido revestido

10 mg

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

rivaroxabana

Medicamento genérico Lei n° 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 10 mg em embalagem com 10, 14, 28, 30 ou 60 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 10 mg contém:

rivaroxabana.....10 mg

excipiente q.s.p.....1 comprimido revestido

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, hipromelose, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, opadry QX pink (copolímero de álcool polivinílico e macrogol, talco, dióxido de titânio, monocaprilato de propilenoglicol, álcool polivinílico, corante óxido de ferro vermelho).

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para a prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes adultos submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou quadril.

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

Este medicamento 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 de rivaroxabana 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. 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 10 mg 1x/d 35 ± 4 dias	enoxaparina 40 mg 1x/d 35 ± 4 dias	p	rivaroxabana 10 mg 1x/d 35 ± 4 dias	enoxaparina 40 mg 1x/d 12 ± 2 dias	p	rivaroxabana 10 mg 1x/d 12 ± 2 dias	enoxaparina 40 mg 1x/d 12 ± 2 dias	p
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 tromboprofilaxia 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 (≥ 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. 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). 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 interupção 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 EINSTEIN 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	2

	(<0,1%)	(<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]	349 [189-362] dias	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

Farmacodinâmica

- 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 sadios (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 CPCP 4-fatores (fatores II, VII, IX e X) foram avaliados. O CCPP 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 CPP 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 transcateter. 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 antifosfolípides: 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.

Farmacocinética

- 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. O comprimido de 10 mg de rivaroxabana pode ser tomado com ou sem alimento (vide **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 gastrintestinal. 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 Vss 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 (vide **Posologia e Modo de usar**).

- Gênero

Não há diferenças clinicamente relevantes da farmacocinética entre pacientes homens e mulheres (vide **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%) (vide **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 (vide **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 (vide **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. 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 sadios, devido à importante insuficiência na depuração do fármaco, o que indica uma significante 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 quando comparada a voluntários sadios; 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 (vide **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 ≤ 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 sadios (vide **Posologia e Modo de usar** e **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). Aumentos correspondentes nos efeitos farmacodinâmicos foram mais pronunciados (vide **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 sadios; 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. rivaroxabana deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina 15-30 mL/min) (vide **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 (vide **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 gastrintestinal, 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 (vide **Gravidez e lactação**). A radioatividade relacionada à [C^{14}] 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 (vide **Gravidez e lactação**). A rivaroxabana não mostrou efeito sobre a fertilidade masculina ou feminina até 200 mg/kg (vide **Gravidez e lactação**).

- Lactação

Administrou-se [C^{14}] rivaroxabana por via oral a ratas Wistar lactantes (dias 8 a 10 do pósparto) em dose oral única de 3 mg/kg de peso corporal. A radioatividade relacionada à [C^{14}] 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 (vide **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

Rivaroxabana é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à rivaroxabana ou a qualquer outro componente do produto (vide **COMPOSIÇÃO**); em pacientes com sangramento ativo clinicamente significativo (por exemplo, sangramento intracraniano, sangramento gastrintestinal); e ainda em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia, levando a um risco de sangramento clinicamente relevante (vide **Farmacocinética**). 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 deste medicamento é contraindicado durante toda a gravidez (vide **Gravidez e lactação e 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, este medicamento só pode ser administrado depois que for descontinuada a amamentação (vide **Gravidez e lactação** e **Dados de segurança pré-clínicos**).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Risco de sangramento

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 gastrintestinal ulcerativa ativa;
- ulcerações gastrintestinais recentes;
- retinopatia vascular;
- hemorragia intracraniana ou intracerebral recente;
- anormalidades vasculares intraespinais 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) (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). Pode-se considerar tratamento profilático adequado para pacientes com risco de doença ulcerativa gastrintestinal (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). Qualquer queda de hemoglobina ou da pressão arterial sem explicação deve levar à investigação de um local com sangramento.

- Anestesia neuraxial (epidural/espinhal)

Quando anestesia neuraxial (epidural/espinhal) ou uma punção espinhal é realizada, os pacientes tratados com antitrombóticos para prevenção de complicações tromboembólicas correm o risco de desenvolver hematoma epidural ou espinhal 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 espinhal 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 tromboprofilaxia. Para reduzir o risco potencial de sangramento associado ao uso concomitante de rivaroxabana e anestesia neuraxial (epidural/espinhal) ou punção espinhal, 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 (vide **Farmacocinética**). Um cateter epidural não deve ser removido antes de 18 horas após a última administração de rivaroxabana. Este medicamento 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 (vide **Farmacocinética**).

- Pacientes com próteses valvulares cardíacas

Rivaroxabana não é recomendadopara tromboprofilaxia em pacientes que foram recentemente submetidos a substituição da válvula aórtica transcateter (TAVR), baseado nos dados de um estudo clínico randomizado, controlado comparando um regime de rivaroxabana a um regime de antiagregante plaquetário (vide **Farmacodinâmica**). 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

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) (vide **Farmacodinâmica**).

- Insuficiência renal

Rivaroxabana deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal moderada (ClCr < 50-30 mL/min) que estejam recebendo comedicações que levam ao aumento da concentração de rivaroxabana no plasma (vide **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 usado com cautela nos pacientes com ClCr < 30-15 mL/min (vide Farmacocinética). 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 (vide **Posologia e Modo de usar** e **Farmacocinética**).
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 (vide **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

Rivaroxabana não é recomendado 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 (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). O antimicótico azólico fluconazol, um inibidor moderado da CYP3A4, tem entretanto, menos efeito sobre a exposição à rivaroxabana e pode ser coadministrado (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

- Prolongamento do QTc

Não foi observado efeito de prolongamento do QTc com o uso de rivaroxabana (vide **Farmacocinética**).

- 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 (vide **COMPOSIÇÃO**). 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

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

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

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 (vide **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 (vide **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 (vide **CONTRAINDICAÇÕES** e **Dados de segurança pré-clínicos**).

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

- Mulheres em idade fértil/Contracepção

Este medicamento deve ser utilizado em mulheres em idade fértil somente com um método contraceptivo eficaz.

- Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

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.

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

Atenção: Contém lactose.

Atenção: este medicamento contém leite.

Atenção: Contém o corante óxido de ferro vermelho que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

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 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 (600 mg 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 (vide **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 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 $C_{máx}$, 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 $C_{máx}$ média da rivaroxabana. Este aumento está dentro da magnitude de variabilidade normal da AUC e $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ quando comparado a indivíduos com função renal normal sem comedicação (vide **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 AUC média da rivaroxabana e 1,3 vezes da $C_{máx}$ média. Este aumento está dentro da magnitude da variabilidade normal de AUC e $C_{máx}$ e é considerado como clinicamente irrelevante (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). A coadministração 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 (vide **Farmacocinética)**. 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 (vide **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 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 (vide **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 (vide **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 (vide **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

Rivaroxabana 10 mg pode ser administrado com ou sem alimentos (vide **Farmacocinética**).

- 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 H_2 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 (vide **Farmacodinâmica**).

- Interações com tabaco e álcool

Não foi realizado estudo formal sobre a interação com tabaco ou ácool, 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

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 ºC a 30 °C). Proteger da luz e umidade. Nestas condições o prazo de validade é de 24 meses a contar da data de fabricação.

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

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

Rivaroxabana 10 mg apresenta-se na forma de um comprimido revestido, circular, não sulcado, de cor 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

Posologia

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 frutas, 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 este medicamento. 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 (vide **Farmacocinética**).

- 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 (vide **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 (vide **Farmacodinâmica**). Rivaroxabana 10 mg pode ser tomado com ou sem alimentos (vide **Farmacocinética**). 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 frutas, 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

Rivaroxabana é contraindicado em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia, levando a um risco de sangramento clinicamente

relevante (vide **CONTRAINDICAÇÕES**). Não é necessário ajuste de dose em pacientes com outras doenças hepáticas (vide **Farmacocinética**). 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) (vide **CONTRAINDICAÇÕES** e **Farmacocinética**).

- 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 ClCr ≤ 80-50 mL/min) ou moderada (ClCr < 50-30 mL/min) (vide **Farmacocinética**).

• 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): ≤ 80-50 mL/min) (vide **Farmacocinética**). O tratamento para pacientes com insuficiência renal moderada (depuração de creatinina (ClCr): < 50–30 mL/min) ou grave (depuração de creatinina (ClCr): < 30-15 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 (vide **ADVERTÊNCIAS** e **PRECAUÇÕES e Farmacocinética**). 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 (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 (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **Farmacocinética**). O uso de rivaroxabana não é recomendado para pacientes com ClCr <15 mL/min (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **Farmacocinética**).

- 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 ≤ 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 (vide **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 ≥ 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 (vide **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.

- Idosos

Não é necessário ajuste de dose com base na idade do paciente (vide **Farmacocinética**).

- Gênero

Não é necessário ajuste de dose com base no sexo do paciente (vide **Farmacocinética**).

- Peso corporal

Não é necessário ajuste de dose baseado no peso corporal do paciente (vide **Farmacocinética**).

- Diferenças étnicas

Não é necessário ajuste de dose com base em diferenças étnicas (vide **Farmacocinética**).

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, JROCKET)	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 miocardio 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	405	10 mg uma vez ao dia	6,9 meses ou (207 dias)

TEV (CASSINI)			
Comparando uma estratégia antitrombótica baseada em rivaroxabana com uma estratégia com base antiplaquetária após a substituição da válvula aórtica transcateter (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 miocardio 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	11,5 % dos pacientes	1,4 % dos pacientes*

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)	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 transcateter (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, este medicamento 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 (vide **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 (vide **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 (≥ 1/10)

Comum (≥ 1/100 a < 1/10)

Incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100)

Rara (≥ 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	Rara
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]	Boca seca	

	Diarreia Vômito[A]		
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 (≥ 1/1.000 a < 1/100).

Distúrbios hepatobiliares: colestase, hepatite (incluindo lesão hepatocelular) (nos dados agrupados dos estudos Fase III, estes eventos foram raros (≥ 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 (≥ 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).

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 1960 mg foram relatados. Em caso de sobredose, observe o seu paciente cuidadosamente quanto a complicações hemorrágicas ou outras reações adversas (vide **Conduta no sangramento**). Devido à absorção limitada, é esperado um efeito máximo sem aumento na exposição plasmática média em doses supraterapêuticas 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 (vide **Farmacodinâmica**). 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.

III- DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2568.0336

Registrado e produzido por:
PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA
Rua Mitsugoro Tanaka, 145
Centro Industrial Nilton Arruda - Toledo – PR
CNPJ 73.856.593/0001-66
Indústria Brasileira

SAC - Serviço de Atendimento ao Consumidor
0800-709-9333
cac@pratidonaduzzi.com.br
www.pratidonaduzzi.com.br

USO SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 23/11/2023.

RECICLÁVEL

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
-	-	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	-	-	-	VP VPS	Embalagem com 10, 14, 28, 30 ou 60 comprimidos.

Rivaroxabana

Prati-Donaduzzi

Comprimido revestido

15 mg e 20 mg

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
rivaroxabana
Medicamento genérico Lei n° 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Comprimido revestido de 15 mg e 20 mg em embalagem com 10, 14, 28, 30 ou 60 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO COM PESO IGUAL OU SUPERIOR A 30 KG

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de 15 mg contém:
rivaroxabana.....15 mg
excipiente q.s.p.....1 comprimido revestido
Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, hipromelose, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, opadry QX yellow (copolímero de álcool polivinílico e macrogol, talco, corante amarelo de quinolina laca de alumínio, dióxido de titânio, monocaprilato de propilenoglicol, álcool polivinílico, corante amarelo crepúsculo, corante vermelho de ponceau 124 laca de alumínio).

Cada comprimido revestido de 20 mg contém:
rivaroxabana.....20 mg
excipiente q.s.p.....1 comprimido revestido
Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, hipromelose, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, opadry QX red (copolímero de álcool polivinílico e macrogol, talco, dióxido de titânio, monocaprilato de propilenoglicol, álcool polivinílico, corante óxido de ferro vermelho, corante óxido de ferro amarelo).

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Adultos
Este medicamento é indicado para prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes adultos com fibrilação atrial não-valvular que apresente um ou mais fatores de risco, como insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, 75 anos de idade ou mais, *diabetes mellitus*, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório anteriores.
Este medicamento é indicado para o tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e prevenção de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) recorrentes após trombose venosa profunda aguda, em adultos.
Este medicamento é indicado para o tratamento de embolia pulmonar (EP) e prevenção de embolia pulmonar (EP) e trombose venosa profunda (TVP) recorrentes, em adultos.
População pediátrica
Este medicamento é indicado para o tratamento de tromboembolismo venoso (TEV) e prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) recorrente em crianças e adolescentes com menos de 18 anos com peso igual ou superior a 30 kg após o início do tratamento padrão de anticoagulação (vide **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
- Prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial não-valvular
O programa clínico de rivaroxabana foi desenhado para demonstrar a eficácia de rivaroxabana na prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial não-valvular (FA).
No estudo pivotal duplo-cego ROCKET AF, 14.264 pacientes receberam 20 mg de rivaroxabana via oral uma vez ao dia (15 mg via oral uma vez ao dia em pacientes com insuficiência renal moderada (ClCr: <50-30 mL/min)) ou varfarina titulada tendo como alvo RNI de 2,5 (faixa terapêutica 2,0 a 3,0). O tempo mediano do tratamento foi 19 meses e a duração total do tratamento foi de até 41 meses. 34,9% dos pacientes estavam usando ácido acetilsalicílico e 11,4% antiarrítmicos classe III incluindo amiodarona.
Em relação à varfarina, rivaroxabana reduziu significativamente o desfecho primário combinado de AVC e embolia sistêmica fora do SNC. Adicionalmente, desfechos secundários importantes (combinação de acidente vascular cerebral, embolia sistêmica fora do SNC e morte vascular e a combinação de AVC, embolia sistêmica fora do SNC, infarto do miocárdio e morte vascular) também foram reduzidos de forma significativa (veja Tabela 1). As taxas de incidência para o desfecho de segurança principal (eventos de sangramento importante e não importante clinicamente relevante) foram semelhantes nos dois grupos de tratamento (veja Tabela 2).

Tabela 1: Resultados de eficácia dos estudos de fase III ROCKET AF			
População em estudo	**Pacientes com fibrilação atrial não-valvular** [a)]		
Dose do tratamento	rivaroxabana 20 mg via oral 1x/dia (15 mg via oral 1x/dia em pacientes com ClCr: < 50 - 30 mL/min) N=7.061 Taxa de evento (100 pacientes-ano)	varfarina titulada para RNI alvo de 2,5 (faixa terapêutica 2,0 a 3,0) N=7.082 Taxa de evento (100 pacientes-ano)	*Hazard Ratio* (IC 95%) Valor de p
AVC e embolia sistêmica fora do SNC*	189 (1,70)	243 (2,15)	0,79 (0,65 – 0,95) 0,015
AVC, embolia sistêmica fora do SNC e morte vascular*	346 (3,11)	410 (3,63)	0,86 (0,74 - 0,99) 0,034
AVC, embolia sistêmica fora do SNC, morte vascular e infarto do miocárdio*	433 (3,91)	519 (4,62)	0,85 (0,74 - 0,96) 0,010
AVC	184 (1,65)	221 (1,96)	0,85 (0,70 - 1,03) 0,092
Embolia sistêmica fora do SNC**	5 (0,04)	22 (0,19)	0,23 (0,09 - 0,61) 0,003

a) população de segurança, em tratamento

* estatisticamente superior

** nominalmente significativo

Tabela 2: Resultados de segurança dos estudos de fase III ROCKET AF			
População em estudo	**Pacientes com fibrilação atrial não-valvular** [a)]		
Dose do tratamento	rivaroxabana 20 mg via oral 1x/dia (15 mg via oral 1x/dia em pacientes com ClCr: < 50 - 30 mL/min) N=7.111 Taxa de evento (100 pacientes-ano)	varfarina titulada para RNI alvo de 2,5 (faixa terapêutica 2,0 a 3,0) N=7.125 Taxa de evento (100 pacientes-ano)	*Hazard Ratio* (IC 95%) Valor de p
Eventos de sangramento importante e não importante clinicamente relevante	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Eventos de sangramento importante	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Morte por sangramento**	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 – 0,79) 0,003
Sangramento em órgão crítico**	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 – 0,91) 0,007
Hemorragia intracraniana **	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 – 0,93) 0,019
Queda de Hemoglobina **	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Transfusão de duas ou mais unidades (concentrado de hemácias ou sangue total) **	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Evento de sangramento não importante clinicamente relevante	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 – 1,13) 0,345

a) população de segurança, em tratamento

** nominalmente significativo

Além do estudo de fase III ROCKET AF, foi conduzido um estudo coorte aberto, prospectivo, braço único, pós-comercialização, não intervencionista (XANTUS) com adjudicação central de desfecho, incluindo eventos tromboembólicos e sangramento importante. Foram

incluídos 6.704 pacientes com fibrilação atrial não-valvular para prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica não sistema nervoso central em condições de mundo real. O escore médio CHADS2 foi de 1,9 comparado com o escore médio CHADS2 de 3,5 no ROCKET AF. Ocorreram sangramentos importantes em 2,1 por 100 pacientes/ano. Foi reportada hemorragia fatal em 0,2 por 100 pacientes/ano e hemorragia intracraniana em 0,4 por 100 pacientes/ano. Acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica não sistema nervoso central foram reportados em 0,8 por 100 pacientes/ano. Estas observações da prática clínica de rotina são consistentes com os resultados observados no estudo ROCKET AF.

- Pacientes submetidos a Intervenção Coronária Percutânea (ICP) com colocação de stent

Um estudo randomizado, aberto, multicêntrico (PIONEER AF-PCI) foi realizado em 2.124 pacientes com fibrilação atrial não-valvular submetidos à ICP com colocação de stent para doença aterosclerótica primária para comparar a segurança de dois regimes de rivaroxabana e um regime de antagonista da vitamina K (AVK). Os pacientes foram randomizados na proporção de 1: 1: 1 para uma terapia total de 12 meses. O grupo 1 recebeu rivaroxabana 15 mg uma vez ao dia (10 mg uma vez ao dia em pacientes com ClCr: 30 a <50 ml / min) mais inibidor de P2Y12 (antiplaquetário). O grupo 2 recebeu rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia mais DAPT (terapia antiplaquetária dupla, clopidogrel 75 mg [ou inibidor P2Y12 alternativo] mais ácido acetilsalicílico em baixa dose [AAS]) durante 1, 6 ou 12 meses seguido de rivaroxabana 15 mg (ou 10 mg para indivíduos com ClCr: 30 a <50 mL / min) uma vez ao dia mais baixas doses de AAS. O grupo 3 recebeu AVK em dose-ajustada mais DAPT durante 1, 6 ou 12 meses seguido por AVK em dose-ajustada mais AAS em baixa dose. O desfecho primário de segurança, eventos de sangramento clinicamente significativos, ocorreram em 109 (15,7%), 117 (16,6%) e 167 (24,0%) pacientes no grupo 1, grupo 2 e grupo 3, respectivamente (HR 0,59; IC 95% 0,47-0,76; p <0,001 e HR 0,63; IC 95% 0,50- 0,80; p <0,001; respectivamente). O desfecho secundário (composto de eventos cardiovasculares, morte cardiovascular (CV) , infarto do miócardio (IM) ou AVC) ocorreu em 41 (5,9%), 36 (5,1%) e 36 (5,2%) indivíduos no grupo 1, grupo 2 e grupo 3, respectivamente. Cada um dos regimes de rivaroxabana mostrou uma redução significativa nos eventos de sangramento clinicamente significativo em comparação com o regime AVK em pacientes com fibrilação atrial não-valvular que foram submetidos a uma ICP com colocação de stent.

- Tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) e prevenção de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (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 5). 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 (≥ 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. 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). 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 3), 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 4) 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 5). No estudo EINSTEIN Extension (veja Tabela 6), 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 interupção 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 7). 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 3: 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 4: 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 5: Resultados de eficácia e segurança dos estudos de fase III EINSTEIN TVP e EINSTEIN 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	95

	(2,1%)	(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 6: 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 7: 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]	349 [189-362] dias	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 intervencional (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.

- Tratamento de TEV e prevenção de TEV recorrente em crianças e adolescentes com menos de 18 anos com peso igual ou superior a 30 kg

Um total de 727 crianças com TEV agudo confirmado, das quais 528 receberam rivaroxabana, foi estudado em seis estudos pediátricos multicêntricos abertos. A dose ajustada ao peso corporal em pacientes desde o nascimento até <18 anos resultou em exposição à rivaroxabana semelhante à observada em pacientes adultos com TVP tratados com dose de 20 mg de rivaroxabana uma vez ao dia, conforme confirmado no estudo de fase III (vide **Farmacocinética**).

O estudo de fase III EINSTEIN Junior foi um estudo clínico multicêntrico aberto, randomizado e com controle ativo com 500 pacientes pediátricos (do nascimento até <18 anos de idade) com TEV agudo confirmado. Havia 276 crianças de 12 a <18 anos, 101 crianças de 6 a <12 anos, 69 crianças de 2 a <6 anos e 54 crianças de <2 anos. O índice de TEV foi classificado como TEV relacionado a cateter venoso central (CVCTEV), trombose das veias cerebrais e dos seios venosos (TVC), e todos os outros incluindo TVP e EP (não CVC-TEV). A apresentação mais comum de índice de trombose em crianças de 12 a <18 anos foi não-CVC-TEV em 211 (76,4%); em crianças de 6 a <12 anos e de 2 a <6 anos foi CVST em 48 (47,5%) e 35 (50,7%), respectivamente; e em crianças <2 anos foi CVC-TEV em 37 (68,5%). O TEV foi provocado por fatores de risco persistentes, transitórios ou ambos persistentes e transitórios em 438 (87,6%) crianças. Os pacientes receberam tratamento inicial com doses terapêuticas de HNF, HBPM ou fondaparinux por pelo menos 5 dias e foram randomizados 2:1 para receber tanto doses de rivaroxabana ajustadas ao peso corporal quanto grupo comparador (heparinas, antagonista de vitamina K [VKA]) para um período de tratamento do estudo principal de 3 meses (1 mês para crianças <2 anos com CVC-TEV). No final do período de tratamento do estudo principal, o teste de diagnóstico por imagem, que foi obtido no início do estudo, foi repetido, se clinicamente viável. O tratamento do estudo poderia ser interrompido neste ponto ou, a critério do investigador continuado por até 12 meses (para crianças <2 anos com CVC-TEV até 3 meses) no total. O desfecho primário de eficácia foi TEV sintomático recorrente. O principal desfecho de segurança foi o composto de sangramento maior e sangramento não maior clinicamente relevante (CRNMB). Todos os principais desfechos de eficácia e segurança foram adjudicados centralmente por um comitê cego independente para a alocação de tratamento. Os principais resultados de eficácia e segurança são mostrados nas Tabelas 8 e 9 abaixo. Houve numericamente menos TEVs recorrentes sintomáticos com rivaroxabana do que com o grupo comparador, para uma razão de risco (HR) de 0,40 (IC de 95% 0,11 - 1,41). O composto de sangramento maior e CRNMB foi relatado em taxas numericamente mais altas para pacientes tratados com rivaroxabana com um HR de 1,58 (IC 95% 0,51 - 6,27). O benefício clínico líquido pré-especificado (TEV recorrente sintomático mais eventos de sangramentos maiores) foi relatado com um HR de 0,30 (IC de 95% 0,08 - 0,93) em favor de rivaroxabana. A normalização da carga de trombo em imagens repetidas ocorreu mais frequentemente com o tratamento com rivaroxabana, com uma razão de chances de 1,73 (IC de 95% 1,14 - 2,62) em favor do rivaroxabana. Esses achados foram geralmente semelhantes entre as faixas etárias.

Tabela 8: Resultados de eficácia no final do período principal de tratamento

Evento	**Rivaroxabana (N=335*)**	**Grupo comparador (N=165*)**
TEV recorrente (desfecho de eficácia primário)	4 (1,2%)	5 (3,0%)
Composto: TEV recorrente sintomático + deterioração assintomática em imagens repetidas	5 (1,5%)	6 (3,6%)
Composto: TEV recorrente sintomático + deterioração assintomática + sem alteração na imagem repetida	21 (6,3%)	19 (11,5%)
Normalização na imagem repetida	128 (38,2%)	43 (26,1%)
Composto: TEV recorrente sintomático + sangramento maior (benefício clínico líquido)	4 (1,2%)	7 (4,2%)
Embolia pulmonar Fatal ou não-fatal	1 (0,3%)	1 (0,6%)

* FAS = conjunto de análise completo, todas as crianças que foram randomizadas

Tabela 9: Resultados de segurança no final do período principal do tratamento

	Rivaroxabana(N= 329*)	**Grupo comparador (N= 162*)**
Composto: sangramento maior + CRNMB (desfecho de segurança principal)	10 (3,0%)	3 (1,9%)
Sangramento Maior	0 (0,0%)	2 (1,2%)

*SAF = conjunto de análise de segurança, todas as crianças que foram randomizadas e receberam pelo menos 1 dose do medicamento do estudo

O perfil de eficácia e segurança de rivaroxabana foi semelhante entre a população pediátrica com TEV e a população adulta com TVP/EP.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

- **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 um estudo de farmacologia clínica na reversão farmacodinâmica de rivaroxabana em indivíduos adultos sadios (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 a média dos valores 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 melhor e mais rápido em reverter alterações na geração de trombina endógena que o CCP-4 fatores (vide **Superdose**).

Em pacientes recebendo rivaroxabana para tratamento de TVP e EP e prevenção de TVP e de EP recorrentes, os valores correspondentes aos percentis 5/95 para o TP (Neoplastin®) 2-4 horas depois da ingestão do comprimido (ou seja, no momento de efeito máximo) variaram de 17 a 32 segundos para 15 mg duas vezes ao dia ou de 15 a 30 segundos para 20 mg uma vez ao dia, respectivamente. Em pacientes com fibrilação atrial não-valvular recebendo rivaroxabana para a prevenção de AVC e embolia sistêmica, os percentis 5/95 para o TP (Neoplastin®) 1-4 horas após a ingestão do comprimido (ou seja, no momento de efeito máximo) variaram de 14 a 40 segundos em pacientes tratados com 20 mg uma vez ao dia e de 10 a 50 segundos em pacientes com insuficiência renal moderada tratados com 15 mg uma vez ao dia. 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. Não há necessidade de monitorar os parâmetros de coagulação durante o tratamento clínico de rotina com rivaroxabana. Entretanto, se indicado clinicamente, as concentrações de rivaroxabana podem ser mensuradas por testes de calibração quantitativa de fator anti-Xa (vide **Farmacocinética**).

- População pediátrica

TP (reagente de neoplastina), TTPa e teste anti-Xa (com um teste quantitativo calibrado) apresentam uma correlação próxima com as concentrações plasmáticas em crianças. A correlação entre o anti-Xa e as concentrações plasmáticas é linear com uma taxa de variação próxima a 1. Podem ocorrer discrepâncias individuais com valores de anti-Xa maiores ou menores em comparação com as concentrações plasmáticas correspondentes. Não há necessidade de monitoramento de rotina dos parâmetros de coagulação durante o tratamento clínico com rivaroxabana. No entanto, se clinicamente indicado, as concentrações de rivaroxabana podem ser medidas por testes anti-Fator Xa quantitativos calibrados (vide **Farmacocinética**). O limite inferior de quantificações deve ser considerado quando o teste anti-Xa é usado para quantificar as concentrações plasmáticas de rivaroxabana em crianças.

- 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 transcateter. 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 antifosfolípides: 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.

Farmacocinética

- Absorção e biodisponibilidade: a seguinte informação é baseada nos dados obtidos em adultos. 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 a dose de 10 mg, independentemente das condições de jejum/alimentação. A ingestão com alimentos não afeta a AUC 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 (vide **Posologia e Modo de Usar**). Devido ao grau reduzido de absorção, uma biodisponibilidade oral de 66% foi determinada para o comprimido de 20 mg sob condições de jejum. Quando rivaroxabana 20 mg comprimidos é tomado junto com alimentos, aumentos na AUC média ao redor de 39% foram observados quando comparados a ingestão sob condições de jejum, indicando absorção quase completa e elevada biodisponibilidade oral. Rivaroxabana 15 mg e 20 mg devem ser tomados com alimentos (vide **Posologia e Modo de usar**). Sob condições de alimentação, rivaroxabana 10 mg, 15 mg e 20 mg comprimidos demonstraram proporcionalidade de dose. 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 gastrintestinal. 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.

População pediátrica: crianças receberam comprimido de rivaroxabana durante ou logo após a refeição ou ingestão de alimentos e com uma porção usual de líquido para garantir uma dosagem confiável em crianças.Tal como nos adultos, a rivaroxabana é prontamente absorvida após administração oral na forma de comprimidos em crianças. Não há dados farmacocinéticos disponíveis após administração intravenosa em crianças, de modo que a biodisponibilidade absoluta do rivaroxabana em crianças é desconhecida. Verificou-se uma diminuição na biodisponibilidade relativa para doses crescentes (em mg/kg de peso corporal), sugerindo limitações de absorção para doses mais elevadas, mesmo quando administradas com alimentos. Rivaroxabana 15 mg ou 20 mg comprimidos devem ser tomados com a refeição ou com alimentos (vide **Posologia e Modo de Usar**).

- 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.

População pediátrica: não existem dados disponíveis sobre a ligação da rivaroxabana às proteínas plasmáticas em crianças. Não existem dados farmacocinéticos disponíveis após a administração intravenosa de rivaroxabana para crianças. V_{ss} estimado por meio de modelagem farmacocinética populacional em crianças (faixa etária 0-<18 anos) após a administração oral de rivaroxabana depende do peso corporal e pode ser descrito com uma função alométrica, com uma média de 113 L para um indivíduo com peso corporal de 82,8 kg.

- Metabolismo e eliminação: em adultos, 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.

População pediátrica: não há dados de metabolismo disponíveis específicos para crianças. Não existem dados farmacocinéticos disponíveis após a administração intravenosa de rivaroxabana para crianças. CL estimado por meio de modelagem farmacocinética populacional em crianças (faixa etária 0-<18 anos) após a administração oral de rivaroxabana é dependente do peso corporal e pode ser descrito com uma função alométrica, com uma média de 8 L/h para um sujeito com peso corporal de 82,8 kg. Os valores geométricos médios estimados para as meias-vidas de disposição ($t_{1/2}$) por meio da modelagem farmacocinética (PK) populacional diminuem com a diminuição da idade e variaram de 4,2h em adolescentes a aproximadamente 3h em crianças de 2-12 anos de idade até 1,9 e 1,6h em crianças de 0,5 - <2 anos e menos de 0,5 anos, respectivamente.

-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 (vide **Posologia e Modo de usar**).

-Gênero: em adultos, não há diferenças clinicamente relevantes da farmacocinética entre pacientes homens e mulheres (vide **Posologia e Modo de usar**). Uma análise exploratória não revelou diferenças relevantes na exposição à rivaroxabana entre crianças do sexo masculino e feminino.

- Peso Corporal: pesos corpóreos extremos (<50 kg vs >120 kg) tiveram apenas pequena influência nas concentrações plasmáticas de rivaroxabana (menos de 25%) (vide **Posologia e Modo de usar**). Em crianças rivaroxabana é administrado com base no peso corporal. Uma análise exploratória em crianças não revelou um impacto relevante de baixo peso ou obesidade na exposição à rivaroxabana.
- Crianças e adolescentes: a segurança e eficácia não foram estabelecidas na indicação de prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em fibrilação atrial não-valvar, em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.
- Diferenças étnicas: em adultos, não foram observadas diferenças clinicamente relevantes entre pacientes caucasianos, afro-americanos, hispânicos, japoneses ou chineses em relação à farmacocinética e farmacodinâmica (vide **Posologia e Modo de usar**). Uma análise exploratória não revelou diferenças interétnicas relevantes na exposição à rivaroxabana entre crianças japonesas, chinesas ou asiáticas fora do Japão e da China em comparação com a respectiva população pediátrica em geral.
Informações adicionais sobre populações especiais
- Insuficiência hepática: não há dados clínicos disponíveis em crianças com insuficiência hepática. Em adultos, 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. Rivaroxabana é contraindicado em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia e risco de sangramento clinicamente relevante, incluindo pacientes cirróticos com Child Pugh B e C. 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 sadios, 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 quando comparada a voluntários sadios; 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 (vide **Posologia e Modo de usar** e **CONTRAINDICAÇÕES**).
- Insuficiência renal: não há dados clínicos disponíveis em crianças com 1 ano de idade ou mais com insuficiência renal moderada ou grave (taxa de filtração glomerular <50 mL/min/1,73 m^2). Em adultos, 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 ≤ 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 sadios (vide **Posologia e Modo de usar** e **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). Aumentos correspondentes nos efeitos farmacodinâmicos foram mais pronunciados (vide **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 sadios; 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. Rivaroxabana deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30-15 mL/min) (vide **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 em adultos, 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 (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). Em um estudo fase IIa em adultos, a relação farmacocinética/farmacodinâmica de um regime de dose adaptado de rivaroxabana (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. Não há dados disponíveis sobre o uso concomitante de potentes indutores da CYP3A4 em crianças.
- Dados farmacocinéticos em pacientes: em pacientes adultos recebendo rivarovabana 20 mg uma vez ao dia para o tratamento de TVP aguda, a média geométrica da concentração (intervalo de 90%) em 2 – 4h e cerca de 24h após a dose (representando aproximadamente concentrações máximas e mínimas durante o intervalo de dose) foi de 215 (22 - 535) e 32 (6 - 239) µg/L, respectivamente. Em pacientes

pediátricos com TEV agudo recebendo rivaroxabana ajustada pelo peso corporal, levando a uma exposição semelhante à de pacientes adultos com TVP que receberam uma dose diária de 20 mg, as concentrações médias geométricas (intervalo de 90%) em intervalos de tempo de amostragem representando aproximadamente as concentrações máximas e mínimas durante o intervalo de dose estão resumidos na Tabela 10:

Tabela 10: Resumos de estatísticas (média geométrica [intervalo de 90%]) das concentrações plasmáticas de rivaroxabana em estado estacionário (µg/L) por dose recomendada e idade

Intervalos de tempo								
Uma vez ao dia	**N**	**12 - <18 anos**	**N**	**6 - <12 anos**				
Após 2,5 - 4h	171	241,5 (105 - 484)	24	229,7 (91,5 - 777)				
Após 20 - 24h	151	20,6 (5,69 - 66,5)	24	15,9 (3,42 - 45,5)				
Duas vezes ao dia	**N**	**6 - <12 anos**	**N**	**2 - <6 anos**	**N**	**0,5 - <2 anos**		
Após 2,5 - 4h	36	145,4 (46,0 - 343)	38	171,8 (70,7 - 438)	2	n.c.		
Após 10 - 16h	33	26,0 (7,99 - 94,9)	37	22,2 (0,25 - 127)	3	10,7 (n.c.- n.c.)		
Três vezes ao dia	**N**	**2 - <6 anos**	**N**	**Nascimento - <2 anos**	**N**	**0,5 - <2 anos**	**N**	**Nascimento- <0,5 anos**
Após 0,5 - 3h	5	164,7 (108 - 283)	25	111,2 (22,9 - 320)	13	114,3 (22,9 - 346)	12	108,0 (19,2 - 320)
Após 7 - 8h	5	33,2 (18,7 - 99,7)	23	18,7 (10,1 - 36,5)	12	21,4 (10,5 - 65,6)	11	16,1 (1,03 - 33,6)

nc= não calculado
Valores abaixo de LLOQ (limite inferior de quantificação) foram substituídos por ½ LLOQ para o cálculo das estatísticas (LLOQ = 0,5 µg /L)

- **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 gastrintestinal, 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 (vide **Gravidez e lactação**).

A radioatividade relacionada à [C^{14}] 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 (vide **Gravidez e lactação**). A rivaroxabana não mostrou efeito sobre a fertilidade masculina ou feminina até 200 mg/kg (vide **Gravidez e lactação**).

- Lactação: administrou-se [C^{14}] 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 [C^{14}] 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 (vide **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.
- Toxicidade juvenil: a rivaroxabana foi testada em ratos juvenis até a duração do tratamento de 3 meses, começando no dia 4 pós-nascimento. A rivaroxabana foi geralmente bem tolerada, exceto por sinais indicando farmacodinâmica exagerada. Nenhuma evidência de toxicidade órgão-alvo específica foi observada.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Rivaroxabana é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à rivaroxabana ou a qualquer outro componente do produto (vide **COMPOSIÇÃO**); em pacientes com sangramento ativo clinicamente significativo (por exemplo, sangramento intracraniano, sangramento gastrintestinal); e ainda em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia e risco de sangramento clinicamente relevante, incluindo pacientes cirróticos com Child Pugh B e C (vide **Farmacocinética**). 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 deste medicamento é contraindicado durante toda a gravidez (vide **Gravidez e lactação e 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, este medicamento só pode ser administrado depois que for descontinuada a amamentação (vide **Gravidez e lactação** e **Dados de segurança pré-clínicos**).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
- Pacientes com próteses valvulares cardíacas
Este medicamento não é recomendado para tromboprofilaxia em pacientes que foram recentemente submetidos a substituição da válvula aórtica transcateter (TAVR), baseado nos dados de um estudo clínico randomizado, controlado comparando um regime de rivaroxabana a um regime de antiagregante plaquetário (vide **Farmacodinâmica**). A segurança e 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
Este medicamento 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) (vide **Farmacodinâmica**).
- Medicação concomitante
Não há dados clínicos disponíveis em crianças recebendo tratamento sistêmico concomitante com potentes inibidores da CYP 3A4 e gp-P. Este medicamento não é recomendado em pacientes recebendo tratamento sistêmico concomitante com antimicóticos azólicos (por exemplo, cetoconazol) ou inibidores das proteases do HIV (por exemplo, ritonavir). Estes fármacos são potentes inibidores da CYP3A4 e da gp-P. Portanto, estes fármacos podem aumentar as concentrações plasmáticas da rivaroxabana até um grau clinicamente relevante (2,6 vezes em média), o que pode levar ao aumento do risco de sangramentos (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). Dados clínicos limitados estão disponíveis em crianças recebendo inibidores moderados da CYP 3A4. O antimicótico azólico fluconazol, um inibidor moderado da CYP3A4, tem menor efeito na exposição à rivaroxabana e pode ser coadministrado (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).
- Tratamento e prevenção de TVP e EP recorrentes: Insuficiência renal
Este medicamento deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal que estejam recebendo comedicações que levem ao aumento da concentração de rivaroxabana no plasma (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).
- Prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial não-valvular, tratamento e prevenção de TVP e EP recorrentes:
Insuficiência renal
Em pacientes com insuficiência renal grave (ClCr < 30 mL/min), os níveis plasmáticos de rivaroxabana podem elevar-se significativamente (1,6 vezes na 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, este medicamento deve ser utilizado com cautela nos pacientes com ClCr < 30-15 mL/min (vide **Farmacocinética**). Não há dados clínicos disponíveis para pacientes com insuficiência renal grave (ClCr < 15 mL/min). Portanto, o uso deste medicamento não é recomendado nestes pacientes (vide **Posologia e Modo de Usar** e **Farmacocinética**). Após o 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 (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).
- Tratamento de TEV e prevenção de TEV recorrente em pacientes pediátricos: Insuficiência renal
Rivaroxabana não é recomendado para crianças com 1 ano ou mais com insuficiência renal moderada ou grave (taxa de filtração glomerular <50 mL/min/1,73 m2), pois não há dados clínicos disponíveis.
- Risco de sangramento

Este medicamento, 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 gastrintestinal ulcerativa ativa;
- ulcerações gastrintestinais recentes;
- retinopatia vascular;
- hemorragia intracraniana ou intracerebral recente;
- anormalidades vasculares intraespinais 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, outros antitrombóticos ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs) (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). Pode-se considerar tratamento profilático adequado para pacientes com risco de doença ulcerativa gastrintestinal (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). Qualquer queda de hemoglobina ou da pressão arterial sem explicação deve levar à investigação de um local com sangramento.

- Cirurgia e intervenções

Se um procedimento invasivo ou uma intervenção cirúrgica forem necessários, este medicamento 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 deste medicamento 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 (vide **Farmacocinética**).

- Anestesia neuraxial (epidural/espinhal) e punção lombar

Quando anestesia neuraxial (epidural/espinhal) ou uma punção espinhal é realizada, os pacientes tratados com antitrombóticos para prevenção de complicações tromboembólicas correm o risco de desenvolver hematoma epidural ou espinhal 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 espinhal traumática ou repetida. Pacientes devem ser frequentemente monitorados para sinais e sintomas de alteração neurológica (por exemplo, dormência 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 potencial em relação ao risco antes da intervenção neuraxial em pacientes anticoagulados ou que vão ser anticoagulados para tromboprofilaxia. Não há experiência clínica com o uso de rivaroxabana 15 mg e 20 mg nestas situações. Para reduzir o risco potencial de sangramento associado ao uso concomitante de rivaroxabana e anestesia neuraxial (epidural/espinhal) ou punção lombar, deve ser considerado 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. No entanto, não é conhecido o momento exato para atingir um efeito anticoagulante considerado suficientemente baixo em cada paciente e deve ser avaliado em relação à urgência de um procedimento diagnóstico.

Para a remoção de um cateter epidural, e com base nas características farmacocinéticas gerais, deve-se esperar o tempo de pelo menos 2x a meia-vida do medicamento, ou seja, pelo menos 18 horas para pacientes adultos jovens e 26 horas para pacientes idosos, após a última administração deste medicamento (vide **Farmacocinética**). Este medicamento 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.

Não há dados disponíveis sobre o momento da colocação ou remoção do cateter neuraxial em crianças durante o tratamento com rivaroxabana. Descontinue este medicamento e considere anticoagulante parenteral de curta ação.

- Prolongamento do QTc

Não foi observado efeito de prolongamento do QTc com o uso de rivaroxabana (vide **Farmacocinética**).

- 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 (vide **COMPOSIÇÃO**). 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

Este medicamento 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.

- Prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial não-valvular: Pacientes submetidos a Intervenção Coronária Percutânea (ICP) com colocação de stent

Os dados clínicos disponíveis foram gerados a partir de um estudo intervencionista com o objetivo primário de avaliar a segurança em pacientes com fibrilação atrial não-valvular submetidos à ICP com colocação de stent. Os dados sobre a eficácia nesta população são limitados (vide **Posologia e Modo de usar – Informações adicionais para populações especiais** e **Farmacodinâmica**).

- 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 (vide **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 deste medicamento é contraindicado na gravidez (vide **CONTRAINDICAÇÕES** e **Dados de segurança pré-clínicos**).

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

- Lactação

Não foram estabelecidas segurança e eficácia de rivaroxabana em lactantes. Em ratas, a rivaroxabana é secretada no leite materno. Portanto, este medicamento só pode ser administrado depois de descontinuada a amamentação (vide **Contraindicações** e **Dados de segurança pré-clínicos**).

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

- Mulheres em idade fértil/Contracepção

Este medicamento deve ser utilizado em mulheres em idade fértil somente com um método contraceptivo eficaz.

- Efeitos na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Foram relatadas síncopes e tonturas, o que podem afetar a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas (vide **Reações Adversas**). Pacientes que apresentarem estas reações adversas não devem dirigir ou operar máquinas.

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.

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

Atenção: Contém lactose.

Atenção: este medicamento contém leite.

Para os comprimidos na concentração de 15 mg:

Atenção: Contém os corantes amarelo de quinolina laca de alumínio, vermelho de ponceau 124 laca de alumínio e amarelo crepúsculo que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

Para os comprimidos na concentração de 20 mg:

Atenção: Contém os corantes óxido de ferro vermelho e óxido de ferro amarelo que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A extensão das interações na população pediátrica não é conhecida. Os dados de interação abaixo mencionados obtidos em adultos e as advertências do item **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** devem ser levados em consideração para a população pediátrica.

- 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 o CYP3A4 nem qualquer outra isoforma principal de CYP.
- **Indução do CYP:** a rivaroxabana não induz o 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 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 (600 mg 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 da $C_{máx}$ 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 (vide **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 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 $C_{máx}$, é considerado clinicamente irrelevante. A eritromicina (500 mg três vezes ao dia), que inibe moderadamente a CYP3A4 e gp-P, levou a um aumento de 1,3 vezes da AUC e da $C_{máx}$ média da rivaroxabana. Este aumento está dentro da magnitude de variabilidade normal da AUC e $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ quando comparado a indivíduos com função renal normal sem comedicação. Em indivíduos com insuficiência renal moderada, eritromicina levou a um aumento de 2,0 vezes da AUC média de rivaroxabana e de 1,6 vezes da $C_{máx}$ quando comparado a indivíduos com função renal normal sem comedicação (vide **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 AUC média da rivaroxabana e 1,3 vezes da $C_{máx}$. Este aumento está dentro da magnitude de variabilidade normal da AUC e $C_{máx}$ e é considerado como clinicamente irrelevante (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).
Em função de dados clínicos limitados disponíveis com dronedarona, a coadministração 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 (vide **Farmacocinética**). O uso concomitante deste medicamento 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. Indutores potentes da CYP3A4 devem ser coadministrados com cautela (vide **Farmacocinética**).

- 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 (vide **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 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 de GPIIb/IIIa (vide **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 (vide **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 (vide **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

Rivaroxabana 15 mg e rivaroxabana 20 mg devem ser administrados com alimentos (vide **Farmacocinética**).

- Interações cuja existência não foi demonstrada

Não houve interações farmacocinéticas mútuas entre rivaroxabana e midazolam (substrato da CYP3A4), digoxina (substrato de glicoproteína-P) ou atorvastatina (substrato da CYP3A4 e gp-P). A coadministração do inibidor da bomba de prótons omeprazol, do antagonista do receptor H_2 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 (vide **Farmacodinâmica**).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 ºC a 30 °C). Proteger da luz e umidade. Nestas condições o prazo de validade é de 24 meses a contar da data de fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Rivaroxabana 15 mg apresenta-se na forma de um comprimido revestido, circular, não sulcado, de cor amarela a laranja.
Rivaroxabana 20 mg apresenta-se na forma de um comprimido revestido, circular, não sulcado, de cor vermelha.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Posologia
Dosagem e método de administração: Prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial não-valvular em adultos
- **Método de administração:** uso oral
- **Dose usual recomendada:** a dose recomendada é de 20 mg uma vez ao dia.
- **Duração do tratamento**: a terapia deve ser continuada enquanto os fatores de risco para AVC e embolia sistêmica persistirem.
- **Método e frequência da administração**: deve ser ingerido um comprimido de 20 mg de rivaroxabana por dia. Rivaroxabana 20 mg e rivaroxabana 15 mg devem ser ingeridos com alimentos (vide **Farmacocinética**). 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 frutas, imediatamente antes da utilização, e administrado por via oral. Após a administração do comprimido triturado de rivaroxabana 15 mg ou de rivaroxabana 20 mg, a dose deve ser imediatamente seguida por alimento. O comprimido de rivaroxabana triturado pode ser administrado por sonda gástrica. Deve-se confirmar o posicionamento da sonda gástrica antes de administrar este medicamento. 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. Após a administração do comprimido triturado de rivaroxabana 15 mg ou de rivaroxabana 20 mg, a dose deve ser imediatamente seguida por nutrição enteral (vide **Farmacocinética**).
- **Doses esquecidas:** em caso de esquecimento de uma dose, o paciente deve tomar este medicamento imediatamente e continuar com a tomada uma vez ao dia, conforme recomendado, no dia seguinte. Não deve ser tomada dose em dobro para compensar uma dose esquecida dentro do mesmo dia.
- **Dose diária máxima:** a dose máxima recomendada diariamente é 20 mg.
Informações adicionais para populações especiais
- Pacientes com insuficiência hepática
Este medicamento é contraindicado em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia e risco de sangramento clinicamente relevante, incluindo pacientes cirróticos com Child Pugh B e C (vide **Contraindicações** e **Farmacocinética**).
- Pacientes com insuficiência renal
Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina (ClCr): ≤ 80-50 mL/min) (vide **Farmacocinética**). Para pacientes com insuficiência renal moderada (depuração de creatinina (ClCr): < 50-30 mL/min) ou grave (depuração de creatinina (ClCr): < 30-15 mL/min) a dose recomendada é de 15 mg uma vez ao dia (vide **Farmacocinética**). Dados clínicos limitados para pacientes com insuficiência renal grave (ClCr: < 30-15 mL/min) indicam que as concentrações plasmáticas da rivaroxabana são significativamente aumentadas, portanto, este medicamento deve ser utilizado com precaução nestes pacientes (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **Farmacocinética**). O uso deste medicamento não é recomendado em pacientes com ClCr < 15 mL/min (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **Farmacocinética**").
- Convertendo de antagonistas de vitamina K (AVK) para rivaroxabana
O tratamento com AVK deve ser interrompido e iniciada a terapia com rivaroxabana assim que o valor de RNI for ≤ 3,0. Em pacientes convertidos de AVKs para rivaroxabana, os valores de RNI serão falsamente elevados após a ingestão de rivaroxabana. O RNI não é válido para medir a atividade anticoagulante de rivaroxabana, e desta forma não deve ser usado para este fim (vide **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 ≥ 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 deste medicamento). Com a descontinuação deste medicamento, o teste de RNI pode ser feito de forma confiável 24 horas após a última dose (vide **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 deste medicamento seria administrada.

- Pacientes submetidos a Intervenção Coronária Percutânea (ICP) com colocação de stent

Os pacientes com fibrilação atrial não-valvular submetidos a ICP com colocação de stent devem receber uma dose reduzida de 15 mg de rivaroxabana uma vez ao dia (ou 10 mg de rivaroxabana) uma vez ao dia para pacientes com insuficiência renal moderada [ClCr: <50-30 mL/min]) associado a um inibidor de P2Y12 (e.x.: clopidogrel). Este regime de tratamento é recomendado por no máximo 12 meses após a ICP com colocação de stent (vide **ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES** e **Farmacodinâmica**). Após o término da terapia antiplaquetária, a dose de rivaroxabana deve ser aumentada para a dose padrão para pacientes com fibrilação atrial não-valvular.

- Crianças e adolescentes (do nascimento aos 18 anos)

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos.

- Pacientes idosos

Não é necessário ajuste de dose com base na idade do paciente (vide **Farmacocinética**)

- Gênero

Não é necessário ajuste de dose com base no gênero do paciente (vide **Farmacocinética).**

- Peso corporal

Não é necessário ajuste de dose com base no peso corporal do paciente (vide **Farmacocinética**).

- Diferenças étnicas

Não é necessário ajuste de dose com base em diferenças étnicas (vide **Farmacocinética**).

Dosagem e método de administração no tratamento e prevenção de TVP e EP recorrentes em adultos

- 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 (vide **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 este medicamento 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 (vide **Farmacodinâmica**). Rivaroxabana 15 mg e rivaroxabana 20 mg devem ser tomados junto com alimentos. Rivaroxabana 10 mg pode ser tomado com ou sem alimentos (vide **Farmacocinética**). 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 frutas, imediatamente antes da utilização, e administrado por via oral. Após a administração do comprimido triturado de rivaroxabana 15 mg ou de (rivaroxabana) 20 mg, a dose deve ser imediatamente seguida por alimento. O comprimido de rivaroxabana triturado pode ser administrado por sonda gástrica. Deve-se confirmar o posicionamento da sonda gástrica antes de administrar este medicamento. 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. Após a administração do comprimido triturado de rivaroxabana 15 mg ou de rivaroxabana 20 mg, a dose deve ser imediatamente seguida por nutrição enteral (vide **Farmacocinética**).

- Doses esquecidas: é essencial aderir ao esquema de dose recomendado. Se for esquecida uma dose durante a fase de tratamento com 15 mg duas vezes ao dia (dia 1 - 21), o paciente deve tomar este medicamento imediatamente para garantir a ingestão de 30 mg por dia do medicamento. Nesse caso, dois comprimidos de 15 mg podem ser tomados de uma só vez. O paciente deve continuar tomando a dose regular de 15 mg duas vezes ao dia no dia seguinte, conforme recomendado. Se for esquecida uma dose durante a fase de tratamento com uma ingestão ao dia, o paciente deve tomar este medicamento 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: este medicamento é contraindicado em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia e risco de sangramento clinicamente relevante, incluindo pacientes cirróticos com Child Pugh B e C (vide **CONTRAINDICAÇÕES** e **Farmacocinética**).
Pacientes com insuficiência renal: não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina (ClCr): ≤ 80-50 mL/min) (vide **Farmacocinética**). O tratamento para pacientes com insuficiência renal moderada (depuração de creatinina (ClCr): < 50–30 mL/min) ou grave (depuração de creatinina (ClCr): < 30-15 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 (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e Farmacocinética**). 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 (ClCr < 30-15 mL/min) indicam que as concentrações plasmáticas de rivaroxabana aumentam significativamente, portanto, este medicamento deve ser utilizado com cautela nestes pacientes (ver vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e Farmacocinética**). O uso deste medicamento não é recomendado para pacientes com ClCr < 15 mL/min (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e Farmacocinética**).
- Convertendo de antagonistas de vitamina K (AVK) para rivaroxabana
O tratamento com AVK deve ser interrompido e iniciado com este medicamento assim que os valores de RNI forem ≤ 2,5. Em pacientes convertidos de AVKs para rivaroxabana, os valores de RNI serão falsamente elevados após a administração deste medicamento. A medida de RNI não é válida para medir a atividade anticoagulante de rivaroxabana, e desta forma não deve ser usada para este fim (vide **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 ≥ 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 deste medicamento, o teste de RNI pode ser feito de forma confiável 24 horas após a última dose (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).
- Convertendo de anticoagulantes parenterais para rivaroxabana
Para pacientes recebendo atualmente um anticoagulante parenteral, este medicamento 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 deste medicamento 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)
Rivaroxabana 15 mg e 20 mg comprimidos revestidos não é recomendado para uso em crianças com menos de 18 anos de idade em outras indicações que não para o tratamento de TEV e prevenção de TEV recorrente.
- Pacientes idosos
Não é necessário ajuste de dose com base na idade do paciente (vide **Farmacocinética**).
- Gênero
Não é necessário ajuste de dose com base no gênero do paciente (vide **Farmacocinética**).
- Peso corporal
Não é necessário ajuste de dose com base no peso corporal do paciente (vide **Farmacocinética**).
- Diferenças étnicas
Não é necessário ajuste de dose com base em diferenças étnicas (v vide **Farmacocinética**).
Dosagem e método de administração no tratamento de TEV e prevenção de TEV recorrente crianças e adolescentes com menos de 18 anos com peso igual ou superior a 30 kg após o início do tratamento padrão de anticoagulação.

- Método de administração: uso oral. Rivaroxabana) está disponível para uso pediátrico como comprimido.
Comprimidos: o paciente deve ser orientado a engolir o comprimido com líquido.

- Dose usual recomendada:

- Crianças e adolescentes com menos de 18 anos:o tratamento com rivaroxabana para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade deve ser iniciado seguido de pelo menos 5 dias de tratamento inicial de anticoagulação com heparinas parenterais (vide **Farmacodinâmica**). Rivaroxabana é administrado com base no peso corporal utilizando a formulação mais adequada (ver Tabela 11).

- Peso corporal de 30 a 50 kg: uma dose diária de 15 mg de rivaroxabana é recomendada. Esta é a dose diária máxima.
- Peso corporal igual ou superior a 50 kg: uma dose diária de 20 mg de rivaroxabana é recomendada. Esta é a dose diária máxima.

Tabela 11: Cronograma de dose de rivaroxabana ajustado pelo peso corporal para crianças e adolescentes com menos de 18 anos em mg de comprimidos

Forma farmacêutica	**Peso corporal (kg)**		**Regime [mg]**			**Dose diária total [mg]**
Comprimidos	30	<50	15 mg			15 mg
	≥ 50		20 mg			20 mg

O peso das crianças deve ser monitorado e a dosagem revisada regularmente. Isso é para garantir que uma dose terapêutica seja mantida.

- Duração do tratamento: a terapia com rivaroxabana deve ser continuada por pelo menos 3 meses em crianças e adolescentes. O tratamento pode ser estendido por até 12 meses, quando clinicamente necessário. O risco-benefício da terapia continuada após 3 meses deve ser avaliado individualmente, levando em consideração o risco de trombose recorrente versus o risco potencial de sangramento.

- Método e frequência de administração: rivaroxabana 15 mg ou 20 mg comprimidos devem ser tomados com alimentos (vide **Farmacocinética**). Deve ser tomado com intervalo de aproximadamente 24 horas. Cada dose de rivaroxabana deve ser imediatamente seguida pela ingestão de uma porção típica de líquido. Esta porção típica pode incluir o volume de líquido usado na alimentação. Caso o paciente cuspa a dose imediatamente ou vomite 30 minutos após receber a dose, uma nova dose deve ser administrada. No entanto, se o paciente vomitar mais de 30 minutos após a dose, a dose não deve ser administrada novamente e a próxima dose deve ser tomada conforme programado. O comprimido não deve ser dividido na tentativa de fornecer uma fração da dose do comprimido. Para crianças que não conseguem engolir comprimidos inteiros, quando forem prescritas doses de rivaroxabana 15 mg ou 20 mg, elas podem ser fornecidas triturando o comprimido de 15 mg ou 20 mg e misturando-o com água ou alimentos pastosos, como purê de frutas, imediatamente antes da utilização, e administrado por via oral (vide **Farmacocinética**). Rivaroxabana comprimido triturado pode ser administrado por sonda nasogástrica ou gástrica. O comprimido triturado deve ser administrado em uma pequena quantidade de água através de uma sonda nasogástrica ou gástrica. Deve-se confirmar o posicionamento da sonda gástrica antes de administrar rivaroxabana. Evite a administração de rivaroxabana distal ao estômago. Após a administração, a sonda de alimentação deve ser lavada com água. Isso deve ser imediatamente seguido por alimentação nasogástrica ou gástrica (vide **Farmacocinética**).

- Doses esquecidas: uma dose esquecida deve ser tomada o mais rápido possível após ser percebido, mas apenas no mesmo dia. Se isso não for possível, o paciente deve pular a dose e continuar com a próxima dose conforme prescrito. O paciente não deve tomar duas doses para compensar uma dose esquecida. No dia seguinte, a criança deve continuar com o regime regular uma vez ao dia.

Informações adicionais para populações especiais

- Pacientes com insuficiência hepática: não há dados clínicos disponíveis em crianças com insuficiência hepática. Este medicamento é contraindicado em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia e risco de sangramento clinicamente relevante (vide **CONTRAINDICAÇÕES**). Não é necessário ajuste de dose em pacientes com outras doenças hepáticas (vide **Farmacocinética**). Dados clínicos limitados em pacientes com comprometimento hepático moderado (Child Pugh B) indicam um aumento significativo da atividade farmacológica (vide **Farmacocinética**). Não existem dados clínicos disponíveis em pacientes com comprometimento hepático grave (Child Pugh C) (vide **CONTRAINDICAÇÕES e Farmacocinética**).

- Pacientes com insuficiência renal: não é necessário ajuste de dose para crianças e adolescentes com insuficiência renal leve (taxa de filtração glomerular: 50-<80 mL/min /1,73 m^2), com base em dados em adultos e dados limitados em pacientes pediátricos (vide **Farmacocinética**). Rivaroxabana não é recomendado para crianças e adolescentes com insuficiência renal moderada ou grave (taxa de filtração glomerular: <50 mL/min /1,73 m^2), uma vez que não há dados clínicos disponíveis (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

- Convertendo de anticoagulantes parenterais para rivaroxabana

Para pacientes recebendo atualmente 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.

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

O tratamento com AVK deve ser interrompido e iniciado com rivaroxabana assim que os valores de RNI forem ≤ 2,5. Em pacientes convertidos de AVKs para rivaroxabana, os valores de RNI serão falsamente elevados após a 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 (vide **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. Crianças convertidas de rivaroxabana para AVK precisam continuar com a rivaroxabana por 48 horas após a primeira dose de AVK. Após 2 dias de coadministração uma medida de RNI deve ser obtida antes da próxima dose programada de rivaroxabana. É aconselhável continuar a coadministração de rivaroxabana com AVK até que o valor de RNI seja ≥ 2,0. Uma vez que rivaroxabana é descontinuado, o teste de RNI pode ser feito de forma confiável 24 horas após a última dose (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

- Gênero

Não é necessário ajuste de dose com base no gênero do paciente (vide **Farmacocinética**).

- Peso corporal

A dose é determinada com base no peso corporal (vide **Farmacocinética**).

- Diferenças étnicas

Não é necessário ajuste de dose com base em diferenças étnicas (vide **Farmacocinética**).

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 miocardio e morte cardiovascular, e prevenção de isquemia aguda dos membros e mortalidade em pacientes 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 100mg	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 transcateter (TAVR) para otimizar os resultados clínicos (GALILEO)	801	10 mg uma vez ao dia + baixa dose de AAS / após 90 dias 10 mg apenas	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 transcateter (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 (EINSTEN 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, este medicamento 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 (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). O sangramento menstrual pode ser intensificado e/ou prolongado. 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 (vide **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 (≥ 1/10)

Comum (≥ 1/100 a < 1/10)

Incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100)

Rara (≥ 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	Rara
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 musculo-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 sanguínea, aumento da ureia sanguínea)[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 (≥ 1/1.000 a < 1/100)).

Distúrbios hepatobiliares: colestase, hepatite (incluindo lesão hepatocelular) (nos dados agrupados dos estudos Fase III, estes eventos foram raros (≥ 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 (≥ 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 agrupados de fase III, a frequência não pode ser estimada).

Informações adicionais para populações especiais

- Pacientes pediátricos: a avaliação da segurança em crianças e adolescentes é baseada nos dados de segurança de dois estudos clínicos fase II e um fase III abertos com controle ativo em pacientes pediátricos com idade entre o nascimento e menos de 18 anos. Os resultados de segurança foram geralmente semelhantes entre a rivaroxabana e o comparador nos vários grupos de idade pediátrica. No geral, o perfil de segurança em 412 crianças e adolescentes tratados com rivaroxabana foi semelhante ao observado na população adulta e consistente em todos os subgrupos de idade, embora a avaliação seja limitada pelo pequeno número de pacientes. Em pacientes pediátricos, cefaleia (muito comum, 16,7%), febre (muito comum, 11,7%), epistaxe (muito comum, 11,2%), vômitos (muito comum, 10,7%), taquicardia (comum, 1,5%), aumento de bilirrubina (comum, 1,5%) e bilirrubina conjugada aumentada (incomum, 0,7%) foram relatados com mais frequência em comparação com adultos. Consistente com a população adulta, menorragia foi observada em 6,6% (comum) das adolescentes do sexo feminino após a menarca. A trombocitopenia, assim como observada na experiência pós-comercialização na população adulta, foi comum (4,6%) em estudos clínicos pediátricos. As reações adversas medicamentosas em pacientes pediátricos foram principalmente de gravidade leve a moderada.

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

Em adultos, 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 (vide **Conduta no sangramento**). Devido à absorção limitada, é esperado um efeito máximo sem aumento na exposição plasmática média em doses supraterapêuticas de 50 mg ou mais. Não está disponível um antídoto específico para antagonizar os efeitos farmacodinâmicos da rivaroxabana. Os dados sobre superdose em crianças são limitados Não há dados disponíveis sobre doses supraterapêuticas em crianças. 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 (vide **Farmacodinâmica**). 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 adultos 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.

III- DIZERES LEGAIS
MS - 1.2568.0336

Registrado e fabricado por:
PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA
Rua Mitsugoro Tanaka, 145
Centro Industrial Nilton Arruda - Toledo – PR
CNPJ 73.856.593/0001-66
Indústria Brasileira

SAC - Serviço de Atendimento ao Consumidor
0800-709-9333
cac@pratidonaduzzi.com.br
www.pratidonaduzzi.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 23/11/2023.

RECICLÁVEL

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
-	-	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	-	-	-	VP VPS	**15 mg e 20 mg:** Embalagem com 10, 14, 28, 30 ou 60 comprimidos