

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivaroxabano Accord 2,5 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 2,5 mg de rivaroxabano.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 27,90 mg de lactose (na forma de mono-hidrato), ver secção 4.4.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Comprimidos revestidos por película, biconvexos, redondos, com aproximadamente 6,00 mm de diâmetro, de cor amarelo claro, com a gravação “IL4” numa das faces e lisos na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Rivaroxabano Accord, coadministrado com ácido acetilsalicílico (AAS) isoladamente ou com AAS mais clopidogrel, ticlopidina, é indicado para a prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos após uma síndrome coronária aguda (SCA) com biomarcadores cardíacos elevados (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

Rivaroxabano Accord, coadministrado com ácido acetilsalicílico (AAS), é indicado para a prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos com doença arterial coronária (DAC) ou doença arterial periférica (DAP) sintomática com alto risco de acontecimentos isquémicos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é de 2,5 mg duas vezes ao dia.

• SCA

Os doentes a tomar Rivaroxabano Accord 2,5 mg duas vezes por dia também devem tomar uma dose diária de 75 - 100 mg de AAS ou uma dose diária de 75 - 100 mg de AAS em adição a uma dose diária de 75 mg de clopidogrel ou uma dose diária padrão de ticlopidina.

O tratamento deve ser regularmente avaliado em cada doente, pesando o risco para acontecimentos isquémicos face aos riscos de hemorragia. A extensão do tratamento para além dos 12 meses deve ser feita individualmente em cada doente, uma vez que a experiência até aos 24 meses é limitada (ver secção 5.1).

O tratamento com rivaroxabano deve ser iniciado logo que possível após a estabilização do acontecimento da SCA (incluindo procedimentos de revascularização); nas primeiras 24 horas após a admissão hospitalar e no momento em que a terapêutica anticoagulante parentérica será normalmente interrompida.

- DAC/DAP

Os doentes a tomar Rivaroxabano Accord 2,5 mg duas vezes por dia também devem tomar uma dose diária de 75 - 100 mg de AAS.

O tratamento após um procedimento de revascularização bem sucedido do membro inferior (cirúrgico ou endovascular, incluindo procedimentos híbridos) devido a DAP sintomática, não deve ser iniciado até se atingir a hemóstase nos doentes (ver secção 5.1).

A duração do tratamento deve ser determinada para cada doente individual com base em avaliações regulares e deve ter em consideração o risco de acontecimentos trombóticos face aos riscos de hemorragia.

- SCA, DAC/DAP

Coadministração com terapêutica antiplaquetária

Em doentes com um acontecimento trombótico agudo ou procedimento vascular e, com necessidade de terapêutica antiplaquetária dupla, a continuação de Rivaroxabano Accord 2,5 mg duas vezes por dia deverá ser avaliada em função do tipo de acontecimento ou de procedimento e do regime antiplaquetário.

A segurança e eficácia de 2,5 mg de rivaroxabano duas vezes por dia, em associação com terapêutica antiplaquetária dupla foram estudadas em doentes

- com SCA recente em associação com AAS mais clopidogrel/ticlopidina (ver secção 4.1), e
- após um procedimento de revascularização recente do membro inferior devido a DAP sintomática em associação com AAS e, se aplicável, com a utilização de curta duração de clopidogrel (ver secções 4.4. e 5.1)

Dose esquecida

No caso de esquecimento de uma dose, o doente deve continuar com a dose normal, conforme recomendado no momento da toma seguinte. Não deve ser tomada uma dose a dobrar para compensar uma dose esquecida.

Passagem de antagonistas da Vitamina K (AVK) para rivaroxabano

Durante a passagem de doentes de AVK para rivaroxabano, os valores do *International Normalised Ratio* (INR) poderão estar falsamente elevados após a toma de rivaroxabano. O INR não é uma medida válida para determinar a atividade anticoagulante de rivaroxabano e, portanto, não deve ser utilizado (ver secção 4.5).

Passagem de rivaroxabano para os antagonistas da Vitamina K (AVK)

Existe um potencial de anticoagulação inadequado durante a transição de rivaroxabano para os AVK. Deve ser assegurada uma anticoagulação contínua adequada durante a transição para um anticoagulante alternativo. Deve salientar-se que o rivaroxabano pode contribuir para um INR elevado. Em doentes que passam de rivaroxabano para um AVK, o AVK deve ser administrado simultaneamente até o INR ser $\geq 2,0$.

Durante os dois primeiros dias do período de passagem, deve utilizar-se a dose inicial padrão do AVK, seguida de uma dose do AVK, com base nas determinações do INR. Enquanto os doentes estiverem a tomar simultaneamente o rivaroxabano e o AVK, o INR não deve ser determinado antes das 24 horas após a dose precedente de rivaroxabano e antes da dose seguinte. Assim que Rivaroxabano Accord for interrompido, a determinação do INR pode ser efetuada com fiabilidade pelo menos 24 horas após a última dose (ver secções 4.5 e 5.2).

Passagem de anticoagulantes parentéricos para rivaroxabano

Em doentes atualmente a serem tratados com um anticoagulante parentérico, interromper o anticoagulante parentérico e iniciar o rivaroxabano 0 a 2 horas antes da hora prevista para a administração seguinte do medicamento parentérico (ex.: heparinas de baixo peso molecular) ou na

altura da interrupção de um medicamento parentérico em administração contínua (ex.: heparina não fracionada intravenosa).

Passagem de rivaroxabano para anticoagulantes parentéricos

Administrar a primeira dose do anticoagulante parentérico na altura em que deve ser tomada a dose seguinte de rivaroxabano.

Populações especiais

Compromisso renal

Dados clínicos limitados em doentes com compromisso renal grave (taxa de depuração da creatinina 15 - 29 ml/min) indicam que as concentrações plasmáticas de rivaroxabano estão significativamente aumentadas. Assim, Rivaroxabano Accord deve ser utilizado com precaução nestes doentes. Não é recomendada a utilização em doentes com taxa de depuração da creatinina < 15 ml/min (ver secções 4.4 e 5.2).

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro (taxa de depuração da creatinina 50 - 80 ml/min) ou compromisso renal moderado (taxa de depuração da creatinina 30 - 49 ml/min) (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Rivaroxabano Accord é contraindicado em doentes com doença hepática associada a coagulopatia e risco de hemorragia clinicamente relevante, incluindo doentes com cirrose com Child Pugh B e C (ver secções 4.3 e 5.2).

População idosa

Não é necessário ajuste posológico (ver secções 4.4 e 5.2)

O risco de hemorragia aumenta com o aumento da idade (ver secção 4.4).

Peso corporal

Não é necessário ajuste posológico (ver secções 4.4 e 5.2)

Sexo

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2)

População pediátrica

A segurança e eficácia de rivaroxabano em crianças com 0 a 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Assim, Rivaroxabano Accord não é recomendado para utilização em crianças com idade inferior a 18 anos.

Modo de administração

Rivaroxabano Accord é para utilização por via oral.

Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos (ver secções 4.5 e 5.2).

Trituração dos comprimidos

Em doentes incapazes de engolir comprimidos inteiros, o comprimido de Rivaroxabano Accord pode ser esmagado e misturado com água ou puré de maçã imediatamente antes da utilização e administrado por via oral.

O comprimido esmagado pode também ser administrado através de sondas gástricas (ver secções 5.2 e 6.6).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hemorragia ativa clinicamente significativa.

Lesões ou condições, se consideradas como apresentando um risco significativo de grande hemorragia. Estas podem incluir úlceras gastrointestinais atuais ou recentes, presença de neoplasias malignas com elevado risco de hemorragia, lesão recente no cérebro ou na espinal medula, cirurgia cerebral, espinal ou oftálmica recente, hemorragia intracraniana recente, suspeita ou conhecimento de varizes esofágicas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou grandes anomalias vasculares intraespiniais ou intracerebrais.

O tratamento concomitante com quaisquer outros anticoagulantes, ex.: heparina não fracionada (HNF), heparinas de baixo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados da heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orais (varfarina, dabigatranato etexilato, apixabano, etc.), exceto nas circunstâncias específicas de mudança de terapêutica anticoagulante (ver secção 4.2) ou quando são administradas doses de HNF necessárias para manter aberto um acesso venoso central ou um cateter arterial (ver secção 4.5).

O tratamento concomitante da SCA com terapêutica antiplaquetária em doentes com acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório (AIT) anterior (ver secção 4.4).

Tratamento concomitante da DAC/DAP com AAS em doentes com acidente vascular hemorrágico ou lacunar prévio, ou com qualquer acidente vascular no período de um mês (ver secção 4.4).

Doença hepática associada a coagulopatia e risco de hemorragia clinicamente relevante, incluindo doentes com cirrose com Child Pugh B e C (ver secção 5.2).

Gravidez e amamentação (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Em doentes com SCA, a eficácia e segurança de 2,5 mg de rivaroxabano duas vezes por dia foram investigadas em combinação com as substâncias antiplaquetárias AAS isoladamente ou AAS mais clopidogrel/ticlopidina.

Em doentes com DAC /DAP com alto risco de acontecimentos isquémicos, a segurança e eficácia de 2,5 mg de rivaroxabano duas vezes por dia foram apenas investigadas em associação com AAS. Investigou-se a eficácia e a segurança de rivaroxabano 2,5 mg duas vezes por dia em associação com a substância antiplaquetária AAS isolada ou AAS mais clopidogrel de curta duração em doentes após um procedimento de revascularização recente do membro inferior devido a DAP sintomática. Se necessário, a terapêutica antiplaquetária dupla com clopidogrel deve ser de curta duração; deve evitar-se a terapêutica antiplaquetária dupla de longo duração (ver secção 5.1).

O tratamento em associação com outras substâncias antiplaquetárias, p. ex., prasugrel ou ticagrelor, não foi estudado e não é recomendado.

Recomenda-se vigilância clínica, de acordo com as práticas de anticoagulação, durante todo o período de tratamento.

Risco hemorrágico

Tal como com outros anticoagulantes, os doentes que tomam Rivaroxabano Accord devem ser cuidadosamente observados quanto a sinais de hemorragia. Recomenda-se precaução ao ser utilizado em situações com risco aumentado de hemorragia. A administração de Rivaroxabano Accord deve ser interrompida se ocorrer hemorragia grave (ver secção 4.9).

Em estudos clínicos, foram observadas com maior frequência hemorragias das mucosas (ex.: epistaxe, gengival, gastrointestinal, genitourinária incluindo hemorragia vaginal anormal ou menstrual aumentada) e anemia durante o tratamento prolongado com rivaroxabano, adicionalmente à terapêutica antiplaquetária única ou dupla. Assim, para além de uma vigilância clínica adequada, testes laboratoriais de hemoglobina/hematócrito podem ser uma mais-valia para detetar hemorragias ocultas e quantificar a relevância clínica de uma hemorragia óbvia, quando considerado necessário.

Vários subgrupos de doentes, como abaixo detalhado, apresentam um risco aumentado de hemorragia. Assim, a utilização de rivaroxabano em combinação com a terapêutica antiplaquetária dupla em doentes com risco aumentado conhecido de hemorragia deve ser ponderada contra o benefício em termos de prevenção de acontecimentos aterotrombóticos. Além disso, estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas de complicações hemorrágicas e anemia após o início do tratamento (ver secção 4.8).

Qualquer diminuição inexplicável da hemoglobina ou da pressão sanguínea deve conduzir a uma pesquisa de um local hemorrágico.

Embora o tratamento com rivaroxabano não necessite de monitorização de rotina da exposição, a medição dos níveis de rivaroxabano pelo teste quantitativo calibrado antifator Xa pode ser útil em situações excecionais em que o conhecimento da exposição ao rivaroxabano pode ajudar a fundamentar decisões clínicas, ex.: sobredosagem e cirurgia de emergência (ver secções 5.1 e 5.2).

Compromisso renal

Em doentes com compromisso renal grave (taxa de depuração da creatinina < 30 ml/min) os níveis plasmáticos de rivaroxabano podem aumentar significativamente (em média 1,6 vezes), o que pode originar um aumento do risco de hemorragia.

Rivaroxabano Accord deve ser utilizado com precaução em doentes com uma taxa de depuração de creatinina de 15 - 29 ml/min. A utilização não é recomendada em doentes com taxa de depuração de creatinina < 15 ml/min (ver secções 4.2 e 5.2).

O rivaroxabano deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal moderado (taxa de depuração da creatinina 30 - 49 ml/min) tratados concomitantemente com outros medicamentos que aumentam as concentrações plasmáticas do rivaroxabano (ver secção 4.5).

Interação com outros medicamentos

A utilização de Rivaroxabano Accord não é recomendada em doentes a receber tratamento sistémico concomitante com antimicóticos azólicos (tais como cetoconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol) ou inibidores da protease do VIH (ex.: ritonavir). Estas substâncias ativas são potentes inibidores do CYP3A4 e da glicoproteína P (gp-P) e por este motivo podem aumentar as concentrações plasmáticas de rivaroxabano até um grau clinicamente relevante (em média 2,6 vezes) que pode originar um risco aumentado de hemorragia (ver secção 4.5).

Deve ter-se precaução se os doentes são concomitantemente tratados com medicamentos que afetem a hemostase tais como medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), ácido acetilsalicílico (AAS) e inibidores da agregação plaquetária ou inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e inibidores da recaptção da serotonina e norepinefrina (IRSN). Deve ser considerado um tratamento profilático adequado para doentes com risco de doença ulcerosa gastrointestinal (ver secções 4.5 e 5.1).

Os doentes tratados com rivaroxabano e com substâncias antiplaquetárias só devem receber tratamento concomitante com AINEs se o benefício superar o risco de hemorragia.

Outros fatores de risco hemorrágico

Tal como outros agentes antitrombóticos, rivaroxabano não é recomendado em doentes com risco aumentado de hemorragia, tais como:

- doenças hemorrágicas congénitas ou adquiridas
- hipertensão arterial grave não controlada
- outras doenças gastrointestinais sem ulceração ativa que podem potenciar o aparecimento de complicações hemorrágicas (ex.: doença inflamatória do intestino, esofagite, gastrite e doença de refluxo gastroesofágico)
- retinopatia vascular
- bronquiectasias ou antecedentes de hemorragia pulmonar

Deve ser utilizado com precaução em doentes com SCA e DAC/DAP:

- ≥ 75 anos de idade se coadministrado com AAS isoladamente ou com AAS mais clopidogrel ou ticlopidina. A relação benefício-risco do tratamento deverá ser avaliada individualmente de forma regular.
- com peso corporal mais baixo (< 60 kg) se coadministrado com AAS isoladamente ou com AAS mais clopidogrel ou ticlopidina.
- Doentes com DAC e com insuficiência cardíaca sintomática grave. Dados do estudo indicam que estes doentes podem beneficiar menos do tratamento com rivaroxabano (ver secção 5.1).

Doentes com cancro

Doentes com doença maligna podem, simultaneamente, apresentar maior risco de hemorragia e trombose. O benefício individual do tratamento antitrombótico deve ser ponderado em relação ao risco de hemorragia em doentes com cancro ativo dependendo da localização do tumor, terapêutica antineoplásica e estadio da doença. Os tumores localizados no trato gastrointestinal ou geniturinário têm sido associados a um risco aumentado de hemorragia durante a terapêutica com rivaroxabano. A utilização de rivaroxabano está contraindicada em doentes com neoplasias malignas com elevado risco de hemorragia (ver secção 4.3).

Doentes com válvulas protésicas

O rivaroxabano não deve ser utilizado como trombopprofilaxia em doentes submetidos recentemente a uma substituição percutânea da válvula aórtica (TAVR). A segurança e a eficácia de rivaroxabano não foram estudadas em doentes com válvulas cardíacas protésicas; consequentemente, não existem dados que confirmem que o rivaroxabano assegura a anticoagulação adequada nesta população de doentes. O tratamento com Rivaroxabano Accord não é recomendado nestes doentes.

Doentes com antecedentes de acidente vascular cerebral e/ou AIT

Doentes com SCA

Rivaroxabano 2,5 mg é contraindicado para o tratamento de SCA em doentes com antecedentes de acidente vascular cerebral ou AIT (ver secção 4.3). Foram estudados poucos doentes com SCA com um antecedente de acidente vascular cerebral ou AIT, mas os dados de eficácia limitados disponíveis indicam que estes doentes não beneficiam do tratamento.

Doentes com DAC/DAP

Os doentes com DAC/DAP com acidente vascular hemorrágico ou lacunar prévio, ou com um acidente vascular isquémico, não lacunar, no mês precedente não foram estudados (ver secção 4.3). Não se estudaram doentes após procedimentos de revascularização recentes do membro inferior devido a DAP sintomática com AVC ou AIT anterior. O tratamento com rivaroxabano 2,5 mg deve ser evitado nestes doentes que estejam a receber terapêutica antiplaquetária dupla.

Doentes com síndrome antifosfolipídica

Os anticoagulantes orais de ação direta (ACOaD) incluindo o rivaroxabano não são recomendados em doentes com antecedentes de trombose diagnosticados com síndrome antifosfolipídica. Em especial, no caso de doentes triplo-positivos (para a presença dos anticorpos anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti-beta2 glicoproteína I), o tratamento com ACOaD pode estar associado a um aumento das taxas de acontecimentos trombóticos recorrentes em comparação com a terapêutica com antagonistas da vitamina K

Punção ou anestesia espinal/epidural

Quando é empregue anestesia neuraxial (anestesia epidural/espinal) ou punção epidural/espinal, os doentes tratados com agentes antitrombóticos para a prevenção de complicações tromboembólicas apresentam risco de desenvolverem um hematoma espinal ou epidural, o que pode resultar em paralisia prolongada ou permanente. O risco destes acontecimentos poderá ser aumentado pela

utilização pós-operatória de cateteres epidurais internos ou pela utilização concomitante de medicamentos que afetam a hemostase. O risco pode também ser aumentado pela punção espinal ou epidural repetida ou traumática. Os doentes devem ser frequentemente monitorizados relativamente a sinais e sintomas de alteração neurológica (ex.: dormência ou fraqueza das pernas, disfunção da bexiga ou intestino). Se for observada alteração neurológica, são necessários o diagnóstico e o tratamento urgentes. Antes da intervenção neuraxial, o médico deve considerar o potencial benefício versus o risco em doentes tratados com anticoagulantes ou em doentes que irão ser tratados com anticoagulantes para a tromboprolifaxia. Nestas situações, não existe experiência clínica com a utilização de 2,5 mg de rivaroxabano e de substâncias antiplaquetárias. Os inibidores da agregação plaquetária devem ser descontinuados conforme sugerido pela informação de prescrição do fabricante. Para reduzir o risco potencial de hemorragia associado com a utilização concomitante de rivaroxabano e anestesia neuraxial (epidural/espinal) ou punção epidural, considerar o perfil farmacocinético do rivaroxabano. A colocação ou remoção de um cateter epidural ou punção lombar é melhor realizada quando se estima que o efeito anticoagulante do rivaroxabano é baixo (ver secção 5.2). Contudo, o momento exato para atingir um efeito anticoagulante suficientemente baixo em cada doente, não é conhecido.

Recomendações posológicas antes e depois de procedimentos invasivos e intervenções cirúrgicas

No caso de ser necessário um procedimento invasivo ou uma intervenção cirúrgica, Rivaroxabano Accord 2,5 mg deve ser interrompido pelo menos 12 horas antes da intervenção, se possível, e de acordo com o critério clínico do médico. Se um doente estiver para ser submetido a cirurgia eletiva e não se desejar um efeito antiplaquetário, os inibidores da agregação plaquetária devem ser descontinuados conforme indicado na informação de prescrição do fabricante. Se o procedimento não puder ser adiado, o risco acrescido de hemorragia deve ser avaliado em relação à urgência da intervenção.

Rivaroxabano Accord deve ser reiniciado logo que for possível após o procedimento invasivo ou a intervenção cirúrgica, desde que a situação clínica o permita e a hemostase adequada tenha sido estabelecida conforme determinado pelo médico assistente (ver secção 5.2).

População idosa

A idade avançada pode aumentar o risco de hemorragia (ver secções 5.1 e 5.2).

Reações dermatológicas

Foram notificadas reações cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica e síndrome de DRESS, durante a vigilância pós-comercialização, associadas à utilização de rivaroxabano (ver secção 4.8). Os doentes parecem estar em maior risco para estas reações no início da terapêutica: o início da reação ocorre na maioria dos casos nas primeiras semanas de tratamento. O rivaroxabano deve ser interrompido na primeira manifestação de uma erupção cutânea grave (ex.: disseminação intensa e/ou formação de bolhas) ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade em associação com lesões da mucosa.

Informação sobre excipientes

Rivaroxabano Accord contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Inibidores do CYP3A4 e da gp-P

A coadministração de rivaroxabano com cetoconazol (400 mg uma vez ao dia) ou ritonavir

(600 mg duas vezes ao dia) originou um aumento de 2,6 vezes / 2,5 vezes da média da AUC do rivaroxabano e um aumento de 1,7 vezes / 1,6 vezes da média da C_{max} do rivaroxabano, com aumentos significativos nos efeitos farmacodinâmicos o que pode originar um risco aumentado de hemorragia. Deste modo, a utilização de rivaroxabano não é recomendada em doentes submetidos a tratamento sistémico concomitante com antimicóticos azólicos tais como cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol ou inibidores da protease do VIH. Estas substâncias ativas são potentes inibidores do CYP3A4 e da gp-P (ver secção 4.4).

Prevê-se que substâncias ativas que inibam fortemente apenas uma das vias de eliminação de rivaroxabano, quer o CYP3A4 quer a gp-P, aumentem em menor grau as concentrações plasmáticas de rivaroxabano. A claritromicina (500 mg duas vezes ao dia), por exemplo, considerada como um potente inibidor do CYP3A4 e um inibidor moderado da gp-P, originou um aumento de 1,5 vezes da média da AUC do rivaroxabano e um aumento de 1,4 vezes na C_{max} . Provavelmente, a interação com a claritromicina não é clinicamente relevante na maioria dos doentes, mas pode ser potencialmente significativa em doentes de alto risco (para doentes com compromisso renal: ver secção 4.4).

A eritromicina (500 mg três vezes ao dia), que inibe moderadamente o CYP3A4 e a gp-P, originou um aumento de 1,3 vezes da média da AUC e da C_{max} do rivaroxabano. Provavelmente, a interação com a eritromicina não é clinicamente relevante na maioria dos doentes, mas pode ser potencialmente significativa em doentes de alto risco.

A eritromicina (500 mg três vezes ao dia) originou um aumento de 1,8 vezes da média da AUC do rivaroxabano e de 1,6 vezes da C_{max} em indivíduos com compromisso renal ligeiro quando comparados com indivíduos com função renal normal. Em indivíduos com compromisso renal moderado, a eritromicina originou um aumento de 2,0 vezes da média da AUC do rivaroxabano e de 1,6 vezes na C_{max} quando comparados com indivíduos com função renal normal. O efeito da eritromicina é aditivo ao do compromisso renal (ver secção 4.4).

O fluconazol (400 mg uma vez por dia) considerado como um inibidor moderado da CYP3A4, originou um aumento de 1,4 vezes da AUC média do rivaroxabano e um aumento de 1,3 vezes da C_{max} média. Provavelmente, a interação com o fluconazol não é clinicamente relevante na maioria dos doentes, mas pode ser potencialmente significativa em doentes de alto risco (para doentes com compromisso renal: ver secção 4.4).

Face aos dados clínicos disponíveis com dronedarona serem limitados, a coadministração com rivaroxabano deve ser evitada.

Anticoagulantes

Após a administração combinada de enoxaparina (dose única de 40 mg) com rivaroxabano (dose única de 10 mg), foi observado um efeito aditivo sobre a atividade do antifator Xa, sem quaisquer efeitos adicionais sobre os testes de coagulação (TP, aPTT). A enoxaparina não afetou as propriedades farmacocinéticas do rivaroxabano.

Devido ao risco aumentado de hemorragia, deve ter-se precaução se os doentes são tratados concomitantemente com quaisquer outros anticoagulantes (ver secções 4.3 e 4.4).

AINEs/inibidores da agregação plaquetária

Não foi observado nenhum prolongamento, clinicamente relevante, do tempo de hemorragia, após a administração concomitante de rivaroxabano (15 mg) e de 500 mg de naproxeno. Contudo, poderão existir indivíduos com uma resposta farmacodinâmica mais pronunciada.

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

O clopidogrel (dose de carga de 300 mg, seguida da dose de manutenção de 75 mg) não mostrou nenhuma interação farmacocinética com o rivaroxabano (15 mg), contudo, foi observado um aumento relevante no tempo de hemorragia num subgrupo de doentes não correlacionado com a agregação plaquetária, nem com os níveis de P-selectina ou dos recetores GPIIb/IIIa.

Deve ter-se precaução nos doentes tratados concomitantemente com AINEs (incluindo ácido acetilsalicílico) e inibidores da agregação plaquetária, porque estes medicamentos aumentam, normalmente, o risco de hemorragia (ver secção 4.4).

ISRS/IRSN

Assim como com outros anticoagulantes, poderá existir a possibilidade dos doentes apresentarem um maior risco de hemorragia em caso de utilização concomitante com ISRS ou IRSN, devido ao seu efeito relatado sobre as plaquetas. Quando utilizados concomitantemente no programa clínico do rivaroxabano, observaram-se taxas numericamente superiores de hemorragias principais ou não principais, clinicamente relevantes, em todos os grupos de tratamento.

Varfarina

A passagem de doentes da varfarina, um antagonista da vitamina K (INR 2,0 a 3,0) para rivaroxabano (20 mg) ou de rivaroxabano (20 mg) para varfarina (INR 2,0 a 3,0) aumentou o tempo de protrombina/INR (Neoplastin) de forma mais do que aditiva (podem observar-se valores individuais do INR até 12), enquanto que os efeitos sobre o aPTT, a inibição da atividade do fator Xa e o potencial da trombina endógena foram aditivos.

Se se desejar testar os efeitos farmacodinâmicos do rivaroxabano durante o período de passagem, podem utilizar-se a atividade antifator Xa, PiCT e Heptest dado que estes testes não foram afetados pela varfarina. No quarto dia após a última dose de varfarina, todos os testes (incluindo TP, aPTT, inibição da atividade do fator Xa e PTE) refletiram apenas o efeito do rivaroxabano.

Se se desejar testar os efeitos farmacodinâmicos da varfarina durante o período de passagem, pode utilizar-se a determinação do INR na C_{min} do rivaroxabano (24 horas após a toma anterior de rivaroxabano) dado que este teste é minimamente afetado pelo rivaroxabano neste ponto.

Não se observaram interações farmacocinéticas entre a varfarina e o rivaroxabano.

Indutores do CYP3A4

A coadministração de rivaroxabano com rifampicina, um potente indutor do CYP3A4, originou uma diminuição aproximada de 50% da média da AUC do rivaroxabano, com diminuições paralelas nos seus efeitos farmacodinâmicos. O uso concomitante de rivaroxabano com outros indutores potentes do CYP3A4 (ex.: fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou hipericão (*Hypericum perforatum*)) pode originar também a redução das concentrações plasmáticas do rivaroxabano. Por este motivo, a administração concomitante de indutores potentes do CYP3A4 deve ser evitada a menos que o doente seja observado atentamente quanto a sinais e sintomas de trombose.

Outros tratamentos concomitantes

Não foram observadas interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas clinicamente relevantes quando o rivaroxabano foi coadministrado com midazolam (substrato do CYP3A4), digoxina (substrato da gp-P), atorvastatina (substrato do CYP3A4 e da gp-P) ou omeprazol (inibidor da bomba de protões). O rivaroxabano não inibe nem induz nenhuma isoforma importante do CYP, como o CYP3A4.

Não foi observada interação clinicamente relevante com alimentos (ver secção 4.2).

Parâmetros laboratoriais

Os parâmetros de coagulação (ex.: TP, aPTT, HepTest) são afetados conforme esperado pelo modo de ação do rivaroxabano (ver secção 5.1).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A segurança e eficácia de rivaroxabano não foram estabelecidas em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Devido à potencial toxicidade reprodutiva, ao risco intrínseco de hemorragia e à evidência de que o rivaroxabano atravessa a placenta, o rivaroxabano é contra-indicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

As mulheres em idade fértil devem evitar engravidar durante o tratamento com rivaroxabano.

Amamentação

A segurança e eficácia de rivaroxabano não foram estabelecidas em mães que estão a amamentar. Os dados obtidos em animais indicam que rivaroxabano é excretado no leite. Deste modo, o rivaroxabano é contra-indicado durante a amamentação (ver secção 4.3). Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica.

Fertilidade

Não se realizaram estudos específicos com rivaroxabano para avaliar os efeitos sobre a fertilidade no ser humano. Não se observaram quaisquer efeitos num estudo de fertilidade masculina e feminina realizado em ratos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do rivaroxabano sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Foram notificadas reações adversas como síncope (frequência: pouco frequentes) e tonturas (frequência: frequentes) (ver secção 4.8). Os doentes com estas reações adversas não devem conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança do rivaroxabano foi avaliada em treze estudos de referência de fase III (ver Quadro 1).

Globalmente, foram expostos ao rivaroxabano 69.608 doentes adultos em dezanove estudos de fase III e 488 doentes pediátricos em dois estudos pediátricos de fase II e em dois estudos de fase III.

Quadro 1: Número de doentes estudados, dose diária total e duração máxima do tratamento em estudos de fase III em doentes adultos e pediátricos

Indicação	Número de doentes*	Dose diária total	Duração máxima do tratamento
Prevenção do tromboembolismo venoso (TEV) em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho	6.097	10 mg	39 dias
Prevenção do TEV em doentes não cirúrgicos	3.997	10 mg	39 dias
Tratamento da trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP) e prevenção da recorrência	6.790	Dias 1 - 21: 30 mg Dia 22 e seguintes: 20 mg Depois de pelo menos 6 meses: 10 mg ou 20 mg	21 meses

Indicação	Número de doentes*	Dose diária total	Duração máxima do tratamento
Tratamento do TEV e prevenção da recorrência de TEV em recém-nascidos de termo e em crianças com menos de 18 anos de idade após o início do tratamento anticoagulante padrão	329	Dose ajustada em função do peso corporal de modo a se atingir uma exposição semelhante à observada em adultos tratados para TVP com 20 mg de rivaroxabano uma vez por dia	12 meses
Prevenção do acidente vascular cerebral e do embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não-valvular	7.750	20 mg	41 meses
Prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes após uma SCA	10.225	5 mg ou 10 mg respetivamente, coadministrados com AAS ou AAS mais clopidogrel ou ticlopidina	31 meses
Prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes com DAC/DAP	18.244	5 mg coadministrados com AAS ou 10 mg isoladamente	47 meses
	3.256**	5 mg coadministrados com AAS	42 meses

*Doentes expostos a pelo menos uma dose de rivaroxabano

** Do estudo VOYAGER PAD

As reações adversas notificadas com maior frequência em doentes aos quais foi administrado rivaroxabano foram hemorragias (Quadro 2) (ver secção 4.4 e “Descrição das reações adversas selecionadas” abaixo). As hemorragias notificadas com maior frequência foram epistaxe (4,5%) e hemorragia do trato gastrointestinal (3,8%).

Quadro 2: Taxas de acontecimentos hemorrágicos* e anemia em doentes expostos ao rivaroxabano nos estudos de fase III em doentes adultos e pediátricos concluídos

Indicação	Qualquer hemorragia	Anemia
Prevenção do tromboembolismo venoso (TEV) em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho	6,8% dos doentes	5,9% dos doentes
Prevenção do tromboembolismo venoso em doentes com patologias médicas	12,6% dos doentes	2,1% dos doentes
Tratamento da TVP, EP e prevenção de recorrências	23% dos doentes	1,6% dos doentes
Tratamento do TEV e prevenção da recorrência de TEV em recém-nascidos de termo e em crianças com menos de 18 anos de idade após o	39,5% dos doente	4,6% dos doente

Indicação	Qualquer hemorragia	Anemia
início do tratamento anticoagulante padrão		
Prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes após um SCA	22 por 100 doentes-ano	1,4 por 100 doentes-ano
Prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes com DAC/DAP	6,7 por 100 doentes-ano	0,15 por 100 - doentes-ano**
	8,38 por 100 doentes-ano [#]	0,74 por 100 doentes-ano*** [#]

* Para todos os estudos com rivaroxabano foram recolhidos, notificados e adjudicados todos os acontecimentos hemorrágicos.

** No estudo COMPASS, existe uma incidência baixa de anemia dado ter sido utilizada uma abordagem seletiva para recolha de acontecimentos adversos

*** Aplicou-se uma abordagem seletiva para recolha de acontecimentos adversos

Do estudo VOYAGER PAD

Lista tabelada de reações adversas

As frequências de reações adversas notificadas com o rivaroxabano em doentes adultos e pediátricos estão resumidas abaixo no Quadro 3 por classe de sistemas de órgãos (classificação MedDRA) e por frequência.

As frequências são definidas como:

muito frequentes ($\geq 1/10$)

frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

muito raros ($< 1/10.000$)

desconhecido (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Quadro 3: Todas as reações adversas notificadas em doentes adultos em estudos clínicos de fase III ou por utilização pós-comercialização* e em dois estudos de fase II e dois estudos de fase III em doentes pediátricos

Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático				
Anemia (incl. parâmetros laboratoriais respetivos)	Trombocitose (incl. aumento da contagem de plaquetas) ^A , Trombocitopenia			
Doenças do sistema imunitário				
	Reação alérgica, dermatite alérgica, Angioedema e edema alérgico		Reações anafiláticas, incluindo choque anafilático	
Doenças do sistema nervoso				
Tonturas, cefaleias	Hemorragia cerebral e intracraniana, síncope			
Afeções oculares				

Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)				
Cardiopatias				
	Taquicardia			
Vasculopatias				
Hipotensão, hematoma				
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				
Epistaxe, hemoptise			Pneumonia eosinofílica	
Doenças gastrointestinais				
Hemorragia gengival, hemorragia do trato gastrointestinal (incl. hemorragia retal), dores gastrointestinais e abdominais, dispepsia, náuseas, obstipação ^A , diarreia, vômitos ^A	Xerostomia			
Afeções hepatobiliares				
Aumento das transaminases	Compromisso hepático, Aumento da bilirrubina, aumento da fosfatase alcalina sérica ^A , aumento da GGT ^A	Icterícia, Bilirrubina conjugada aumentada (com ou sem aumento concomitante da ALT), Colestase, Hepatite (incl. Lesão hepatocelular)		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
Prurido (incl. casos pouco frequentes de prurido generalizado), exantema cutâneo, equimose, hemorragia cutânea e subcutânea	Urticária		Síndrome de Stevens-Johnson/ Nécrose Epidérmica Tóxica, Síndrome de DRESS	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				
Dor nas extremidades ^A	Hemartrose	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundária a hemorragia
Doenças renais e urinárias				
Hemorragia do trato urogenital (incluindo				Insuficiência renal/insuficiência renal aguda secundária a

Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
hematúria e menorragia ^B , compromisso renal (incl. aumento da creatinina no sangue, aumento de ureia no sangue)				hemorragia suficiente para causar hipoperfusão, Nefropatia relacionada com anticoagulante
Perturbações gerais e alterações no local de administração				
Febre ^A , edema periférico, diminuição da força e energia de um modo geral (incl. fadiga, astenia)	Sensação de mal-estar	Edema localizado ^A		
Exames complementares de diagnóstico				
	Aumento da HDL ^A , aumento da lipase ^A , aumento da amilase ^A			
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações				
Hemorragia pós-procedimento (incl. anemia pós-operatória e hemorragia da ferida), contusão, secreção da ferida ^A		Pseudoaneurisma vascular ^C		

A: observados na prevenção do TEV em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho

B: observados no tratamento da TVP, EP e prevenção da recorrência como muito frequentes em mulheres com < 55 anos

C: observados como pouco frequentes na prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes após uma SCA (após intervenção coronária percutânea)

* Aplicou-se uma abordagem seletiva pré-especificada para a recolha de acontecimentos adversos em estudos de fase III selecionados. A incidência de reações adversas não aumentou e não foi identificada nenhuma reação adversa medicamentosa nova após a análise destes estudos.

Descrição das reações adversas selecionadas

Devido ao modo de ação farmacológico, a utilização de rivaroxabano pode estar associada a um risco acrescido de hemorragia, oculta ou evidente, de qualquer tecido ou órgão, que pode resultar em anemia pós-hemorrágica. Os sinais, sintomas e gravidade (incluindo desfecho fatal) irão variar de acordo com a localização e o grau ou a extensão da hemorragia e/ou anemia (ver secção 4.9 Controlo da hemorragia). Em estudos clínicos, foram observadas com maior frequência hemorragias das mucosas (ex.: epistaxe, gengival, gastrointestinal, genitourinária incluindo hemorragia vaginal anormal ou menstrual aumentada) e anemia durante o tratamento prolongado com rivaroxabano, comparativamente ao tratamento com AVK. Assim, para além de uma vigilância clínica adequada, testes laboratoriais de hemoglobina/hematócrito podem ser uma mais-valia para detetar hemorragias ocultas e quantificar a relevância clínica de uma hemorragia óbvia, quando considerado necessário. O risco de hemorragias pode estar aumentado em certos grupos de doentes, como por exemplo, os doentes com hipertensão arterial grave não controlada e/ou em tratamento concomitante, afetando a hemostase (ver secção 4.4 “Risco hemorrágico”). A hemorragia menstrual pode estar intensificada e/ou prolongada. As complicações hemorrágicas poderão apresentar-se como fraqueza, palidez, tonturas, cefaleias ou edema inexplicável, dispneia e choque inexplicável. Em alguns casos,

observaram-se, como consequência da anemia, sintomas de isquemia cardíaca como dor no peito ou angina de peito.

Foram notificadas com o rivaroxabano complicações secundárias conhecidas à hemorragia grave, tais como síndrome compartimental e insuficiência renal devidas à hipoperfusão ou nefropatia relacionada com anticoagulante. Por este motivo, ao avaliar-se o estado de qualquer doente tratado com anticoagulantes, deverá ser considerada a possibilidade de hemorragia.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Foram notificados casos raros de sobredosagem com doses até 1960 mg. Em casos de sobredosagem, o doente deve ser cuidadosamente observado quanto a complicações hemorrágicas ou outras reações adversas (ver secção “Controlo da hemorragia”). Devido à absorção limitada, prevê-se um efeito máximo sem aumento adicional da exposição plasmática média em doses supratrapêuticas de 50 mg ou mais de rivaroxabano.

Está disponível um agente de reversão específico (andexanet alfa) que antagoniza o efeito farmacodinâmico do rivaroxabano (ver o Resumo das Características do Medicamento andexanet alfa).

Em caso de sobredosagem com rivaroxabano poderá ser considerada a utilização de carvão ativado para reduzir a absorção.

Controlo da hemorragia

Se ocorrer uma complicação hemorrágica num doente tratado com rivaroxabano, a administração seguinte de rivaroxabano deve ser adiada ou o tratamento interrompido, se se considerar adequado. O rivaroxabano tem uma semivida de aproximadamente 5 a 13 horas (ver secção 5.2). O tratamento deve ser individualizado de acordo com a gravidade e localização da hemorragia. Pode utilizar-se o tratamento sintomático apropriado, conforme necessário, como por exemplo, compressão mecânica (ex.: na epistaxe grave), hemostase cirúrgica com procedimentos de controlo de hemorragia, reposição hídrica e suporte hemodinâmico, produtos derivados do sangue (concentrado de eritrócitos ou plasma fresco congelado, dependendo se está associada uma anemia ou uma coagulopatia) ou plaquetas. Se a hemorragia não puder ser controlada com as medidas anteriores, deve considerar-se a administração de um agente de reversão do inibidor do factor Xa específico (andexanet alfa), que antagoniza o efeito farmacodinâmico do rivaroxabano ou de um agente procoagulante específico, como por exemplo, concentrado de complexo de protrombina (CCP), concentrado de complexo de protrombina ativado (CCPA) ou fator VIIa recombinante (FVIIa-r). Contudo, existe atualmente uma experiência clínica muito limitada com a utilização destes medicamentos em indivíduos tratados com rivaroxabano. A recomendação também é baseada nos dados não clínicos limitados. O ajuste da dose de fator VIIa recombinante deve ser considerado e titulado em função da melhoria da hemorragia. Dependendo da disponibilidade local, em caso de grandes hemorragias deve considerar-se a consulta de um especialista em coagulação (ver secção 5.1).

Não se espera que o sulfato de protamina e a vitamina K afetem a atividade anticoagulante do rivaroxabano. Existe uma experiência limitada com ácido tranexâmico e não existe experiência com ácido aminocapróico e aprotinina em indivíduos tratados com rivaroxabano. Não existe nem justificação científica sobre o benefício nem experiência com a utilização do hemostático sistémico desmopressina em indivíduos tratados com rivaroxabano. Devido à elevada ligação às proteínas plasmáticas, não é esperado que o rivaroxabano seja dialisável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antitrombóticos, inibidores diretos do fator Xa, código ATC: B01AF01

Mecanismo de ação

O rivaroxabano é um inibidor direto altamente seletivo do fator Xa com biodisponibilidade oral. A inibição do fator Xa interrompe as vias intrínseca e extrínseca da cascata de coagulação sanguínea, inibindo tanto a formação de trombina como o desenvolvimento de trombos. O rivaroxabano não inibe a trombina (fator II ativado) e não foram demonstrados efeitos nas plaquetas.

Efeitos farmacodinâmicos

No ser humano foi observada inibição dose-dependente da atividade do fator Xa. O tempo de protrombina (TP) é influenciado pelo rivaroxabano de uma forma dependente da dose, com uma estreita correlação com as concentrações plasmáticas (valor r igual a 0,98) quando se emprega Neoplastin para o ensaio. Outros reagentes originariam resultados diferentes. A leitura do TP deve ser feita em segundos, porque o INR está apenas calibrado e validado para os cumarínicos e não pode ser usado para nenhum outro anticoagulante.

Num estudo de farmacologia clínica sobre a farmacodinâmica de reversão do rivaroxabano em doentes adultos saudáveis (n=22), foram avaliados os efeitos de doses únicas (50 UI/Kg) de dois tipos diferentes de CCPs, um CCP de 3 fatores (Fatores II, IX e X) e um CCP de 4 fatores (Fatores II, VII, IX e X). O CCP de 3 fatores reduziu os valores médios de TP de Neoplastin de aproximadamente 1,0 segundo em 30 minutos em comparação com reduções de aproximadamente 3,5 segundos observadas com o CCP de 4 fatores. Por outro lado, o CCP de 3 fatores teve um melhor e mais rápido efeito global na reversão das alterações na formação da trombina endógena que o CCP de 4 fatores (ver secção 4.9).

O tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) e o HepTest são igualmente prolongados, de forma dose-dependente; contudo, não são recomendados para avaliar o efeito farmacodinâmico do rivaroxabano. Não há necessidade de monitorização dos parâmetros da coagulação durante o tratamento com rivaroxabano na prática clínica.

Contudo, se clinicamente indicado, podem determinar-se os níveis de rivaroxabano através de testes quantitativos calibrados de antifator Xa (ver secção 5.2).

Eficácia e segurança clínicas

SCA

O programa clínico de rivaroxabano foi concebido para demonstrar a eficácia de rivaroxabano para a prevenção da morte cardiovascular (CV), enfarte do miocárdio (EM) ou acidente vascular cerebral em indivíduos com SCA recente (enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST [STEMI], enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST [NSTEMI] ou angina instável [AI]). No estudo de referência com dupla ocultação ATLAS ACS 2 TIMI 51, 15.526 doentes foram atribuídos aleatoriamente de 1:1:1 para um dos três grupos de tratamento: 2,5 mg de rivaroxabano duas vezes ao dia por via oral, 5 mg duas vezes ao dia por via oral ou placebo duas vezes ao dia coadministrado com AAS isoladamente ou com AAS mais uma tienopiridina (clopidogrel ou ticlopidina). Os doentes com uma SCA com idade inferior a 55 tinham que ter ou diabetes mellitus ou um EM anterior. A duração mediana de tratamento foi de 13 meses e a duração total do tratamento atingiu quase 3 anos. 93,2% dos doentes recebeu AAS concomitantemente mais o tratamento com tienopiridina e 6,8% recebeu apenas AAS. Entre os doentes a receberem terapêutica antiplaquetária dupla, 98,8% recebeu clopidogrel, 0,9% recebeu ticlopidina e 0,3% recebeu prasugrel. Os doentes receberam a primeira dose de rivaroxabano depois de pelo menos 24 horas e até 7 dias (média de 4,7 dias) após a admissão hospitalar, mas logo que possível após a estabilização do acontecimento de SCA, incluindo os procedimentos de revascularização e na altura em que a terapêutica anticoagulante parentérica foi normalmente interrompida.

Ambos os regimes, 2,5 mg duas vezes ao dia e 5 mg duas vezes ao dia, de rivaroxabano foram eficazes na redução adicional da incidência de acontecimentos CV com base em tratamentos antiplaquetários padrão. O regime de 2,5 mg duas vezes ao dia reduziu a mortalidade, e existe evidência que a dose mais baixa teve menores riscos de hemorragia, pelo que rivaroxabano 2,5 mg duas vezes ao dia, coadministrado com ácido acetilsalicílico (AAS) isoladamente ou com AAS mais clopidogrel ou ticlopidina, é recomendado na prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos após uma SCA com biomarcadores cardíacos elevados.

Relativamente ao placebo, o rivaroxabano reduziu significativamente o *endpoint* primário composto de morte CV, EM ou acidente vascular cerebral. O benefício foi impulsionado por uma redução na morte CV e no EM e surgiu cedo com um efeito de tratamento constante ao longo de todo o período de tratamento (ver Quadro 4 e Figura 1). Igualmente, o primeiro *endpoint* secundário (morte por todas as causas, EM ou acidente vascular cerebral) foi significativamente reduzido. Uma análise retrospectiva adicional demonstrou uma redução nominalmente significativa nas taxas de incidência de trombose do *stent* comparativamente com placebo (ver Quadro 4). As taxas de incidência do resultado de segurança principal (acontecimentos hemorrágicos TIMI major não relacionados com bypass coronário (CABG) TIMI) foram mais elevadas em doentes tratados com rivaroxabano do que em doentes que receberam placebo (ver Quadro 6). No entanto, as taxas de incidência foram equilibradas entre o rivaroxabano e placebo no que se refere aos componentes de acontecimentos hemorrágicos fatais, hipotensão com necessidade de tratamento com agentes inotrópicos intravenosos e intervenção cirúrgica para hemorragia em curso.

No Quadro 5, são apresentados os resultados de eficácia de doentes submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP). Os resultados de segurança neste subgrupo de doentes submetidos a ICP foram comparáveis aos resultados de segurança globais.

Os doentes com biomarcadores elevados (troponina ou CK-MB) e sem um acidente vascular cerebral/AIT anterior constituíram 80% da população do estudo. Os resultados desta população de doentes também foram consistentes com os resultados globais de eficácia e segurança.

Quadro 4: Resultados de eficácia de fase III ATLAS ACS 2 TIMI 51

População do estudo	Doentes com síndrome coronária aguda recente ^{a)}	
Dose de tratamento	Rivaroxabano 2,5 mg, duas vezes ao dia, N=5.114 n (%) Razão de Risco (RR) (IC 95%) valor p ^{b)}	Placebo N=5.113 n (%)
Morte cardiovascular, EM ou acidente vascular cerebral	313 (6,1%) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	376 (7,4%)
Morte por todas as causas, EM ou acidente vascular cerebral	320 (6,3%) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	386 (7,5%)
Morte cardiovascular	94 (1,8%) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**	143 (2,8%)
Morte por todas as causas	103 (2,0%) 0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002**	153 (3,0%)
EM	205 (4,0%) 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270	229 (4,5%)
Acidente vascular cerebral	46 (0,9%) 1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562	41 (0,8%)
Trombose do <i>stent</i>	61 (1,2%) 0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033**	87 (1,7%)

a) conjunto de análise de intenção de tratar modificada (conjunto de análise total de intenção de tratar para trombose do *stent*)

b) vs. placebo; valor p de *log-rank*

* estatisticamente superior

** nominalmente significativo

Quadro 5: Resultados de eficácia de fase III ATLAS ACS 2 TIMI 51 em doentes submetidos a ICP

População do estudo	Doentes com síndrome coronária aguda recente submetidos a ICP ^{a)}	
Dose de tratamento	Rivaroxabano 2,5 mg, duas vezes ao dia, N=3.114 n (%) RR (IC 95%) valor-p ^{b)}	Placebo N=3.096 n (%)
Morte cardiovascular, EM ou acidente vascular cerebral	153 (4,9%) 0,94 (0,75; 1,17) p = 0,572	165 (5,3%)
Morte cardiovascular	24 (0,8%) 0,54 (0,33; 0,89) p = 0,013**	45 (1,5%)
Morte por todas as causas	31 (1,0%) 0,64 (0,41; 1,01) p = 0,053	49 (1,6%)
EM	115 (3,7%) 1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829	113 (3,6%)
Acidente vascular cerebral	27 (0,9%) 1,30 (0,74; 2,31) p = 0,360	21 (0,7%)
Trombose do <i>stent</i>	47 (1,5%) 0,66 (0,46; 0,95) p = 0,026**	71 (2,3%)

a) conjunto de análise de intenção de tratar modificada (conjunto de análise total de intenção de tratar para trombose do *stent*)

b) vs. placebo; valor p de *log-rank*

** nominalmente significativo

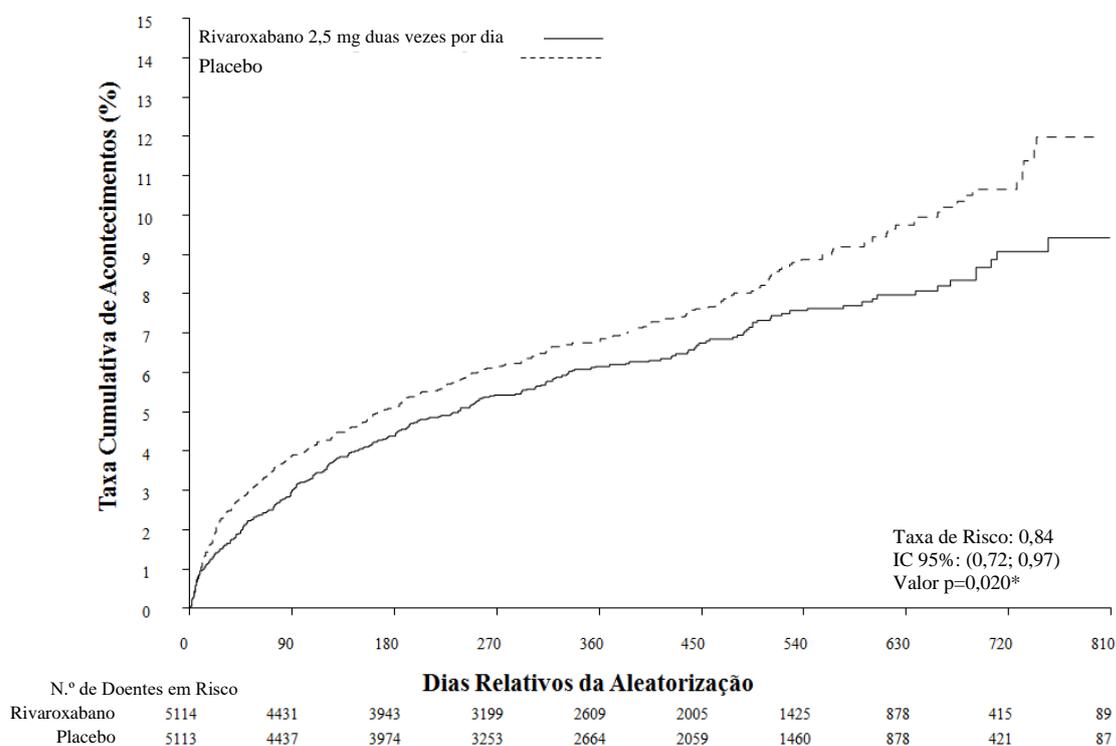
Quadro 6: Resultados de segurança de fase III ATLAS ACS 2 TIMI 51

População do estudo	Doentes com síndrome coronária aguda recente ^{a)}	
	Rivaroxabano 2,5 mg, duas vezes ao dia, N=5.115 n (%) RR (IC 95%) valor-p ^{b)}	Placebo N=5.125 n (%)
Acontecimento hemorrágico principal não CABG TIMI	65 (1,3%) 3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4%)
Acontecimento hemorrágico fatal	6 (0,1%) 0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450	9 (0,2%)
Hemorragia intracraniana sintomática	14 (0,3%) 2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037	5 (0,1%)
Hipotensão com necessidade de tratamento com agentes inotrópicos intravenosos	3 (0,1%)	3 (0,1%)
Intervenção cirúrgica para hemorragia em curso	7 (0,1%)	9 (0,2%)
Transfusão de 4 ou mais unidades de sangue ao longo de um período de 48 horas	19 (0,4%)	6 (0,1%)

a) população de segurança, em tratamento b) vs. placebo; valor-p de *log-rank*

* estatisticamente significativo **Dias Relativos desde a Aleatorização**

Figura 1: Tempo para a primeira ocorrência de *endpoint* de eficácia primário (morte CV, EM ou acidente vascular cerebral)



DAC/DAP

O estudo COMPASS de fase III (27.395 doentes, 78,0% do sexo masculino, 22,0% do sexo feminino) demonstrou a eficácia e segurança de rivaroxabano para a prevenção de um critério composto de morte CV, EM, acidente vascular cerebral em doentes com DAC ou DAP sintomática com alto risco de acontecimentos isquémicos. Os doentes foram seguidos durante uma mediana de 23 meses e um máximo de 3,9 anos.

Os indivíduos que não necessitavam de tratamento contínuo com um inibidor da bomba de protões foram aleatorizados para pantoprazol ou placebo. Todos os doentes foram depois aleatorizados 1:1:1 para rivaroxabano 2,5 mg duas vezes por dia/AAS 100 mg uma vez por dia, para rivaroxabano 5 mg duas vezes por dia, ou AAS 100 mg uma vez por dia isoladamente, e para os placebos correspondentes.

Os doentes com DAC tinham DAC multivaso e/ou EM anterior. Em doentes com < 65 anos de idade, era exigida aterosclerose que envolvesse pelo menos dois leitos vasculares ou pelo menos dois fatores adicionais de risco cardiovascular.

Os doentes com DAP tinham sido submetidos a intervenções anteriores como cirurgia por bypass ou angioplastia transluminal percutânea, ou a amputação de um membro ou pé devido a doença vascular arterial ou a claudicação intermitente, com uma razão da pressão sanguínea tornozelo/braço < 0,90 e/ou com estenose arterial periférica significativa, ou com revascularização carotídea anterior ou com estenose arterial carotídea assintomática $\geq 50\%$.

Os critérios de exclusão incluíram a necessidade de terapêutica antiplaquetária dupla ou outra terapêutica antiplaquetária sem AAS ou de terapêutica anticoagulante oral e doentes com alto risco de hemorragias, ou com insuficiência cardíaca com uma fração de ejeção < 30% ou com classe III ou IV da *New York Heart Association* ou com qualquer acidente vascular isquémico não lacunar no mês precedente ou quaisquer antecedentes de acidentes vasculares hemorrágicos ou lacunares.

O rivaroxabano na dose de 2,5 mg duas vezes por dia em associação com AAS 100 mg uma vez por dia foi superior a AAS 100 mg na redução do critério de avaliação primário composto de morte CV, EM, acidente vascular cerebral (ver Quadro 7 e Figura 2).

Observou-se um aumento significativo do critério de segurança primário (acontecimentos hemorrágicos principais, modificados segundo a ISTH) em doentes tratados com 2,5 mg de rivaroxabano duas vezes por dia em associação com AAS 100 mg uma vez por dia em comparação com os doentes tratados com AAS 100 mg (ver Quadro 8).

Para o critério de avaliação primário de eficácia, o benefício observado de 2,5 mg de rivaroxabano duas vezes por dia mais ASA 100 mg uma vez por dia comparado com AAS 100 mg uma vez por dia foi de RR=0,89 (IC 95%: 0,7-1,1) em doentes ≥ 75 anos (incidência: 6,3% vs 7,0%) e RR=0,70 (IC 95%: 0,6-0,8) em doentes com <75 anos (3,6% vs 5,0%). No caso de hemorragia principal, modificada segundo a ISTH, o aumento do risco observado foi de RR= 2,12 (IC 95%: 1,5-3,0) em doentes com ≥ 75 anos (5,2% vs 2,5%) e de RR=1,53 (IC 95%: 1,2-1,9) em doentes com < 75 anos (2,6% vs 1,7%).

O uso de pantoprazol 40 mg uma vez ao dia em adição à medicação do estudo antitrombótico em doentes sem necessidade clínica de um inibidor da bomba de protões não demonstrou benefício na prevenção de acontecimentos gastrointestinais superiores (ou seja, composto de hemorragia gastrointestinal superior, ulceração gastrointestinal superior, ou obstrução gastrointestinal superior ou perfuração); a taxa de incidência de acontecimentos gastrointestinais superiores foi de 0,39/100 doente-anos no grupo do pantoprazol 40 mg uma vez ao dia e 0,44/100 doente-anos no grupo placebo uma vez ao dia.

Quadro 7: Resultados de eficácia do estudo COMPASS de fase III

População do estudo	Doentes com DAC/DAP ^{a)}					
Dose de tratamento	Rivaroxabano 2,5 mg duas vezes por dia (bid) em associação com AAS 100 mg uma vez por dia (od) N=9152		AAS 100 mg uma vez por dia (od) N=9126			
	Doentes com acontecimentos	KM %	Doentes com acontecimentos	KM %	RR (IC 95%)	valor de p ^{b)}
Acidente vascular cerebral, EM ou morte CV	379 (4,1%)	5,20%	496 (5,4%)	7,17%	0,76 (0,66; 0,86)	p = 0,00004*
- Acidente vascular cerebral	83 (0,9%)	1,17%	142 (1,6%)	2,23%	0,58 (0,44; 0,76)	p = 0,00006
- EM	178 (1,9%)	2,46%	205 (2,2)	2,94%	0,86 (0,70; 1,05)	p = 0,14458
- Morte CV	160 (1,7%)	2,19%	203 (2,2%)	2,88%	0,78 (0,64; 0,96)	p = 0,02053
Mortalidade por todas as causas	313 (3,4%)	4,50%	378 (4,1%)	5,57%	0,82 (0,71; 0,96)	
Isquémia aguda dos membros	22 (0,2%)	0,27%	40 (0,4%)	0,60%	0,55 (0,32;0,92)	

a) Conjunto de análise de intenção de tratar, análises primárias

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

* A redução do critério de avaliação primário de eficácia foi estatisticamente superior.

bid: duas vezes por dia; IC, intervalo de confiança; KM %: Estimativas de Kaplan-Meier do risco cumulativo de incidência calculado ao fim de 900 dias; CV: cardiovascular; EM: enfarte do miocárdio; od: uma vez por dia

Quadro 8: Resultados de segurança do estudo COMPASS de fase III

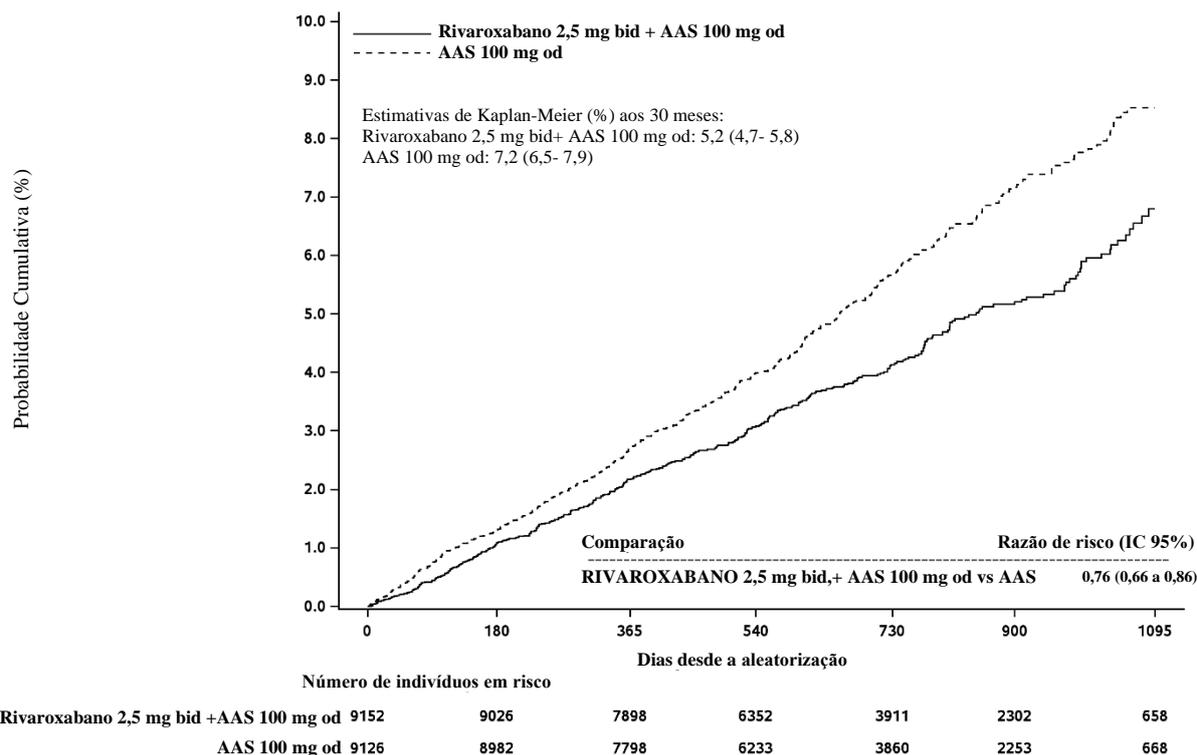
População do estudo	Doentes com DAC/DAP ^{a)}		
Dose de tratamento	Ravaroxabano 2,5 mg duas vezes por dia (bid) em associação com AAS 100 mg uma vez por dia (od), N=9152 n (Risco cum. %)	AAS 100 mg uma vez por dia (od) N=9126 n (Risco cum. %)	Razão de Risco (IC 95%) valor de p ^{b)}
Hemorragia principal modificada segundo ISTH	288 (3,9%)	170 (2,5%)	1,70 (1,40; 2,05) p < 0,00001
- Acontecimento hemorrágico fatal	15 (0,2%)	10 (0,2%)	1,49 (0,67; 3,33) p = 0,32164
- Hemorragia sintomática num órgão crítico (não fatal)	63 (0,9%)	49 (0,7%)	1,28 (0,88; 1,86) p = 0,19679
- Hemorragia no local cirúrgico exigindo reoperação (não fatal, não num órgão crítico)	10 (0,1%)	8 (0,1%)	1,24 (0,49; 3,14) p = 0,65119
- Hemorragia que conduz a hospitalização (não fatal, não num órgão crítico; não exige reoperação)	208 (2,9%)	109 (1,6%)	1,91 (1,51; 2,41) p < 0,00001
- Com estadia durante a noite	172 (2,3%)	90 (1,3%)	1,91 (1,48; 2,46) p < 0,00001
- Sem estadia durante a noite	36 (0,5%)	21 (0,3%)	1,70 (0,99; 2,92) p = 0,04983
Hemorragia gastrointestinal principal	140 (2,0%)	65 (1,1%)	2,15 (1,60; 2,89) p < 0,00001
Hemorragia intracraniana principal	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67; 2,00) p = 0,59858

a) Conjunto de análise de intenção de tratar, análises primárias

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

bid: duas vezes por dia; IC, intervalo de confiança; Risco cum.: Risco cumulativo de incidência (estimativas de Kaplan-Meier) ao fim de 30 meses; ISTH: *International Society on Thrombosis and Haemostasis*; od: uma vez por dia.

Figura 2: Período de tempo até à primeira ocorrência do critério de avaliação primário de eficácia (acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio, morte cardiovascular) no COMPASS



bid: duas vezes por dia; od: uma vez por dia; IC: intervalo de confiança

Doentes após um procedimento de revascularização recente do membro inferior devido a DAP sintomática No ensaio de referência de Fase III, em dupla ocultação, VOYAGER PAD, alocaram-se aleatoriamente 6.564 doentes após um procedimento de revascularização recente bem sucedido do membro inferior (cirúrgico ou endovascular, incluindo procedimentos híbridos) devido a DAP sintomática, a um de dois grupos de tratamento com antitrombóticos: rivaroxabano 2,5 mg duas vezes por dia em associação com AAS 100 mg uma vez por dia, ou AAS 100 mg uma vez por dia, segundo um rácio 1:1. Era permitido aos doentes receberem adicionalmente uma dose padrão de clopidogrel, uma vez por dia, durante um máximo de 6 meses. O objetivo do estudo consistia em demonstrar a eficácia e a segurança do rivaroxabano mais AAS na prevenção do enfarte do miocárdio, AVC isquémico, morte CV, isquemia aguda do membro ou amputação major de etiologia vascular em doentes após procedimentos de revascularização recentes, bem sucedidos, do membro inferior devido a DAP sintomática. Foram incluídos os doentes com ≥ 50 anos de idade com DAP aterosclerótica sintomática da extremidade inferior, moderada a grave, documentada, evidenciada por todos os seguintes: clinicamente (i.e., limitações funcionais), anatomicamente (i.e., evidências imagiológicas de DAP distal em relação à artéria ilíaca externa) e hemodinamicamente (índice tornozelo-braquial [ABI] $\leq 0,80$ ou índice dedo do pé-braquial [TBI] $\leq 0,60$ para doentes sem antecedentes de revascularização do membro ou ABI $\leq 0,85$ ou TBI $\leq 0,65$ para doentes com antecedentes de revascularização do membro). Foram excluídos os doentes que necessitavam de terapêutica antiplaquetária dupla durante > 6 meses, ou qualquer outra terapêutica antiplaquetária adicional que não AAS e clopidogrel, ou de terapêutica anticoagulante oral, assim como doentes com antecedentes de hemorragia intracraniana, AVC ou AIT, ou doentes com uma TFGe < 15 ml/min. A duração média do seguimento foi de 24 meses e o seguimento máximo foi de 4,1 anos. A idade média dos doentes incluídos era de 67 anos e 17% da população de doentes tinham > 75 anos de idade. O tempo mediano desde o procedimento índice de revascularização até ao início do tratamento em estudo foi de 5 dias na população global (6 dias após os procedimentos cirúrgicos e 4 dias após revascularização endovascular, incluindo procedimentos híbridos). Globalmente, 53,0% dos doentes receberam terapêutica de fundo de curta duração com clopidogrel, com uma duração mediana de 31 dias. De acordo com o protocolo do estudo, o tratamento em estudo podia ser iniciado assim que possível mas não mais de 10 dias após um

procedimento de revascularização de qualificação bem sucedido, e assim que a hemóstase estivesse assegurada.

O rivaroxabano 2,5 mg duas vezes por dia em associação com AAS 100 mg uma vez por dia foi superior na redução do resultado primário composto do enfarte do miocárdio, AVC isquémico, morte CV, isquemia aguda do membro e amputação major de etiologia vascular em comparação com o AAS isolado (ver Quadro 9). O resultado primário de segurança de acontecimentos hemorrágicos major de TIMI aumentou nos doentes tratados com rivaroxabano e AAS, sem qualquer aumento nas hemorragias fatais ou intracranianas (ver Quadro 10).

Os resultados secundários da eficácia foram testados de um modo hierárquico, pré-especificado (ver Quadro 9).

Quadro 9: Resultados de eficácia do estudo de Fase III VOYAGER PAD

População do estudo	Doentes após procedimentos de revascularização recentes do membro inferior devido a DAP sintomática ^{a)}		
Posologia do tratamento	Rivaroxabano 2,5 mg duas vezes por dia (bid) em associação com AAS 100 mg uma vez por dia (od) N=3.286 n (Risco cum. %) ^{e)}	AAS 100 mg uma vez por dia (od) N=3.278 n (Risco cum. %) ^{e)}	Razão de Risco (IC 95%) ^{d)}
Resultado primário da eficácia^{b)}	508 (15,5%)	584 (17,8%)	0,85 (0,76;0,96) p = 0,0043 ^{e)*}
- EM	131 (4,0%)	148 (4,5%)	0,88 (0,70; 1,12)
- AVC Isquémico	71 (2,2%)	82 (2,5%)	0,87 (0,63; 1,19)
- Morte CV	199 (6,1%)	174 (5,3%)	1,14 (0,93; 1,40)
- Isquemia aguda do membro ^{d)}	155 (4,7%)	227 (6,9%)	0,67 (0,55; 0,82)
- Amputação <i>major</i> de etiologia vascular	103 (3,1%)	115 (3,5%)	0,89 (0,68; 1,16)
Resultado secundário da eficácia			
Revascularização index não planeada do membro devido a isquemia recorrente do membro	584 (17,8%)	655 (20,0%)	0,88 (0,79; 0,99) p = 0,0140 ^{e)*}
Hospitalização devido a causa coronária ou periférica (qualquer um dos membros inferiores) de natureza trombótica	262 (8,0%)	356 (10,9%)	0,72 (0,62; 0,85) p < 0,0001 ^{e)*}
Mortalidade por todas as causas	321 (9,8%)	297 (9,1%)	1,08 (0,92; 1,27)
Acontecimentos TEV	25 (0,8%)	41 (1,3%)	0,61 (0,37; 1,00)

^{a)} conjunto de análise de intenção de tratar, análises primárias; adjudicado pelo ICAC

^{b)} composto de EM, AVC isquémico, morte CV (morte CV e causa de morte desconhecida), IAM e amputação major de etiologia vascular

^{c)} apenas se considera a primeira ocorrência do resultado do acontecimento sob análise no âmbito dos dados de um indivíduo

^{d)} A RR (IC 95%) baseia-se no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado por tipo de procedimento e utilização de clopidogrel com o tratamento como a única covariável..

^{e)} O valor de p unilateral baseia-se no test log-rank estratificado por tipo de procedimento e utilização de clopidogrel com o tratamento como fator.

^{d)} isquemia aguda do membro é definida como um agravamento súbito e significativo da perfusão do membro, quer com um déficit novo de pulso ou por necessidade de intervenção terapêutica (i.e., trombólise ou trombectomia ou revascularização urgente), levando a hospitalização

* A redução no resultado da eficácia foi estatisticamente superior. IAM: isquemia aguda do membro; BID: duas vezes por dia; OD: uma vez por dia; IC: intervalo de confiança; EM: enfarte do miocárdio; CV: cardiovascular; ICAC: Comité de Adjudicação Clínica Independente (Independent Clinical Adjudication Committee)

Quadro 10: Resultados de segurança do ensaio de Fase III VOYAGER PAD

População do estudo	Doentes após procedimentos de revascularização recente do membro inferior devido a DAP sintomática a)		
Posologia do tratamento	Rivaroxabano 2,5 mg duas vezes por dia (bid) em associação com AAS 100 mg uma vez por dia (od) N=3.256 n (Risco cum. %) ^{b)}	AAS 100 mg uma vez por dia (od) N=3.248 n (Risco cum. %) ^{b)}	Razão de Risco (IC 95%) ^{c)} Valor de p ^{d)}
Hemorragia <i>major</i> TIMI (CABG / não CABG)	62 (1,9%)	44 (1,4%)	1,43 (0,97; 2,10) p = 0,0695
- Hemorragia fatal	6 (0,2%)	6 (0,2%)	1,02 (0,33; 3,15)
- Hemorragia intracraniana	13 (0,4%)	17 (0,5%)	0,78 (0,38; 1,61)
- Hemorragia visível associada a uma descida da Hb \geq 5 g/dl / Hct \geq 15%	46 (1,4%)	24 (0,7%)	1,94 (1,18; 3,17)
Hemorragia <i>major</i> ISTH	140 (4,3%)	100 (3,1%)	1,42 (1,10; 1,84) p = 0,0068
- Hemorragia fatal	6 (0,2%)	8 (0,2%)	0,76 (0,26; 2,19)
- Hemorragia não fatal de órgão crítico	29 (0,9%)	26 (0,8%)	1,14 (0,67; 1,93)
Hemorragia não major clinicamente relevante ISTH	246 (7,6%)	139 (4,3%)	1,81 (1,47; 2,23)

^{a)} Conjunto de análise da segurança (todos os indivíduos aleatorizados com pelo menos uma dose de medicamento do estudo), ICAC: Comité de Adjudicação Clínica Independente (Independent Clinical Adjudication Committee)

^{b)} n = número de indivíduos com acontecimentos, N = número de indivíduos em risco, % = 100 * n/N, n/100 doentes-ano = rácio do número de indivíduos com acontecimentos incidentes / tempo cumulativo em risco

^{c)} A RR (IC 95%) baseia-se no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado por tipo de procedimento e utilização de clopidogrel com o tratamento como a única covariável.

^{d)} O valor de p bilateral baseia-se no teste log-rank estratificado por tipo de procedimento e utilização de clopidogrel com o tratamento como fator

DAC com insuficiência cardíaca

O estudo **COMMANDER HF** incluiu 5.022 doentes com insuficiência cardíaca e doença arterial coronária significativa (DAC), após uma hospitalização por insuficiência cardíaca descompensada (IC), que foram aleatoriamente atribuídos para um dos dois grupos de tratamento: rivaroxabano 2,5 mg duas vezes por dia (N= 2.507) ou placebo correspondente (N=2.515), respetivamente. A mediana global da duração do tratamento do estudo foi de 504 dias.

Os doentes tinham que ter uma IC sintomática durante pelo menos 3 meses e uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) \leq 40% no período de um ano do recrutamento. No início, a fração de ejeção mediana foi de 34% (IQR: 28% -38%) e 53% dos indivíduos eram da classe III ou IV da

NYHA.

A análise primária de eficácia (ou seja, composto de todas as causas de mortalidade, EM, ou acidente vascular cerebral) não mostrou diferença estatisticamente significativa entre o grupo do rivaroxabano 2,5 mg duas vezes por dia e o grupo placebo com uma HR=0,94 (IC 95% 0,84 - 1,05), $p = 0,270$. Para a mortalidade por todas as causas, não houve diferença entre rivaroxabano e placebo no número de acontecimentos (taxa de acontecimentos por 100 doentes-ano; 11,41 vs 11,63, HR: 0,98; IC 95%: 0,87 a 1,10; $p = 0,743$). As taxas de acontecimentos para o enfarto do miocárdio por 100 doentes-ano (rivaroxabano vs placebo) foram de 2,08 vs 2,52 (HR 0,83; IC 95%: 0,63 a 1,08; $p = 0,165$) e para acidente vascular cerebral as taxas de acontecimentos por 100 doentes-ano foram 1,08 vs 1,62 (HR: 0,66; IC 95%: 0,47 a 0,95; $p = 0,023$). O principal resultado de segurança (ou seja, composto de hemorragia fatal ou hemorragia num local crítico com potencial para incapacidade permanente) ocorreu em 18 (0,7%) doentes do grupo de tratamento com rivaroxabano 2,5 mg duas vezes por dia e em 23 (0,9%) doentes do grupo placebo, respetivamente (HR = 0,80; IC 95% 0,43 - 1,49; $p = 0,484$). Houve um aumento estatisticamente significativo na grande hemorragia ISTH no grupo do rivaroxabano em comparação com placebo (taxa de acontecimentos por 100 doentes-ano: 2,04 vs 1,21, HR 1,68; IC 95%: 1,18 a 2,39; $p = 0,003$).

Em doentes com insuficiência cardíaca ligeira e moderada, os efeitos do tratamento para o subgrupo do estudo COMPASS foram semelhantes aos de toda a população do estudo (ver secção CAD/PAD).

Doentes de alto risco com síndrome antifosfolípídica triplo positivos

Foi realizado um estudo multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação, promovido pelo investigador, com avaliação em ocultação do parâmetro de avaliação final para comparar o rivaroxabano com a varfarina em doentes com antecedentes de trombose, diagnosticados com síndrome antifosfolípídica e com risco elevado de acontecimentos tromboembólicos (positivos para a presença dos 3 anticorpos antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti-beta2 glicoproteína-I). Após o recrutamento de 120 doentes o estudo foi prematuramente terminado devido a um excesso de acontecimentos entre os doentes no braço do rivaroxabano. O tempo de seguimento médio do estudo foi de 569 dias. Foram aleatorizados 59 doentes para o tratamento com 20 mg de rivaroxabano (15 mg para doentes com depuração da creatinina (CrCl) <50 ml/min) e 61 doentes para o tratamento com varfarina (INR 2,0-3,0). Ocorreram acontecimentos tromboembólicos (4 acidentes vasculares cerebrais isquémicos e 3 enfartes do miocárdio) em 12% dos doentes aleatorizados para o tratamento com rivaroxabano. Não foram notificados acontecimentos nos doentes aleatorizados para o tratamento com varfarina. Ocorreram hemorragias graves em 4 doentes (7%) do grupo do rivaroxabano e em 2 doentes (3%) do grupo da varfarina.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com o medicamento de referência contendo rivaroxabano em todos os subgrupos da população pediátrica na prevenção de acontecimentos tromboembólicos (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Rivaroxabano é rapidamente absorvido e atinge as concentrações máximas (C_{max}) 2 - 4 horas após a ingestão do comprimido.

A absorção oral de rivaroxabano é quase completa e a biodisponibilidade oral é elevada (80 - 100%) com o comprimido de 2,5 mg e 10 mg independentemente do estado de jejum/pós-prandial. A ingestão com alimentos não afeta a AUC ou a C_{max} da dose de 2,5 mg e 10 mg de rivaroxabano. Rivaroxabano 2,5 mg e 10 mg comprimidos pode ser tomado com ou sem alimentos.

A farmacocinética do rivaroxabano é aproximadamente linear até cerca de 15 mg uma vez ao dia. Em doses superiores, o rivaroxabano revela uma absorção limitada pela dissolução com uma diminuição da biodisponibilidade e uma diminuição da taxa de absorção com o aumento da dose. Isto é mais

acentuado no estado em jejum que em condições pós-prandiais. A variabilidade na farmacocinética do rivaroxabano é moderada com variabilidade interindividual (CV%) variando entre os 30% e os 40%. A absorção de rivaroxabano depende do local da sua libertação no trato gastrointestinal. Foi notificada uma diminuição de 29% e 56% na AUC e na C_{max} comparativamente com o comprimido quando o rivaroxabano granulado é libertado no intestino delgado proximal. A exposição é ainda mais reduzida quando o rivaroxabano é libertado no intestino delgado distal ou no cólon ascendente. Por isso, a administração de rivaroxabano distal ao estômago deve ser evitada uma vez que pode resultar na absorção reduzida e na relacionada exposição ao rivaroxabano.

A biodisponibilidade (AUC e C_{max}) foi comparável para 20 mg de rivaroxabano administrado por via oral na forma de comprimido esmagado misturado com puré de maçã ou suspenso em água e administrado por meio de sonda gástrica seguido por uma refeição líquida, comparativamente com o comprimido inteiro. Dado o perfil farmacocinético previsível e proporcional à dose de rivaroxabano, os resultados de biodisponibilidade deste estudo são provavelmente aplicáveis a doses mais baixas de rivaroxabano.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas no Homem é elevada, de aproximadamente 92% a 95%, sendo a albumina sérica o principal componente de ligação. O volume de distribuição é moderado sendo o V_d de aproximadamente 50 litros.

Biotransformação e eliminação

Da dose de rivaroxabano administrada, aproximadamente 2/3 sofre degradação metabólica, da qual metade é eliminada por via renal e a outra metade eliminada por via fecal. O 1/3 final da dose administrada sofre excreção renal direta como substância ativa inalterada na urina, principalmente por secreção renal ativa.

O rivaroxabano é metabolizado através do CYP3A4, CYP2J2 e por mecanismos independentes do CYP. Os principais locais de biotransformação são a degradação oxidativa da porção da morfolinona e hidrólise das ligações de amida. Com base em investigações *in vitro*, o rivaroxabano é um substrato das proteínas transportadoras gp-P (glicoproteína P) e Bcrp (proteína de resistência do cancro da mama).

O rivaroxabano inalterado é o composto mais importante no plasma humano, sem que estejam presentes outros metabolitos circulantes ativos ou de relevo. Com uma taxa de depuração sistémica de aproximadamente 10 l/h, o rivaroxabano pode ser classificado como uma substância com baixa taxa de depuração. Após a administração intravenosa de uma dose de 1 mg a semivida de eliminação é de cerca de 4,5 horas. Após a administração oral, a eliminação torna-se limitada pela taxa de absorção. A eliminação de rivaroxabano do plasma ocorre com semividas terminais de 5 a 9 horas em indivíduos jovens, e com semividas terminais de 11 a 13 horas nos idosos.

Populações especiais

Sexo

Não se verificaram diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética e farmacodinâmica entre doentes do sexo masculino e feminino.

População idosa

Os doentes idosos apresentaram concentrações plasmáticas mais elevadas do que doentes mais jovens, com valores médios de AUC de aproximadamente 1,5 vezes superiores, devido principalmente a uma redução (aparente) na taxa de depuração total e renal. Não são necessários ajustes posológicos.

Diferentes categorias de peso

Os extremos no peso corporal (< 50 kg ou > 120 kg) tiveram apenas uma pequena influência sobre as concentrações plasmáticas do rivaroxabano (menos de 25%). Não são necessários ajustes posológicos.

Diferenças interétnicas

Não foram observadas diferenças interétnicas clinicamente relevantes em relação à farmacocinética e farmacodinâmica do rivaroxabano, entre os doentes Caucásianos, Afro-Americanos, Hispânicos, Japoneses ou Chineses.

Compromisso hepático

Os doentes com cirrose e com compromisso hepático ligeiro (classificados como Child Pugh A) apresentaram, apenas, pequenas alterações na farmacocinética do rivaroxabano (aumento de 1,2 vezes da AUC do rivaroxabano, em média), quase comparável ao grupo controlo saudável correspondente. Em doentes com cirrose e com compromisso hepático moderado (classificados como Child Pugh B), a média da AUC do rivaroxabano foi significativamente aumentada em 2,3 vezes, em comparação com voluntários saudáveis. A AUC não ligada aumentou 2,6 vezes. Estes doentes tiveram também diminuição da eliminação renal do rivaroxabano, semelhante aos doentes com compromisso renal moderado. Não existem dados em doentes com compromisso hepático grave.

A inibição da atividade do fator Xa aumentou de um fator de 2,6 em doentes com compromisso hepático moderado em comparação com voluntários saudáveis; de forma semelhante, o prolongamento do TP aumentou de um fator de 2,1. Doentes com compromisso hepático moderado foram mais sensíveis ao rivaroxabano resultando numa relação farmacocinética/farmacodinâmica mais acentuada entre a concentração e o TP.

O rivaroxabano é contraindicado em doentes com doença hepática associada a coagulopatia e risco de hemorragia clinicamente relevante, incluindo doentes com cirrose com Child Pugh B e C (ver secção 4.3).

Compromisso renal

Verificou-se um aumento da exposição a rivaroxabano correlacionado com a diminuição da função renal, avaliada através das determinações da taxa de depuração da creatinina. Nos indivíduos com compromisso renal ligeiro (taxa de depuração da creatinina de 50 - 80 ml/min), moderado (taxa de depuração da creatinina 30 - 49 ml/min) e grave (taxa de depuração da creatinina 15 - 29 ml/min), as concentrações plasmáticas (AUC) de rivaroxabano aumentaram 1,4, 1,5 e 1,6 vezes, respetivamente. Os aumentos correspondentes nos efeitos farmacodinâmicos foram mais acentuados. Em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave a inibição total da atividade do fator Xa aumentou por um fator de 1,5, 1,9 e 2,0, respetivamente, em comparação com voluntários saudáveis; o prolongamento do TP aumentou, de forma semelhante, por um fator de 1,3, 2,2 e 2,4 respetivamente. Não existem dados em doentes com uma taxa de depuração de creatinina < 15 ml/min.

Devido à elevada ligação às proteínas plasmáticas, não se espera que o rivaroxabano seja dialisável. A utilização não é recomendada em doentes com uma taxa de depuração de creatinina < 15 ml/min. O rivaroxabano deve ser utilizado com precaução em doentes com uma taxa de depuração de creatinina entre 15 - 29 ml/min (ver secção 4.4).

Dados farmacocinéticos em doentes

Nos doentes tratados com 2,5 mg de rivaroxabano duas vezes ao dia, para a prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes com SCA, a concentração média geométrica (intervalo de previsão de 90%), 2 - 4 h e cerca de 12 h após a dose (representando, aproximadamente, concentrações máximas e mínimas durante o intervalo de doses) foi de 47 (13 - 123) e de 9,2 (4,4 - 18) mcg/l, respetivamente.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A relação farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) entre a concentração plasmática de rivaroxabano e os diversos *endpoints* farmacodinâmicos (inibição do fator Xa, TP, aPTT, Heptest) têm sido avaliados após a administração de um amplo intervalo de doses (5 - 30 mg duas vezes ao dia). A relação entre a concentração de rivaroxabano e a atividade do fator Xa foi melhor descrita por um modelo E_{max} . Para TP, os dados são, geralmente, melhor descritos pelo modelo de interseção linear. Dependendo dos diferentes reagentes TP utilizados, o declive diferiu consideravelmente. Quando foi utilizado o TP da Neoplastin, o TP no estado basal foi de cerca de 13 seg. e o declive foi de 3 a 4 seg. / (100 mcg/l). Os resultados das análises PK/PD na Fase II e III foram consistentes com os dados estabelecidos nos indivíduos saudáveis.

População pediátrica

A segurança e eficácia em crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade não foram estabelecidas nas indicações SCA e DAC/DAP.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única, fototoxicidade, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade juvenil.

Os efeitos observados em estudos de toxicidade de dose repetida foram devidos principalmente à atividade farmacodinâmica exagerada do rivaroxabano. Nos ratos, o aumento dos níveis plasmáticos de IgG e IgA foram observados em níveis de exposição clinicamente relevantes.

Não foi observado nenhum efeito sobre a fertilidade masculina ou feminina em ratos. Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva relacionada com o modo de ação farmacológico de rivaroxabano (ex.: complicações hemorrágicas). Em concentrações plasmáticas clinicamente relevantes foram observados toxicidade embrio-fetal (perda pós-implantação, ossificação retardada/desenvolvida, múltiplas manchas hepáticas de cor clara) e um aumento da incidência de malformações frequentes, bem como alterações placentárias. No estudo pré- e pós-natal em ratos, observou-se redução da viabilidade da descendência em doses que foram tóxicas para as mães.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada
Croscarmelose sódica (E468)
Laurilsulfato de sódio (E487)
Hipromelose 2910 (viscosidade nominal 5,1 mPa.S) (E464)
Celulose microcristalina (E460)
Sílica coloidal anidra (E551)
Estearato de magnésio (E572)

Revestimento do comprimido

Macrogol 4000 (E1521)
Hipromelose 2910 (viscosidade nominal 5,1 mPa.S) (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Comprimidos triturados

Os comprimidos triturados de rivaroxabano são estáveis na água e no puré de maçã até 4 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de condições especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC transparente/alumínio em embalagens de 28, 56, 98, 100, 168 ou 196 comprimidos revestidos por película ou blisters perfurados para dose unitária em embalagens de 10 x 1, 100 x 1 comprimidos.

Frascos de PEAD com um fecho de polipropileno branco opaco, resistente à abertura por crianças e revestido com um selo de indução. Apresentação de 30 ou 90 comprimidos revestidos por película.

Frascos de PEAD com um fecho de rosca contínua de polipropileno branco opaco e revestido com um selo de indução. Apresentação de 500 comprimidos revestidos por película..

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Trituração dos comprimidos

Os comprimidos de rivaroxabano podem ser esmagados e suspensos em 50 ml de água e administrados através de uma sonda nasogástrica ou uma sonda de alimentação gástrica após confirmação da colocação gástrica da sonda. Em seguida, a sonda deve ser irrigada com água. Uma vez que a absorção do rivaroxabano depende do local de libertação da substância ativa, deverá evitar-se a administração de rivaroxabano em posição distal em relação ao estômago, o que pode resultar numa absorção reduzida e, por conseguinte, numa exposição reduzida à substância ativa. Não é necessária nutrição entérica após a administração dos comprimidos de 2,5 mg.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta,

Barcelona, 08039

Espanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1488/001-011

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de novembro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivaroxabano Accord 10 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de rivaroxabano.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 27,90 mg de lactose (na forma de mono-hidrato), ver secção 4.4.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Comprimidos revestidos por película, biconvexos, redondos, com aproximadamente 6,00 mm de diâmetro, cor-de-rosa a cor-de rosa claro, com a gravação “IL1” numa das faces e lisos na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Prevenção do tromboembolismo venoso (TEV) em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho.

Tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e embolismo pulmonar (EP) e prevenção da TVP recorrente e EP em adultos (Ver secção 4.4 para doentes com EP hemodinamicamente instáveis).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Prevenção do TEV em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho

A posologia recomendada é de 10 mg de rivaroxabano, administrados, por via oral, uma vez ao dia. A posologia inicial deve ser administrada 6 a 10 horas após a cirurgia, desde que a hemostase tenha sido estabelecida.

A duração do tratamento depende do risco individual do doente para tromboembolismo venoso, a qual é determinada pelo tipo de cirurgia ortopédica.

- É recomendada uma duração de tratamento de 5 semanas em doentes submetidos a grande cirurgia da anca.
- É recomendada uma duração de tratamento de 2 semanas em doentes submetidos a grande cirurgia do joelho.

Se for esquecida uma dose, o doente deverá tomar Rivaroxabano Accord imediatamente e depois continuar no dia seguinte com a toma uma vez ao dia, tal como anteriormente.

Tratamento da TVP, tratamento do EP e prevenção da TVP e EP recorrentes

A dose recomendada para o tratamento inicial da TVP aguda ou EP é de 15 mg duas vezes por dia durante as primeiras três semanas, seguida de 20 mg uma vez por dia para continuação do tratamento e prevenção da TVP recorrente e EP.

Deve considerar-se uma terapêutica de curta duração (pelo menos 3 meses) em doentes com TVP ou EP provocados por fatores de riscos principais, transitórios (ex.: grande cirurgia ou trauma recentes). Deve considerar-se uma maior duração da terapêutica em doentes com TVP ou EP provocados, não relacionados com fatores de risco principais, transitórios, TVP ou EP não provocados ou antecedentes de TVP ou EP recorrente.

Quando há indicação para a extensão da prevenção da TVP e EP recorrentes (depois de se completar, pelo menos, 6 meses de terapêutica para a TVP ou EP), a dose recomendada é de 10 mg uma vez por dia. Em doentes nos quais o risco de TVP ou EP recorrente é considerado elevado, tal como naqueles com comorbilidades complicadas, ou que desenvolveram TVP ou EP recorrente durante a extensão da prevenção com Rivaroxabano Accord 10 mg uma vez por dia, deve considerar-se uma dose de 20 mg de rivaroxabano, uma vez por dia.

A duração da terapêutica e a seleção da dose devem ser individualizadas após cuidadosa avaliação do benefício do tratamento em relação ao risco de hemorragia (ver secção 4.4).

	Período de tempo	Esquema posológico	Dose diária total
Tratamento e prevenção da TVP e EP recorrentes	Dia 1-21	15 mg duas vezes por dia	30 mg
	Dia 22 e seguintes	20 mg uma vez por dia	20 mg
Prevenção da TVP e EP recorrentes	Depois de se ter completado, pelo menos, 6 meses de terapêutica para a TVP ou EP	10 mg uma vez por dia ou 20 mg uma vez por dia	10 mg ou 20 mg

Está disponível uma embalagem de tratamento inicial de Rivaroxabano Accord para 4 semanas de modo a facilitar a alteração de dose de 15 mg para 20 mg após o Dia 21 no tratamento da TVP/EP.

No caso de esquecimento de uma dose durante a fase de tratamento de 15 mg duas vezes por dia (dia 1 - 21), o doente deve tomar imediatamente Rivaroxabano Accord para assegurar a toma de 30 mg de rivaroxabano por dia. Neste caso podem tomar-se dois comprimidos de 15 mg ao mesmo tempo. O doente deve continuar no dia seguinte a toma diária e regular de 15 mg duas vezes por dia, conforme recomendado.

No caso de esquecimento de uma dose durante a fase de tratamento de uma toma diária, o doente deve tomar imediatamente Rivaroxabano Accord e continuar no dia seguinte com a toma diária, conforme recomendado. Não deve ser tomada uma dose a dobrar no mesmo dia para compensar uma dose esquecida.

Passagem de antagonistas da Vitamina K (AVK) para rivaroxabano

Em doentes tratados para a TVP, EP e prevenção de recorrências, o tratamento com AVK deve ser interrompido e a terapêutica com Rivaroxabano Accord deve ser iniciada quando o INR for $\leq 2,5$.

Durante a passagem de doentes de AVK para rivaroxabano, os valores do *International Normalised Ratio* (INR) estarão falsamente elevados após a toma de rivaroxabano. O INR não é uma medida válida para determinar a atividade anticoagulante de rivaroxabano e, portanto, não deve ser utilizada (ver secção 4.5).

Passagem de rivaroxabano para os antagonistas da Vitamina K (AVK)

Existe um potencial de anticoagulação inadequado durante a transição de rivaroxabano para os AVK. Deve ser assegurada uma anticoagulação contínua adequada durante a transição para um anticoagulante alternativo. Deve salientar-se que o rivaroxabano pode contribuir para um INR elevado. Em doentes que passam de rivaroxabano para um AVK, o AVK deve ser administrado simultaneamente até o INR ser $\geq 2,0$.

Durante os dois primeiros dias do período de passagem, deve utilizar-se a dose inicial padrão do AVK, seguida de uma dose do AVK, com base nas determinações do INR. Enquanto os doentes estiverem a tomar simultaneamente o rivaroxabano e o AVK, o INR não deve ser determinado antes das 24 horas após a dose precedente de rivaroxabano e antes da dose seguinte. Assim que Rivaroxabano Accord for interrompido, a determinação do INR pode ser efetuada com fiabilidade pelo menos 24 horas após a última dose (ver secções 4.5 e 5.2).

Passagem de anticoagulantes parentéricos para rivaroxabano

Em doentes atualmente a serem tratados com um anticoagulante parentérico, interromper o anticoagulante parentérico e iniciar o rivaroxabano 0 a 2 horas antes da hora prevista para a administração seguinte do medicamento parentérico (ex.: heparinas de baixo peso molecular) ou na altura da interrupção de um medicamento parentérico em administração contínua (ex.: heparina não fracionada intravenosa).

Passagem de rivaroxabano para anticoagulantes parentéricos

Administrar a primeira dose do anticoagulante parentérico na altura em que deve ser tomada a dose seguinte de rivaroxabano.

Populações especiais

Compromisso renal

Dados clínicos limitados em doentes com compromisso renal grave (taxa de depuração da creatinina 15 - 29 ml/min) indicam que as concentrações plasmáticas de rivaroxabano estão significativamente aumentadas. Assim, Rivaroxabano Accord deve ser utilizado com precaução nestes doentes. Não é recomendada a utilização em doentes com taxa de depuração da creatinina < 15 ml/min (ver secções 4.4 e 5.2).

- Para a prevenção do TEV em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho, não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro (taxa de depuração da creatinina 50 - 80 ml/min) ou compromisso renal moderado (taxa de depuração da creatinina 30 - 49 ml/min) (ver secção 5.2).
- Para o tratamento da TVP, tratamento do EP e prevenção da TVP e EP recorrentes, não é necessário ajuste posológico da dose recomendada em doentes com compromisso renal ligeiro (taxa de depuração da creatinina 50 - 80 ml/min) (ver secção 5.2).
Em doentes com compromisso renal moderado (taxa de depuração da creatinina de 30 - 49 ml/min) ou grave (taxa de depuração da creatinina de 15 - 29 ml/min): os doentes devem ser tratados com 15 mg duas vezes por dia durante as primeiras 3 semanas. Após isto, quando a dose recomendada é de 20 mg uma vez por dia, deve considerar-se uma redução da dose de 20 mg uma vez por dia para 15 mg uma vez por dia se o risco avaliado de hemorragia do doente se sobrepõe ao risco de TVP recorrente e EP. A recomendação para utilização de 15 mg tem por base modelos farmacocinéticos, não tendo sido estudada neste contexto clínico (ver secções 4.4, 5.1 e 5.2).
Quando a dose recomendada é de 10 mg uma vez por dia, não é necessário ajuste posológico da dose recomendada.

Compromisso hepático

Rivaroxabano Accord é contraindicado em doentes com doença hepática associada a coagulopatia e risco de hemorragia clinicamente relevante incluindo doentes com cirrose com Child Pugh B e C (ver secções 4.3 e 5.2).

População idosa

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2)

Peso corporal

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2)

Sexo

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2)

População pediátrica

A segurança e eficácia de rivaroxabano em crianças com 0 a 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Assim, Rivaroxabano Accord não é recomendado para utilização em crianças com idade inferior a 18 anos.

Modo de administração

Rivaroxabano Accord é para utilização por via oral.

Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos (ver secções 4.5 e 5.2).

Trituração dos comprimidos

Em doentes incapazes de engolir comprimidos inteiros, o comprimido de Rivaroxabano Accord pode ser esmagado e misturado com água ou puré de maçã imediatamente antes da utilização e administrado por via oral.

O comprimido esmagado pode também ser administrado através de sondas gástricas (ver secções 5.2 e 6.6).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hemorragia ativa clinicamente significativa.

Lesões ou condições, se consideradas como apresentando um risco significativo de grande hemorragia. Estas podem incluir úlceras gastrointestinais atuais ou recentes, presença de neoplasias malignas com elevado risco de hemorragia, lesão recente no cérebro ou na espinal medula, cirurgia cerebral, espinal ou oftálmica recente, hemorragia intracraniana recente, suspeita ou conhecimento de varizes esofágicas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou grandes anomalias vasculares intraespinais ou intracerebrais.

O tratamento concomitante com quaisquer outros anticoagulantes, ex.: heparina não fracionada (HNF), heparinas de baixo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados da heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orais (varfarina, dabigatrano etexilato, apixabano, etc.), exceto nas circunstâncias específicas de mudança de terapêutica anticoagulante (ver secção 4.2) ou quando são administradas doses de HNF necessárias para manter aberto um acesso venoso central ou um cateter arterial (ver secção 4.5).

Doença hepática associada a coagulopatia e risco de hemorragia clinicamente relevante incluindo doentes com cirrose com Child Pugh B e C (ver secção 5.2).

Gravidez e amamentação (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Recomenda-se vigilância clínica, de acordo com as práticas de anticoagulação, durante todo o período de tratamento.

Risco hemorrágico

Tal como com outros anticoagulantes, os doentes que tomam Rivaroxabano Accord devem ser cuidadosamente observados quanto a sinais de hemorragia. Recomenda-se precaução ao ser utilizado em situações com risco aumentado de hemorragia. A administração de Rivaroxabano Accord deve ser interrompida se ocorrer hemorragia grave (ver secção 4.9).

Nos estudos clínicos, foram observadas com maior frequência hemorragias das mucosas (ex.: epistaxe, gengival, gastrointestinal, genitourinária incluindo hemorragia vaginal anormal ou menstrual aumentada) e anemia durante o tratamento prolongado com rivaroxabano, comparativamente ao tratamento com AVK. Assim, para além de uma vigilância clínica adequada, testes laboratoriais de hemoglobina/hematócrito podem ser uma mais-valia para detetar hemorragias ocultas e quantificar a relevância clínica de uma hemorragia óbvia, quando considerado necessário.

Vários subgrupos de doentes, como abaixo detalhado, apresentam um risco aumentado de hemorragia. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas de complicações hemorrágicas e anemia após o início do tratamento (ver secção 4.8). Em doentes que estejam a receber rivaroxabano para a prevenção do TEV após uma artroplastia da anca ou joelho, isto pode ser feito através do exame físico regular dos doentes, observação cuidadosa da drenagem de ferida cirúrgica e medições periódicas da hemoglobina. Qualquer diminuição inexplicável da hemoglobina ou da pressão sanguínea deve conduzir a uma pesquisa de um local hemorrágico.

Embora o tratamento com rivaroxabano não necessite de monitorização de rotina da exposição, a medição dos níveis de rivaroxabano pelo teste quantitativo calibrado antifator Xa pode ser útil em situações excecionais em que o conhecimento da exposição ao rivaroxabano pode ajudar a fundamentar decisões clínicas, ex.: sobredosagem e cirurgia de emergência (ver secções 5.1 e 5.2).

Compromisso renal

Em doentes com compromisso renal grave (taxa de depuração da creatinina < 30 ml/min) os níveis plasmáticos de rivaroxabano podem aumentar significativamente (em média 1,6 vezes), o que pode originar um aumento do risco de hemorragia.

Rivaroxabano Accord deve ser utilizado com precaução em doentes com uma taxa de depuração de creatinina de 15 - 29 ml/min. A utilização não é recomendada em doentes com depuração da creatinina < 15 ml/min (ver secções 4.2 e 5.2).

Rivaroxabano Accord deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal moderado (taxa de depuração da creatinina de 30 - 49 ml/min) tratados concomitantemente com outros medicamentos que aumentam as concentrações plasmáticas de rivaroxabano (ver secção 4.5).

Interação com outros medicamentos

A utilização de Rivaroxabano Accord não é recomendada em doentes a receber tratamento sistémico concomitante com antimicóticos azólicos (tais como cetoconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol) ou inibidores da protease do VIH (ex.: ritonavir). Estas substâncias ativas são potentes inibidores do CYP3A4 e da glicoproteína P (gp-P) e por este motivo podem aumentar as concentrações plasmáticas de rivaroxabano até um grau clinicamente relevante (em média 2,6 vezes) que pode originar um risco aumentado de hemorragia (ver secção 4.5).

Deve ter-se precaução se os doentes são concomitantemente tratados com medicamentos que afetem a hemostase tais como medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), ácido acetilsalicílico (AAS) e inibidores da agregação plaquetária ou inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e inibidores da recaptção da serotonina e norepinefrina (IRSN). Deve ser considerado um tratamento profilático adequado para doentes com risco de doença ulcerosa gastrointestinal (ver secção 4.5).

Outros fatores de risco hemorrágico

Tal como outros antitrombóticos, rivaroxabano não é recomendado em doentes com risco aumentado de hemorragia, tais como:

- doenças hemorrágicas congénitas ou adquiridas
- hipertensão arterial grave não controlada

- outras doenças gastrointestinais sem ulceração ativa que podem potencializar o aparecimento de complicações hemorrágicas (ex.: doença inflamatória do intestino, esofagite, gastrite e doença de refluxo gastroesofágico)
- retinopatia vascular
- bronquiectasias ou antecedentes de hemorragia pulmonar

Doentes com cancro

Doentes com doença maligna podem, simultaneamente, apresentar maior risco de hemorragia e trombose. O benefício individual do tratamento antitrombótico deve ser ponderado em relação ao risco de hemorragia em doentes com cancro ativo dependendo da localização do tumor, terapêutica antineoplásica e estadió da doença. Os tumores localizados no trato gastrointestinal ou genitourinário têm sido associados a um risco aumentado de hemorragia durante a terapêutica com rivaroxabano. A utilização de rivaroxabano está contraindicada em doentes com neoplasias malignas com elevado risco de hemorragia (ver secção 4.3).

Doentes com válvulas protésicas

O rivaroxabano não deve ser utilizado como tromboprofilaxia em doentes submetidos recentemente a uma substituição percutânea da válvula aórtica (TAVR). A segurança e a eficácia de rivaroxabano não foram estudadas em doentes com válvulas cardíacas protésicas; conseqüentemente, não existem dados que confirmem que o rivaroxabano assegura a anticoagulação adequada nesta população de doentes. O tratamento com Rivaroxabano Accord não é recomendado nestes doentes.

Doentes com síndrome antifosfolípídica

Os anticoagulantes orais de ação direta (ACoAD) incluindo o rivaroxabano não são recomendados em doentes com antecedentes de trombose diagnosticados com síndrome antifosfolípídica. O tratamento com ACoAD pode estar associado a um aumento das taxas de acontecimentos trombóticos recorrentes em comparação com a terapêutica com antagonistas da vitamina K em especial para os doentes triplo-positivos (para a presença dos anticorpos anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti-beta2 glicoproteína I).

Cirurgia por fratura da anca

O rivaroxabano não foi estudado em estudos clínicos intervencionais em doentes submetidos a cirurgia por fratura da anca, para avaliar a eficácia e segurança.

Doentes com EP hemodinamicamente instáveis ou doentes que necessitam de trombólise ou embolectomia pulmonar

Rivaroxabano Accord não é recomendado como alternativa à heparina não fracionada em doentes com embolismo pulmonar que são hemodinamicamente instáveis ou que possam ser sujeitos a trombólise ou embolectomia pulmonar, uma vez que a segurança e a eficácia do rivaroxabano nestas situações clínicas não foram estabelecidas.

Punção ou anestesia espinal/epidural

Quando é empregue anestesia neuraxial (anestesia epidural/espinal) ou punção epidural/espinal, os doentes tratados com agentes antitrombóticos para a prevenção de complicações tromboembólicas apresentam risco de desenvolverem um hematoma espinal ou epidural, o que pode resultar em paralisia prolongada ou permanente. O risco destes acontecimentos poderá ser aumentado pela utilização pós-operatória de cateteres epidurais internos ou pela utilização concomitante de medicamentos que afetam a hemostase. O risco pode também ser aumentado pela punção espinal ou epidural repetida ou traumática. Os doentes devem ser frequentemente monitorizados relativamente a sinais e sintomas de alteração neurológica (ex.: dormência ou fraqueza das pernas, disfunção da bexiga ou intestino). Se for observada alteração neurológica, são necessários o diagnóstico e o tratamento urgentes. Antes da intervenção neuraxial, o médico deve considerar o potencial benefício versus o

risco em doentes tratados com anticoagulantes ou em doentes que irão ser tratados com anticoagulantes para a tromboprolifaxia.

Para reduzir o risco potencial de hemorragia associado com a utilização concomitante de rivaroxabano e anestesia neuraxial (epidural/espinal) ou punção epidural, considerar o perfil farmacocinético do rivaroxabano. A colocação ou remoção de um cateter epidural ou punção lombar é melhor realizada quando se estima que o efeito anticoagulante do rivaroxabano é baixo (ver secção 5.2).

Antes da remoção de um cateter epidural, devem ter decorrido pelo menos 18 horas após a última administração de rivaroxabano. A seguir à remoção do cateter, devem decorrer pelo menos 6 horas antes de ser administrada a dose seguinte de rivaroxabano.

Se ocorrer punção traumática, a administração do rivaroxabano deve ser adiada por 24 horas.

Recomendações posológicas antes e depois de procedimentos invasivos e intervenções cirúrgicas que não artroplastia eletiva da anca ou joelho

No caso de ser necessário um procedimento invasivo ou uma intervenção cirúrgica, Rivaroxabano Accord 10 mg deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes da intervenção, se possível, e de acordo com o critério clínico do médico. Se o procedimento não puder ser adiado, o risco acrescido de hemorragia deve ser avaliado em relação à urgência da intervenção.

Rivaroxabano Accord deve ser reiniciado logo que possível após o procedimento invasivo ou a intervenção cirúrgica, desde que a situação clínica o permita e a hemostase adequada tenha sido estabelecida conforme determinado pelo médico assistente (ver secção 5.2).

População idosa

A idade avançada pode aumentar o risco de hemorragia (ver secção 5.2).

Reações dermatológicas

Foram notificadas reações cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica e síndrome de DRESS, durante a vigilância pós-comercialização, associadas à utilização de rivaroxabano (ver secção 4.8). Os doentes parecem estar em maior risco para estas reações no início da terapêutica: o início da reação ocorre na maioria dos casos nas primeiras semanas de tratamento. O rivaroxabano deve ser interrompido na primeira manifestação de uma erupção cutânea grave (ex.: disseminação intensa e/ou formação de bolhas) ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade em associação com lesões da mucosa.

Informação sobre excipientes

Rivaroxabano Accord contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Inibidores do CYP3A4 e da gp-P

A coadministração de rivaroxabano com cetoconazol (400 mg uma vez ao dia) ou ritonavir (600 mg duas vezes ao dia) originou um aumento de 2,6 vezes / 2,5 vezes da média da AUC do rivaroxabano e um aumento de 1,7 vezes / 1,6 vezes da média da C_{max} do rivaroxabano, com aumentos significativos nos efeitos farmacodinâmicos o que pode originar um risco aumentado de hemorragia. Deste modo, a utilização de rivaroxabano não é recomendada em doentes submetidos a tratamento sistémico concomitante com antimicóticos azólicos tais como cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol ou inibidores da protease do VIH. Estas substâncias ativas são potentes inibidores do CYP3A4 e da gp-P (ver secção 4.4).

Prevê-se que substâncias ativas que inibam fortemente apenas uma das vias de eliminação de rivaroxabano, quer o CYP3A4 quer a gp-P, aumentem em menor grau as concentrações plasmáticas de rivaroxabano. A claritromicina (500 mg duas vezes ao dia), por exemplo, considerada como um potente inibidor do CYP3A4 e um inibidor moderado da gp-P, originou um aumento de 1,5 vezes da média da AUC do rivaroxabano e um aumento de 1,4 vezes na C_{max} . Provavelmente, a interação com a claritromicina não é clinicamente relevante na maioria dos doentes, mas pode ser potencialmente significativa em doentes de alto risco (para doentes com compromisso renal: ver secção 4.4).

A eritromicina (500 mg três vezes ao dia), que inibe moderadamente o CYP3A4 e a gp-P, originou um aumento de 1,3 vezes da média da AUC e da C_{max} do rivaroxabano. Provavelmente, a interação com a eritromicina não é clinicamente relevante na maioria dos doentes, mas pode ser potencialmente significativa em doentes de alto risco.

A eritromicina (500 mg três vezes ao dia) originou um aumento de 1,8 vezes da média da AUC do rivaroxabano e de 1,6 vezes da C_{max} em indivíduos com compromisso renal ligeiro quando comparados com indivíduos com função renal normal. Em indivíduos com compromisso renal moderado, a eritromicina originou um aumento de 2,0 vezes da média da AUC do rivaroxabano e de 1,6 vezes na C_{max} quando comparados com indivíduos com função renal normal. O efeito da eritromicina é aditivo ao do compromisso renal (ver secção 4.4).

O fluconazol (400 mg uma vez por dia) considerado como um inibidor moderado da CYP3A4, originou um aumento de 1,4 vezes da AUC média do rivaroxabano e um aumento de 1,3 vezes da C_{max} média. Provavelmente, a interação com o fluconazol não é clinicamente relevante na maioria dos doentes, mas pode ser potencialmente significativa em doentes de alto risco (para doentes com compromisso renal: ver secção 4.4).

Face aos dados clínicos disponíveis com droderanona serem limitados, a coadministração com rivaroxabano deve ser evitada.

Anticoagulantes

Após a administração combinada de enoxaparina (dose única de 40 mg) com rivaroxabano (dose única de 10 mg), foi observado um efeito aditivo sobre a atividade do antifator Xa, sem quaisquer efeitos adicionais sobre os testes de coagulação (TP, aPTT). A enoxaparina não afetou as propriedades farmacocinéticas do rivaroxabano.

Devido ao risco aumentado de hemorragia, deve ter-se precaução se os doentes são tratados concomitantemente com quaisquer outros anticoagulantes (ver secções 4.3 e 4.4).

AINEs/ inibidores da agregação plaquetária

Não foi observado nenhum prolongamento, clinicamente relevante, do tempo de hemorragia, após a administração concomitante de rivaroxabano (15 mg) e de 500 mg de naproxeno. Contudo, poderão existir indivíduos com uma resposta farmacodinâmica mais pronunciada.

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

O clopidogrel (dose de carga de 300 mg, seguida da dose de manutenção de 75 mg) não mostrou nenhuma interação farmacocinética com rivaroxabano (15 mg), contudo, foi observado um aumento relevante no tempo de hemorragia num subgrupo de doentes não correlacionado com a agregação plaquetária, nem com os níveis de P-selectina ou dos recetores GPIIb/IIIa.

Deve ter-se precaução nos doentes tratados concomitantemente com AINEs (incluindo ácido acetilsalicílico) e inibidores da agregação plaquetária, porque estes medicamentos aumentam, normalmente, o risco de hemorragia (ver secção 4.4).

ISRS/IRSN

Assim como com outros anticoagulantes, poderá existir a possibilidade dos doentes apresentarem um maior risco de hemorragia em caso de utilização concomitante com ISRS ou IRSN, devido ao seu efeito relatado sobre as plaquetas. Quando utilizados concomitantemente no programa clínico do

rivaroxabano, observaram-se taxas numericamente superiores de hemorragias principais ou não principais, clinicamente relevantes, em todos os grupos de tratamento.

Varfarina

A passagem de doentes da varfarina, um antagonista da vitamina K (INR 2,0 a 3,0) para rivaroxabano (20 mg) ou de rivaroxabano (20 mg) para varfarina (INR 2,0 a 3,0) aumentou o tempo de protrombina/INR (Neoplastin) de forma mais do que aditiva (podem observar-se valores individuais do INR até 12), enquanto que os efeitos sobre o aPTT, a inibição da atividade do fator Xa e o potencial da trombina endógena foram aditivos.

Se se desejar testar os efeitos farmacodinâmicos do rivaroxabano durante o período de passagem, podem utilizar-se a atividade antifator Xa, PiCT e Heptest dado que estes testes não foram afetados pela varfarina. No quarto dia após a última dose de varfarina, todos os testes (incluindo TP, aPTT, inibição da atividade do fator Xa e PTE) refletiram apenas o efeito do rivaroxabano.

Se se desejar testar os efeitos farmacodinâmicos da varfarina durante o período de passagem, pode utilizar-se a determinação do INR na C_{min} do rivaroxabano (24 horas após a toma anterior de rivaroxabano) dado que este teste é minimamente afetado pelo rivaroxabano neste ponto.

Não se observaram interações farmacocinéticas entre a varfarina e o rivaroxabano.

Indutores do CYP3A4

A coadministração de rivaroxabano com rifampicina, um potente indutor do CYP3A4, originou uma diminuição aproximada de 50% da média da AUC do rivaroxabano, com diminuições paralelas nos seus efeitos farmacodinâmicos. O uso concomitante de rivaroxabano com outros indutores potentes do CYP3A4 (ex.: fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou hipericão (*Hypericum perforatum*)) pode originar também a redução das concentrações plasmáticas do rivaroxabano. Por este motivo, a administração concomitante de indutores potentes do CYP3A4 deve ser evitada a menos que o doente seja observado atentamente quanto a sinais e sintomas de trombose.

Outros tratamentos concomitantes

Não foram observadas interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas clinicamente relevantes quando o rivaroxabano foi coadministrado com midazolam (substrato do CYP3A4), digoxina (substrato da gp-P), atorvastatina (substrato do CYP3A4 e da gp-P) ou omeprazol (inibidor da bomba de protões). O rivaroxabano não inibe nem induz nenhuma isoforma importante do CYP, como o CYP3A4.

Não se observou nenhuma interação clinicamente relevante com os alimentos (ver secção 4.2).

Parâmetros laboratoriais

Os parâmetros de coagulação (ex.: TP, aPTT, HepTest) são afetados conforme esperado pelo modo de ação do rivaroxabano (ver secção 5.1).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A segurança e eficácia de rivaroxabano não foram estabelecidas em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Devido à potencial toxicidade reprodutiva, ao risco intrínseco de hemorragia e à evidência de que o rivaroxabano atravessa a placenta, o rivaroxabano é contra-indicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

As mulheres em idade fértil devem evitar engravidar durante o tratamento com rivaroxabano.

Amamentação

A segurança e eficácia de rivaroxabano não foram estabelecidas na mulher a amamentar. Os dados obtidos em animais indicam que rivaroxabano é excretado no leite. Deste modo, o rivaroxabano é

contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3). Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica.

Fertilidade

Não se realizaram estudos específicos com rivaroxabano para avaliar os efeitos sobre a fertilidade no ser humano. Não se observaram quaisquer efeitos num estudo de fertilidade masculina e feminina realizado em ratos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do rivaroxabano sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Foram notificadas reações adversas como síncope (frequência: pouco frequentes) e tonturas (frequência: frequentes) (ver secção 4.8).

Os doentes com estas reações adversas não devem conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança do rivaroxabano foi avaliada em treze estudos de referência de fase III (ver Quadro 1).

Globalmente, foram expostos ao rivaroxabano 69.608 doentes adultos em dezanove estudos de fase III e 488 doentes pediátricos e em dois estudos pediátricos de fase II e dois estudos de fase III.

Quadro 1: Número de doentes estudados, dose diária total e duração máxima do tratamento em estudos de fase III em doentes adultos e pediátricos

Indicações	Número de doentes*	Dose diária total	Duração máxima do tratamento
Prevenção do tromboembolismo venoso (TEV) em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho	6.097	10 mg	39 dias
Prevenção do TEV em doentes não cirúrgicos	3.997	10 mg	39 dias
Tratamento da trombose venosa profunda (TVP), embolismo pulmonar (EP) e prevenção da recorrência	6.790	Dia 1 - 21: 30 mg Dia 22 e seguintes: 20 mg Depois de pelo menos 6 meses: 10 mg ou 20 mg	21 meses
Tratamento do TEV e prevenção da recorrência de TEV em recém-nascidos de termo e em crianças com menos de 18 anos de idade após o início do tratamento anticoagulante padrão	329	Dose ajustada em função do peso corporal de modo a se atingir uma exposição semelhante à observada em adultos tratados para TVP com 20 mg de rivaroxabano uma vez por dia	12 meses

Indicações	Número de doentes*	Dose diária total	Duração máxima do tratamento
Prevenção do AVC e do embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não-valvular	7.750	20 mg	41 meses
Prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes após uma síndrome coronária aguda (SCA)	10.225	5 mg ou 10 mg, respetivamente, coadministrados com AAS ou AAS mais clopidogrel ou ticlopidina	31 meses
Prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes com DAC/DAP	18.244	5 mg coadministrados com AAS ou 10 mg isoladamente	47 meses
	3.256**	5 mg coadministrados com AAS	42 meses

*Doentes expostos a pelo menos uma dose de rivaroxabano

** Do estudo VOYAGER PAD

As reações adversas notificadas com maior frequência em doentes aos quais foi administrado rivaroxabano foram hemorragias (Quadro 2) (ver também secção 4.4 e “Descrição das reações adversas selecionadas” abaixo). As hemorragias notificadas com maior frequência foram epistaxe (4,5%) e hemorragia do trato gastrointestinal (3,8%).

Quadro 2: Taxas de acontecimentos hemorrágicos* e anemia em doentes expostos ao rivaroxabano nos estudos de fase III em doentes adultos e pediátricos concluídos

Indicação	Qualquer hemorragia	Anemia
Prevenção do tromboembolismo venoso (TEV) em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho	6,8% dos doentes	5,9% dos doentes
Prevenção do tromboembolismo venoso em doentes com patologias médicas	12,6% dos doentes	2,1% dos doentes
Tratamento da TVP, EP e prevenção de recorrências	23% dos doentes	1,6% dos doentes
Tratamento do TEV e prevenção da recorrência de TEV em recém-nascidos de termo e em crianças com menos de 18 anos de idade após o início do tratamento anticoagulante padrão	39,5% dos doentes	4,6% dos doentes

Indicação	Qualquer hemorragia	Anemia
Prevenção de AVC e embolismo sistêmico em doentes com fibrilhação auricular não valvular	28 por 100 doentes-ano	2,5 por 100 doentes-ano
Prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes após um SCA	22 por 100 doentes-ano	1,4 por 100 doentes-ano
Prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes com DAC/DAP	6,7 por 100 doentes-ano	0,15 por 100 doentes-ano**
	8,38 por 100 doentes-ano [#]	0,74 por 100 doentes-ano*** [#]

* Para todos os estudos com rivaroxabano foram recolhidos, notificados e adjudicados todos os acontecimentos hemorrágicos.

** No estudo COMPASS, existe uma incidência baixa de anemia dado ter sido utilizada uma abordagem seletiva para recolha de acontecimentos adversos

*** Aplicou-se uma abordagem seletiva para recolha de acontecimentos adversos

Do estudo VOYAGER PAD

Lista tabelada de reações adversas

As frequências das reações adversas notificadas com o rivaroxabano em doentes adultos e pediátricos estão resumidas abaixo no Quadro 3, por classe de sistema de órgãos (em MedDRA) e por frequência.

As frequências são definidas como:

muito frequentes ($\geq 1/10$)

frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

muito raros ($< 1/10.000$)

desconhecido (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Quadro 3: Todas as reações adversas notificadas em doentes adultos em estudos clínicos de fase III ou por utilização pós-comercialização* e em dois estudos de fase II e dois estudos de fase III em doentes pediátricos

Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático				
Anemia (incl. parâmetros laboratoriais respetivos)	Trombocitose (incl. aumento da contagem de plaquetas) ^A , Trombocitopenia			
Doenças do sistema imunitário				
	Reação alérgica, dermatite alérgica, Angioedema e edema alérgico		Reações anafiláticas, incluindo choque anafilático	
Doenças do sistema nervoso				
Tonturas, cefaleias	Hemorragia cerebral e intracraniana, síncope			
Afeções oculares				
Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)				
Cardiopatias				

Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
	Taquicardia			
Vasculopatias				
Hipotensão, hematoma				
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				
Epistaxe, hemoptise			Pneumonia eosinofílica	
Doenças gastrointestinais				
Hemorragia gengival, hemorragia do trato gastrointestinal (incl. hemorragia retal), dores gastrointestinais e dores abdominais, dispepsia, náuseas, obstipação ^A , diarreia, vômitos ^A	Xerostomia			
Afeções hepatobiliares				
Aumento das transaminases	Compromisso hepático, Aumento da bilirrubina, aumento da fosfatase alcalina sérica ^A , aumento da GGT ^A	Icterícia, Bilirrubina conjugada aumentada (com ou sem aumento concomitante da ALT), Colestase, Hepatite (incl. Lesão hepatocelular)		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
Prurido (incl. casos pouco frequentes de prurido generalizado), exantema cutâneo, equimose, hemorragia cutânea e subcutânea	Urticária		Síndrome de Stevens-Johnson/ Nécrose Epidérmica Tóxica, Síndrome de DRESS	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				
Dor nas extremidades ^A	Hemartrose	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundária a hemorragia
Doenças renais e urinárias				
Hemorragia do trato urogenital (incl. hematúria e menorragia ^B), compromisso renal (incl. aumento da creatinina no sangue, aumento da ureia no sangue)				Insuficiência renal/insuficiência renal aguda secundária a uma hemorragia suficiente para causar hipoperfusão, Nefropatia relacionada com anticoagulante
Perturbações gerais e alterações no local de administração				

Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Febre ^A , edema periférico, diminuição da força e energia de um modo geral (incl. fadiga e astenia)	Sensação de mal-estar	Edema localizado ^A		
Exames complementares de diagnóstico				
	Aumento da HDL ^A , aumento da lipase ^A , aumento da amilase ^A			
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações				
Hemorragia pós-procedimento (incl. anemia pós-operatória e hemorragia da ferida), contusão, secreção da ferida ^A		Pseudoaneurisma vascular ^C		

A: observados na prevenção do TEV em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho

B: observados no tratamento da TVP, EP e na prevenção de recorrência como muito frequentes em mulheres com <55 anos

C: observados como pouco frequentes na prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes após uma SCA (após intervenção coronária percutânea)

* Aplicou-se uma abordagem seletiva pré-especificada para a recolha de acontecimentos adversos em estudos de fase III selecionados. A incidência de reações adversas não aumentou e não foi identificada nenhuma reação adversa medicamentosa nova após a análise destes estudos.

Descrição das reações adversas selecionadas

Devido ao modo de ação farmacológico, a utilização de rivaroxabano pode estar associada a um risco acrescido de hemorragia, oculta ou evidente, de qualquer tecido ou órgão, que pode resultar em anemia pós-hemorrágica. Os sinais, sintomas e gravidade (incluindo um desfecho fatal) irão variar de acordo com a localização e o grau ou a extensão da hemorragia e/ou anemia (ver secção 4.9 Controlo da hemorragia). Nos estudos clínicos, foram observadas com maior frequência hemorragias das mucosas (ex.: epistaxe, gengival, gastrointestinal, genitourinária incluindo hemorragia vaginal anormal ou menstrual aumentada) e anemia durante o tratamento prolongado com rivaroxabano, comparativamente ao tratamento com AVK. Assim, para além de uma vigilância clínica adequada, testes laboratoriais de hemoglobina/hematócrito podem ser uma mais-valia para detetar hemorragias ocultas e quantificar a relevância clínica de uma hemorragia óbvia, quando considerado necessário. O risco de hemorragias pode estar aumentado em certos grupos de doentes, como por exemplo, os doentes com hipertensão arterial grave não controlada e/ou em tratamento concomitante afetando a hemostase (ver secção 4.4 “Risco hemorrágico”). A hemorragia menstrual pode estar intensificada e/ou prolongada. As complicações hemorrágicas poderão apresentar-se como fraqueza, palidez, tonturas, cefaleias ou edema inexplicável, dispneia e choque inexplicável. Em alguns casos, observaram-se como consequência da anemia, sintomas de isquémia cardíaca como dor no peito ou angina de peito.

Foram notificadas com o rivaroxabano complicações secundárias conhecidas à hemorragia grave, tais como síndrome compartimental e insuficiência renal, devidas à hipoperfusão ou nefropatia relacionada com anticoagulante. Por este motivo, ao avaliar-se o estado de qualquer doente tratado com anticoagulantes, deverá ser considerada a possibilidade de hemorragia.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Foram notificados casos raros de sobredosagem com doses até 1060 mg. Em casos de sobredosagem, o doente deve ser cuidadosamente observado quanto a complicações hemorrágicas ou outras reações adversas (ver secção “Controlo da hemorragia”). Devido à absorção limitada, prevê-se um efeito máximo sem aumento adicional da exposição plasmática média em doses supratrapêuticas de 50 mg ou mais de rivaroxabano.

Está disponível um agente de reversão específico (andexanet alfa) que antagoniza o efeito farmacodinâmico do rivaroxabano (ver o Resumo das Características do Medicamento andexanet alfa).

Em caso de sobredosagem com rivaroxabano poderá ser considerada a utilização de carvão ativado para reduzir a absorção.

Controlo da hemorragia

Se ocorrer uma complicação hemorrágica num doente tratado com rivaroxabano, a administração seguinte de rivaroxabano deve ser adiada ou o tratamento interrompido, se se considerar adequado. O rivaroxabano tem uma semivida de aproximadamente 5 a 13 horas (ver secção 5.2). O tratamento deve ser individualizado de acordo com a gravidade e a localização da hemorragia. Pode utilizar-se o tratamento sintomático apropriado conforme necessário, como por exemplo compressão mecânica (ex.: na epistaxe grave), hemostase cirúrgica com procedimentos de controlo da hemorragia, reposição hídrica e suporte hemodinâmico, produtos derivados do sangue (concentrado de eritrócitos ou plasma fresco congelado, dependendo se está associada uma anemia ou coagulopatia) ou plaquetas.

Se a hemorragia não puder ser controlada com as medidas anteriores, deve considerar-se a administração de um agente de reversão do inibidor do factor Xa específico (andexanet alfa), que antagoniza o efeito farmacodinâmico do rivaroxabano ou de um agente procoagulante específico, como por exemplo, concentrado de complexo de protrombina (CCP), concentrado de complexo de protrombina ativado (PCCA) ou fator VIIa recombinante (FVIIa-r). Contudo, existe atualmente experiência clínica muito limitada com a utilização destes medicamentos em indivíduos tratados com rivaroxabano. A recomendação também é baseada nos dados não clínicos limitados. O ajuste da dose de fator VIIa recombinante deve ser considerado e titulado em função da melhoria da hemorragia. Dependendo da disponibilidade local, em caso de grandes hemorragias deve considerar-se a consulta de um especialista em coagulação (secção 5.1).

Não se espera que o sulfato de protamina e a vitamina K afetem a atividade anticoagulante do rivaroxabano. Existe uma experiência limitada com ácido tranexâmico e não existe experiência com ácido aminocapróico e aprotinina em indivíduos tratados com rivaroxabano. Não existe nem uma justificação clínica sobre o benefício nem experiência com a utilização do hemostático sistémico desmopressina em indivíduos tratados com rivaroxabano. Devido à elevada ligação às proteínas plasmáticas, não é esperado que o rivaroxabano seja dialisável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antitrombóticos, inibidores diretos do fator Xa, código ATC: B01AF01

Mecanismo de ação

O rivaroxabano é um inibidor direto do fator Xa, altamente seletivo, com biodisponibilidade oral. A inibição do fator Xa interrompe as vias intrínseca e extrínseca da cascata de coagulação sanguínea,

inibindo a formação de trombina e o desenvolvimento de trombos. O rivaroxabano não inibe a trombina (fator II ativado) e não foram demonstrados efeitos sobre as plaquetas.

Efeitos farmacodinâmicos

No ser humano foi observada inibição dose-dependente da atividade do fator Xa. O tempo de protrombina (TP) é influenciado pelo rivaroxabano de uma forma dependente da dose, com uma estreita correlação com as concentrações plasmáticas (valor r igual a 0,98) quando se emprega Neoplastin para o ensaio. Outros reagentes originariam resultados diferentes. A leitura do TP deve ser feita em segundos, porque o INR está apenas calibrado e validado para os cumarínicos e não pode ser usado para nenhum outro anticoagulante. Em doentes submetidos a grande cirurgia ortopédica, os percentis 5/95 de TP (Neoplastin) 2 - 4 horas após a ingestão do comprimido (ou seja, no momento do efeito máximo) variaram de 13 a 25 seg. (valores basais antes da cirurgia 12 a 15 seg.).

Num estudo de farmacologia clínica sobre a farmacodinâmica de reversão do rivaroxabano em doentes adultos saudáveis (n=22), foram avaliados os efeitos de doses únicas (50 UI/Kg) de dois tipos diferentes de CCPs, um CCP de 3 fatores (Fatores II, IX e X) e um CCP de 4 fatores (Fatores II, VII, IX e X). O CCP de 3 fatores reduziu os valores médios de TP de Neoplastin de aproximadamente 1,0 segundo em 30 minutos em comparação com reduções de aproximadamente 3,5 segundos observadas com o CCP de 4 fatores. Por outro lado, o CCP de 3 fatores teve um melhor e mais rápido efeito global na reversão das alterações na formação da trombina endógena que o CCP de 4 fatores (ver secção 4.9).

O tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) e o HepTest são igualmente prolongados, de forma dose-dependente; contudo, não são recomendados para avaliar o efeito farmacodinâmico do rivaroxabano. Não há necessidade de monitorização dos parâmetros da coagulação durante o tratamento com rivaroxabano na prática clínica. Contudo, se clinicamente indicado, podem determinar-se os níveis de rivaroxabano através de testes quantitativos calibrados de antifator Xa (ver secção 5.2).

Eficácia e segurança clínicas

Prevenção do TEV em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho

O programa clínico de rivaroxabano foi concebido para demonstrar a eficácia de rivaroxabano para a prevenção de TEV, ou seja, trombose venosa profunda proximal e distal (TVP) e embolismo pulmonar (EP), em doentes submetidos a grande cirurgia ortopédica dos membros inferiores. Mais de 9.500 doentes (7.050 submetidos a cirurgia de substituição total da anca e 2.531 submetidos a cirurgia de substituição total do joelho) foram estudados em estudos clínicos de fase III, controlados, aleatorizados, e de dupla ocultação, o programa RECORD.

O rivaroxabano 10 mg uma vez por dia (1 x ao dia), iniciado não antes de 6 horas após a intervenção foi comparado com a enoxaparina 40 mg, uma vez ao dia, iniciada 12 horas antes da intervenção. Em todos os três estudos de fase III (ver quadro 4) rivaroxabano reduziu significativamente a taxa global de TEV (qualquer TVP, EP venograficamente detetada ou sintomática não-fatal e morte) e TEV grave (TVP proximal, EP não-fatal e TEV relacionado com a morte), os principais *endpoints* pré-definidos de eficácia primária e secundária. Além disso, nos três estudos, a taxa de TEV sintomática (TVP sintomática, EP não fatais, TEV relacionado com a morte) foi menor nos doentes tratados com rivaroxabano, em comparação com os doentes tratados com enoxaparina.

O principal *endpoint* de segurança, hemorragia grave, apresentou taxas comparáveis para os doentes tratados com 10 mg de rivaroxabano comparado com 40 mg de enoxaparina.

Quadro 4: Resultados de segurança e eficácia dos estudos clínicos de fase III

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
População do estudo	4.541 doentes submetidos a cirurgia de substituição total da anca			2.509 doentes submetidos a cirurgia de substituição total da anca			2.531 doentes submetidos a cirurgia de substituição total do joelho		
Posologia e duração do tratamento após cirurgia	Rivaroxabano 10 mg uma vez ao dia 35 ± 4 dias	Enoxaparina 40 mg uma vez ao dia 35 ± 4 dias	p	Rivaroxabano 10 mg uma vez ao dia 35 ± 4 dias	Enoxaparina 40 mg uma vez ao dia 12 ± 2 dias	p	Rivaroxabano 10 mg uma vez ao dia 12 ± 2 dias	Enoxaparina 40 mg uma vez ao dia 12 ± 2 dias	p
TEV total	18 (1,1%)	58 (3,7%)	<0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	<0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	<0,001
TEV grave	4 (0,2%)	33 (2,0%)	<0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	<0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
TEV sintomática	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Hemorragias graves	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

A análise dos resultados agrupados dos estudos clínicos de fase III corroborou os dados obtidos em estudos individuais sobre a redução de TEV total, TEV grave e sintomático com 10 mg de rivaroxabano, uma vez por dia, em comparação com 40 mg de enoxaparina, uma vez por dia.

Para além do programa RECORD de fase III, um estudo coorte (XAMOS), pós-autorização, não-intervencional, sem ocultação foi realizado em 17.413 doentes submetidos a grande cirurgia ortopédica da anca ou joelho, para comparar rivaroxabano com outra tromboprofilaxia farmacológica (cuidados padrão) em condições de vida real. O TEV sintomático ocorreu em 57 (0,6%) doentes do grupo de rivaroxabano (n=8.778) e 88 (1,0%) doentes do grupo de cuidados padrão (n=8.635; 0,63 HR; IC 95%: 0,43-0,91), população de segurança). Ocorreram hemorragias graves em 35 (0,4%) e 29 (0,3%) doentes do grupo de rivaroxabano e de cuidados padrão (1,10 HR; IC 95%: 0,67-1,80). Assim, os resultados foram consistentes com os resultados dos estudos aleatorizados de referência.

Tratamento da TVP, EP e prevenção da TVP recorrente e EP

O programa clínico de rivaroxabano foi concebido para demonstrar a eficácia de rivaroxabano no início e continuação do tratamento da TVP aguda e EP e da prevenção da recorrência.

Foram estudados mais de 12.800 doentes em quatro estudos clínicos controlados aleatorizados de fase III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension e Einstein Choice) e adicionalmente, foi realizada uma análise agrupada pré-definida dos estudos Einstein DVT e Einstein PE. A duração de tratamento total combinada de todos os estudos atingiu um máximo de 21 meses.

No estudo Einstein DVT, 3.449 doentes com TVP aguda foram estudados no tratamento da TVP e da prevenção da TVP recorrente e EP (doentes que se apresentaram com EP sintomático foram excluídos deste estudo). A duração do tratamento foi de 3, 6 ou 12 meses dependendo do critério clínico do investigador.

No tratamento inicial de 3 semanas da TVP aguda foram administrados 15 mg de rivaroxabano duas vezes por dia. Esta dose foi seguida de 20 mg de rivaroxabano uma vez por dia.

No Einstein PE, 4.832 doentes com EP agudo foram estudados no tratamento do EP e na prevenção da TVP recorrente e EP. A duração do tratamento foi de 3, 6 ou 12 meses dependendo do critério clínico do investigador.

No tratamento inicial do EP agudo foram administrados 15 mg de rivaroxabano duas vezes por dia durante três semanas. Esta dose foi seguida de 20 mg de rivaroxabano uma vez por dia.

Em ambos os estudos, Einstein DVT e Einstein PE, o regime de tratamento comparador foi constituído por enoxaparina administrada durante pelo menos 5 dias em associação com um tratamento com um antagonista da vitamina K até que TP/INR estivesse no intervalo terapêutico ($\geq 2,0$). O tratamento continuou com a dose do antagonista da vitamina K ajustada para manter os valores de TP/INR no intervalo terapêutico de 2,0 a 3,0.

No estudo Einstein Extension, 1.197 doentes com TVP ou EP foram estudados na prevenção da TVP recorrente e EP. A duração do tratamento foi de 6 ou 12 meses adicionais nos doentes que completaram 6 a 12 meses de tratamento para o tromboembolismo venoso dependendo do critério clínico do investigador. O rivaroxabano na dose de 20 mg uma vez por dia foi comparado com um placebo.

Os estudos Einstein DVT, PE e Extension utilizaram os mesmos objetivos primários e secundários de avaliação da eficácia pré-definidos. O objetivo primário da eficácia consistiu no TEV sintomático recorrente, definido como composto da TVP recorrente ou do EP fatal ou não-fatal. O objetivo secundário da eficácia foi definido como composto da TVP recorrente, EP não-fatal e mortalidade por todas as causas.

No estudo Einstein Choice, foram estudados 3.396 doentes com TVP e/ou EP sintomático, confirmado, que completaram 6-12 meses de tratamento anticoagulante para a prevenção do EP fatal ou EP ou TVP não fatal, sintomático, recorrente. Os doentes com indicação para anticoagulação com dose terapêutica continuada foram excluídos do estudo. A duração do tratamento foi de até 12 meses conforme a data individual de aleatorização (mediana: 351 dias). Comparou-se 20 mg de rivaroxabano uma vez por dia e 10 mg de rivaroxabano uma vez por dia com 100 mg de ácido acetilsalicílico uma vez por dia.

O objetivo primário da eficácia foi o TEV recorrente, sintomático, definido como composto da TVP recorrente, EP fatal ou não fatal.

No estudo Einstein DVT (ver Quadro 5), o rivaroxabano demonstrou ser não inferior à enoxaparina/AVK em relação ao objetivo primário da eficácia ($p < 0,0001$ (teste de não-inferioridade); Razão de Risco (RR): 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (teste de superioridade)). O benefício clínico efetivo pré-especificado (objetivo primário da eficácia mais acontecimentos hemorrágicos principais) foi notificado com uma RR de 0,67 ((IC 95%: 0,47 - 0,95), valor-p nominal com $p=0,027$) a favor do rivaroxabano. Os valores de INR foram no intervalo terapêutico uma média de 60,3% do tempo para uma duração média de tratamento de 189 dias, e 55,4%, 60,1% e 62,8% do tempo nos grupos de duração de tratamento previsto de 3, 6 e 12 meses, respetivamente. No grupo enoxaparina/AVK, não existe uma relação clara entre o nível do centro TTR médio (Tempo no Intervalo do INR Alvo de 2,0 a 3,0) em tercils de igual tamanho e a incidência de TEV recorrente ($P=0,932$ para interação). No maior tercil de acordo com o centro, a RR com rivaroxabano versus varfarina foi de 0,69 (IC 95%: 0,35 - 1,35).

As taxas de incidência do objetivo primário de segurança (acontecimentos hemorrágicos principais e não principais clinicamente relevantes) assim como do objetivo secundário de segurança (acontecimentos hemorrágicos principais) foram semelhantes nos dois grupos de tratamento.

Quadro 5: Resultados de eficácia e segurança do estudo de fase III Einstein DVT

População do estudo	3.449 doentes com trombose venosa profunda sintomática aguda	
Doses e duração do tratamento	Rivaroxabano^{a)} 3, 6 ou 12 meses N=1.731	Enoxaparina/AVK^{b)} 3, 6 ou 12 meses N=1.718
TEV sintomático recorrente*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP sintomático recorrente	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP sintomática recorrente	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP e TVP sintomáticos	1 (0,1%)	0
EP fatal/morte na qual não se pode excluir EP	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Hemorragia principal ou não principal clinicamente relevante	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Acontecimentos hemorrágicos principais	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxabano 15 mg duas vezes por dia durante 3 semanas seguido de 20 mg uma vez por dia

b) Enoxaparina durante pelo menos 5 dias, sobreposta com e seguida de AVK

* $p < 0,0001$ (não inferioridade para uma RR pré-especificada de 2,0); RR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (superioridade)

No estudo Einstein PE (ver Quadro 6) o rivaroxabano demonstrou ser não inferior à enoxaparina/AVK em relação ao objetivo primário da eficácia ($p=0,0026$ (teste de não-inferioridade); RR: 1,123 (0,749 - 1,684)). O benefício clínico efetivo pré-especificado (objetivo primário da eficácia mais acontecimentos hemorrágicos principais) foi notificado com uma RR de 0,849 ((IC 95%: 0,633 - 1,139), valor-p nominal com $p=0,275$). Os valores de INR foram no intervalo terapêutico uma média de 63% do tempo para uma duração média de tratamento de 215 dias, e 57%, 62% e 65% do tempo nos grupos de duração de tratamento previsto de 3, 6 e 12 meses, respetivamente. No grupo enoxaparina/AVK, não existe uma relação clara entre o nível do centro TTR médio (Tempo no Intervalo do INR Alvo de 2,0 a 3,0) em tercís de igual tamanho e a incidência de TEV recorrente ($p=0,082$ para interação). No maior tercil de acordo com o centro, a RR com rivaroxabano versus varfarina foi de 0,642 (IC 95%: 0,277 - 1,484).

As taxas de incidência do objetivo primário de segurança (acontecimentos hemorrágicos principais e não principais clinicamente relevantes) foram ligeiramente inferiores no grupo de tratamento do rivaroxabano (10,3% (249/2412)) do que no grupo de tratamento enoxaparina/AVK (11,4% (274/2405)). A incidência do objetivo secundário de segurança (acontecimentos hemorrágicos principais) foi inferior no grupo do rivaroxabano (1,1% (26/2412)) do que no grupo de tratamento enoxaparina/AVK (2,2% (52/2405)) com uma RR de 0,493 (IC 95%: 0,308 - 0,789).

Quadro 6: Resultados de eficácia e segurança do estudo de fase III Einstein PE

População do estudo	4.832 doentes com EP sintomático agudo	
Doses e duração do tratamento	Rivaroxabano ^{a)} 3, 6 ou 12 meses N=2.419	Enoxaparina/AVK ^{b)} 3, 6 ou 12 meses N=2.413
TEV sintomático recorrente*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP sintomático recorrente	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP sintomática recorrente	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP e TVP sintomáticos	0	2 (<0,1%)
EP fatal/morte na qual não se pode excluir EP	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Hemorragia principal ou não principal clinicamente relevante	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Acontecimentos hemorrágicos principais	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroxabano 15 mg duas vezes por dia durante 3 semanas seguido de 20 mg uma vez por dia

b) Enoxaparina durante pelo menos 5 dias, sobreposta com e seguida de AVK

* $p < 0,0026$ (não inferioridade para uma RR pré-especificada de 2,0); RR: 1,123 (0,749 - 1,624)

Foi realizada uma análise agrupada pré-especificada do resultado dos estudos Einstein DVT e PE (ver Quadro 7).

Quadro 7: Resultados de eficácia e segurança da análise agrupada do estudos de fase III Einstein DVT e Einstein PE

População do estudo	8.281 doentes com TVP sintomática aguda ou EP	
Doses e duração do tratamento	Rivaroxabano ^{a)} 3, 6 ou 12 meses N=4.150	Enoxaparina/AVK ^{b)} 3, 6 ou 12 meses N=4.131
TEV sintomático recorrente*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP sintomático recorrente	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP sintomática recorrente	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP e TVP sintomáticos	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
EP fatal/morte na qual não se pode excluir EP	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Hemorragia principal ou não principal clinicamente relevante	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Acontecimentos hemorrágicos principais	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Rivaroxabano 15 mg duas vezes por dia durante 3 semanas seguido de 20 mg uma vez por dia

b) Enoxaparina durante pelo menos 5 dias, sobreposta com e seguida de AVK

* $p < 0,0001$ (não inferioridade para uma RR pré-especificada de 1,75); RR: 0,886 (0,661 - 1,186)

O benefício clínico efetivo pré-especificado (objetivo primário da eficácia mais acontecimentos hemorrágicos principais) de uma análise agrupada foi notificado com uma RR de 0,771 ((IC 95%: 0,614 - 0,967), valor-p nominal, $p = 0,0244$).

No estudo Einstein Extension (ver Quadro 8) o rivaroxabano foi superior ao placebo no que respeita aos objetivos primários e secundários da eficácia. Em relação ao objetivo primário de segurança (acontecimentos hemorrágicos principais) verificou-se uma taxa de incidência numericamente mais elevada não significativa em doentes tratados com 20 mg de rivaroxabano uma vez por dia em comparação com o placebo. O objetivo secundário de segurança (acontecimentos hemorrágicos principais ou não principais clinicamente relevantes) apresentou taxas mais elevadas em doentes tratados com 20 mg de rivaroxabano uma vez por dia em comparação com o placebo.

Quadro 8: Resultados de eficácia e segurança do estudo de fase III Einstein Extension

População do estudo	1.197 doentes submetidos a tratamento continuado e prevenção do tromboembolismo venoso recorrente	
Doses e duração do tratamento	Rivaroxabano^{a)} 6 ou 12 meses N=602	Placebo 6 ou 12 meses N=594
TEV sintomático recorrente*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP sintomático recorrente	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP sintomática recorrente	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP fatal/morte na qual não se pode excluir EP	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Acontecimentos hemorrágicos principais	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Hemorragia principal ou não principal clinicamente relevante	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxabano 20 mg uma vez por dia

* $p < 0,0001$ (superioridade); RR: 0,185 (0,087 - 0,393)

No estudo Einstein Choice (ver Quadro 9), 20 mg e 10 mg de rivaroxabano foram ambos superiores aos 100 mg de ácido acetilsalicílico para o objetivo primário da eficácia. O objetivo principal da segurança (acontecimentos hemorrágicos principais) foi semelhante para os doentes tratados com 20 mg e 10 mg de rivaroxabano uma vez por dia, em comparação com 100 mg de ácido acetilsalicílico.

Quadro 9: Resultados da eficácia e segurança do estudo de fase III Einstein Choice

População do estudo	3.396 doentes continuaram a fazer prevenção do tromboembolismo venoso recorrente		
Doses do tratamento	Rivaroxabano 20 mg uma vez por dia N=1.107	Rivaroxabano 10 mg uma vez por dia N=1.127	AAS 100 mg uma vez por dia N=1.131
Duração mediana do tratamento [intervalo interquartil]	349 [189-362] dias	353 [190-362] dias	350 [186-362] dias
TEV sintomático recorrente	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
EP sintomático recorrente	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP sintomática recorrente	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP fatal/morte na qual não se pode excluir EP	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
TEV sintomático recorrente, EM, AVC ou embolismo sistémico não do SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Acontecimentos hemorrágicos principais	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Hemorragia não principal clinicamente relevante	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
TEV sintomático recorrente ou hemorragia principal (benefício clínico efetivo)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

* $p < 0,001$ (superioridade) rivaroxabano 20 mg uma vez por dia vs AAS 100 mg uma vez por dia; RR=0,34 (0,20-0,59)

** $p < 0,001$ (superioridade) rivaroxabano 10 mg uma vez por dia vs AAS 100 mg uma vez por dia; RR=0,26 (0,14-0,47)

+ Rivaroxabano 20 mg uma vez por dia vs. AAS 100 mg uma vez por dia ; RR=0,44 (0,27-0,71), $p=0,0009$ (nominal)

++ Rivaroxabano 10 mg uma vez por dia vs. AAS 100 mg uma vez por dia ; RR=0,32 (0,18-0,55), $p < 0,0001$ (nominal)

Adicionalmente ao programa de fase III EINSTEIN, foi realizado um estudo de coorte prospetivo, não intervencional, aberto (XALIA) com adjudicação central do resultado, incluindo TEV recorrente, acontecimentos hemorrágicos principais e morte. Foram incluídos 5,142 doentes com TVP aguda para investigar a segurança a longo prazo do rivaroxabano comparado com a terapêutica anticoagulante padrão na prática clínica. As taxas de acontecimentos hemorrágicos principais, TEV recorrente e mortalidade de todas as causas para o rivaroxabano foram de 0,7%, 1,4% e 0,5%, respetivamente. Houve diferenças nas características basais dos doentes incluindo idade, cancro e compromisso renal. Uma análise pré-especificada e estratificada por *propensity score* foi utilizada para ajustar as diferenças basais quantificadas mas o confundimento residual pode, apesar disso, influenciar os resultados. As RR ajustadas comparando rivaroxabano e a terapêutica padrão para acontecimentos hemorrágicos principais, TEV recorrente e mortalidade de todas as causas foram de 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), respetivamente. Estes resultados na prática clínica são consistentes com o perfil de segurança estabelecido para esta indicação.

Num estudo pós-autorização, não intervencional em mais de 40.000 doentes oriundos de quatro países, sem história de cancro, o rivaroxabano foi prescrito para o tratamento ou prevenção do TVP e EP. As taxas de acontecimentos por 100 doentes-ano, para os acontecimentos tromboembólicos/TEV sintomáticos/clinicamente aparentes, que levaram à hospitalização variaram de 0,64 (IC 95% 0,40 - 0,97) no Reino Unido a 2,30 (IC 95% 2,11 - 2,51) para a Alemanha. As hemorragias resultando em hospitalização ocorreram em taxas de acontecimentos por 100 doentes-ano de 0,31 (IC 95% 0,23 - 0,42) para a hemorragia intracraniana, 0,89 (IC 95% 0,67 - 1,17) para a hemorragia gastrointestinal, 0,44 (IC 95% 0,26 - 0,74) para a hemorragia urogenital e 0,41 (IC 95% 0,31 - 0,54) para outras hemorragias.

Doentes de alto risco com síndrome antifosfolipídica triplo positivos

Foi realizado um estudo multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação, promovido pelo investigador, com avaliação em ocultação do parâmetro de avaliação final para comparar o rivaroxabano com a varfarina em doentes com antecedentes de trombose, diagnosticados com síndrome antifosfolipídica e com risco elevado de acontecimentos tromboembólicos (positivos para a presença dos 3 anticorpos antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti-beta2 glicoproteína-I). Após o recrutamento de 120 doentes o estudo foi prematuramente terminado devido a um excesso de acontecimentos entre os doentes no braço do rivaroxabano. O tempo de seguimento médio do estudo foi de 569 dias. Foram aleatorizados 59 doentes para o tratamento com 20 mg de rivaroxabano (15 mg para doentes com depuração da creatinina (CrCl) <50 ml/min) e 61 doentes para o tratamento com varfarina (INR 2,0-3,0). Ocorreram acontecimentos tromboembólicos (4 acidentes vasculares cerebrais isquémicos e 3 enfartes do miocárdio) em 12% dos doentes aleatorizados para o tratamento com rivaroxabano. Não foram notificados acontecimentos nos doentes aleatorizados para o tratamento com varfarina. Ocorreram hemorragias graves em 4 doentes (7%) do grupo do rivaroxabano e em 2 doentes (3%) do grupo da varfarina.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o medicamento de referência contendo rivaroxabano em todos os subgrupos da população pediátrica na prevenção de acontecimentos tromboembólicos (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Rivaroxabano é rapidamente absorvido e atinge as concentrações máximas (C_{max}) 2 a 4 horas após a ingestão do comprimido.

A absorção oral de rivaroxabano é quase completa e a biodisponibilidade oral é elevada (80 - 100%) com o comprimido de 2,5 mg e 10 mg, independentemente das condições de jejum/pós-prandial. A ingestão com alimentos não afeta a AUC ou a C_{max} da dose de 2,5 mg e 10 mg de rivaroxabano. Os comprimidos de 2,5 mg e 10 mg de rivaroxabano podem ser tomados com ou sem alimentos.

A farmacocinética do rivaroxabano é aproximadamente linear até cerca de 15 mg uma vez ao dia. Em doses superiores, o rivaroxabano revela uma absorção limitada pela dissolução com uma diminuição da biodisponibilidade e uma diminuição da taxa de absorção com o aumento da dose. Esta é mais acentuada em jejum do que no estado alimentado. A variabilidade na farmacocinética do rivaroxabano é moderada com variabilidade interindividual (CV%) variando entre os 30% e os 40%, com exceção do dia da cirurgia e do dia seguinte quando a variabilidade na exposição é elevada (70%).

A absorção de rivaroxabano depende do local da sua libertação no trato gastrointestinal. Foi notificada uma diminuição de 29% e 56% na AUC e na C_{max} comparativamente com o comprimido quando o rivaroxabano granulado é libertado no intestino delgado proximal. A exposição é ainda mais reduzida quando o rivaroxabano é libertado no intestino delgado distal, ou no cólon ascendente. Por isso, a

administração de rivaroxabano distal ao estômago deve ser evitada uma vez que pode resultar na absorção reduzida e na relacionada exposição ao rivaroxabano.

A biodisponibilidade (AUC e C_{max}) foi comparável para 20 mg de rivaroxabano administrado por via oral na forma de comprimido esmagado misturado com puré de maçã ou suspenso em água e administrado por meio de sonda gástrica seguido por uma refeição líquida, comparativamente com o comprimido inteiro. Dado o perfil farmacocinético previsível e proporcional à dose de rivaroxabano, os resultados de biodisponibilidade deste estudo são provavelmente aplicáveis a doses mais baixas de rivaroxabano.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas no ser humano é elevada, de aproximadamente 92% a 95%, sendo a albumina sérica o principal componente de ligação. O volume de distribuição é moderado sendo o V_d de aproximadamente 50 litros.

Biotransformação e eliminação

Da dose de rivaroxabano administrada, aproximadamente 2/3 sofre degradação metabólica, sendo metade da qual eliminada por via renal e a outra metade eliminada por via fecal. O 1/3 final da dose administrada sofre excreção renal direta como substância ativa inalterada na urina, principalmente por secreção renal ativa.

O rivaroxabano é metabolizado através do CYP3A4, CYP2J2 e por mecanismos independentes do CYP. Os principais locais de biotransformação são a degradação oxidativa da porção da morfolinona e hidrólise das ligações de amida. Com base em investigações *in vitro*, o rivaroxabano é um substrato das proteínas transportadoras gp-P (glicoproteína P) e Bcrp (proteína de resistência do cancro da mama).

O rivaroxabano inalterado é o composto mais importante no plasma humano, sem que estejam presentes outros metabolitos circulantes ativos ou de relevo. Com uma taxa de depuração sistêmica de aproximadamente 10 l/h, o rivaroxabano pode ser classificado como uma substância com baixa taxa de depuração. Após a administração intravenosa de uma dose de 1 mg a semivida de eliminação é de cerca de 4,5 horas. Após a administração oral, a eliminação torna-se limitada pela taxa de absorção. A eliminação de rivaroxabano do plasma ocorre com semividas terminais de 5 a 9 horas em indivíduos jovens e com semividas terminais de 11 a 13 horas nos idosos.

Populações especiais

Sexo

Não se verificaram diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética e farmacodinâmica entre doentes do sexo masculino e feminino.

População idosa

Os doentes idosos apresentaram concentrações plasmáticas mais elevadas do que doentes mais jovens, com valores médios de AUC de aproximadamente 1,5 vezes superiores, devido principalmente a uma redução (aparente) na taxa de depuração total e renal. Não são necessários ajustes posológicos.

Diferentes categorias de peso

Os extremos no peso corporal (< 50 kg ou > 120 kg) tiveram apenas uma pequena influência sobre as concentrações plasmáticas do rivaroxabano (menos de 25%). Não são necessários ajustes posológicos.

Diferenças interétnicas

Não foram observadas diferenças interétnicas clinicamente relevantes em relação à farmacocinética e farmacodinâmica do rivaroxabano, entre os doentes Caucásianos, Afro-Americanos, Hispânicos, Japoneses ou Chineses.

Compromisso hepático

Os doentes com cirrose e com compromisso hepático ligeiro (classificados como Child Pugh A) apresentaram, apenas, pequenas alterações na farmacocinética do rivaroxabano (aumento de 1,2 vezes da AUC do rivaroxabano, em média), quase comparável ao grupo controlo saudável correspondente. Em doentes com cirrose e com compromisso hepático moderado (classificados como Child Pugh B), a média da AUC do rivaroxabano foi significativamente aumentada em 2,3 vezes, em comparação com voluntários saudáveis. A AUC não ligada aumentou 2,6 vezes. Estes doentes tiveram também diminuição da eliminação renal do rivaroxabano, semelhante aos doentes com compromisso renal moderado. Não existem dados em doentes com compromisso hepático grave.

A inibição da atividade do fator Xa aumentou de um fator de 2,6 em doentes com compromisso hepático moderado em comparação com voluntários saudáveis; de forma semelhante, o prolongamento do TP aumentou de um fator de 2,1. Doentes com compromisso hepático moderado foram mais sensíveis ao rivaroxabano resultando numa relação farmacocinética/farmacodinâmica mais acentuada entre a concentração e o TP.

O rivaroxabano é contraindicado em doentes com doença hepática associada a coagulopatia e risco de hemorragia clinicamente relevante, incluindo doentes com cirrose com Child Pugh B e C (ver secção 4.3).

Compromisso renal

Verificou-se um aumento da exposição a rivaroxabano correlacionado com a diminuição da função renal, avaliada através das determinações da taxa de depuração da creatinina. Nos indivíduos com compromisso renal ligeiro (taxa de depuração da creatinina de 50 - 80 ml/min), moderado (taxa de depuração da creatinina 30 - 49 ml/min) e grave (taxa de depuração da creatinina 15 - 29 ml/min), as concentrações plasmáticas (AUC) de rivaroxabano aumentaram 1,4, 1,5 e 1,6 vezes, respetivamente. Os aumentos correspondentes nos efeitos farmacodinâmicos foram mais acentuados. Em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave a inibição total da atividade do fator Xa aumentou por um fator de 1,5, 1,9 e 2,0, respetivamente, em comparação com voluntários saudáveis; o prolongamento do TP aumentou, de forma semelhante, por um fator de 1,3, 2,2 e 2,4 respetivamente. Não existem dados em doentes com uma taxa de depuração de creatinina < 15 ml/min.

Devido à elevada ligação às proteínas plasmáticas, não se espera que o rivaroxabano seja dialisável. A utilização não é recomendada em doentes com uma taxa de depuração de creatinina < 15 ml/min. O rivaroxabano deve ser utilizado com precaução em doentes com uma taxa de depuração de creatinina entre 15 - 29 ml/min (ver secção 4.4).

Dados farmacocinéticos em doentes

Nos doentes tratados com rivaroxabano para prevenção da TEV na dose de 10 mg uma vez por dia, a média geométrica da concentração (intervalo de previsão de 90%) 2 - 4 h e cerca de 24 h após a dose (representando, aproximadamente as concentrações máximas e mínimas durante o intervalo de doses) foi, respetivamente, de 101 (7 - 273) e 14 (4 - 51) mcg/l.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A relação farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) entre a concentração plasmática de rivaroxabano e os diversos *endpoints* farmacodinâmicos (inibição do fator Xa, TP, aPTT, Heptest) têm sido avaliados após a administração de um amplo intervalo de doses (5 - 30 mg duas vezes ao dia). A relação entre a concentração de rivaroxabano e a atividade do fator Xa foi melhor descrita por um modelo E_{max} . Para TP, os dados são, geralmente, melhor descritos pelo modelo de interseção linear. Dependendo dos diferentes reagentes TP utilizados, o declive diferiu consideravelmente. Quando foi utilizado o TP da Neoplastin, o TP no estado basal foi de cerca de 13 seg. e o declive foi de 3 a 4 seg. (100 mcg/l). Os resultados das análises PK/PD na Fase II e III foram consistentes com os dados estabelecidos nos indivíduos saudáveis.

Nos doentes, o fator Xa e TP no estado basal foram influenciados pela cirurgia, resultando numa diferença no declive concentração-TP entre o dia após a cirurgia e o estado estacionário.

População pediátrica

A segurança e eficácia em crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade não foram estabelecidas na indicação prevenção primária de TEV.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única, fototoxicidade, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade juvenil.

Os efeitos observados em estudos de toxicidade de dose repetida foram devidos principalmente à atividade farmacodinâmica exagerada do rivaroxabano. Nos ratos, o aumento dos níveis plasmáticos de IgG e IgA foram observados em níveis de exposição clinicamente relevantes.

Não foi observado nenhum efeito sobre a fertilidade masculina ou feminina em ratos. Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva relacionada com o modo de ação farmacológico de rivaroxabano (ex.: complicações hemorrágicas). Em concentrações plasmáticas clinicamente relevantes foram observados toxicidade embrio-fetal (perda pós-implantação, ossificação retardada/desenvolvida, múltiplas manchas hepáticas de cor clara) e um aumento da incidência de malformações frequentes, bem como alterações placentárias. No estudo pré- e pós-natal em ratos, observou-se redução da viabilidade da descendência em doses que foram tóxicas para as mães.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada
Croscarmelose sódica (E468)
Laurilsulfato de sódio (E487)
Hipromelose 2910 (viscosidade nominal 5,1 mPa.S) (E464)
Celulose microcristalina (E460)
Sílica coloidal anidra (E551)
Estearato de magnésio (E572)

Revestimento do comprimido

Macrogol 4000 (E1521)
Hipromelose 2910 (viscosidade nominal 5,1 mPa.S) (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Comprimidos triturados

Os comprimidos triturados de rivaroxabano são estáveis na água e no puré de maçã até 4 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de condições especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC transparente/alumínio em embalagens de 5, 10, 14, 28, 30, 98 ou 100 comprimidos revestidos por película ou blisters perfurados para dose unitária em embalagens de 10 x 1 ou 100 x 1 comprimidos.

Frascos de PEAD com um fecho de polipropileno branco opaco, resistente à abertura por crianças, revestido com um selo de indução. Apresentação de 30 ou 90 comprimidos revestidos por película. Frascos de PEAD com um fecho de rosca contínua de polipropileno branco opaco, resistente à abertura por crianças, revestido com um selo de indução. Apresentação de 500 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Trituração dos comprimidos

Os comprimidos de rivaroxabano podem ser esmagados e suspensos em 50 ml de água e administrados através de uma sonda nasogástrica ou uma sonda de alimentação gástrica após confirmação da colocação gástrica da sonda. Em seguida, a sonda deve ser irrigada com água. Uma vez que a absorção do rivaroxabano depende do local de libertação da substância ativa, deverá evitar-se a administração do rivaroxabano em posição distal em relação ao estômago, o que pode resultar numa absorção reduzida e, por conseguinte, numa exposição reduzida à substância ativa. Não é necessária nutrição entérica após a administração dos comprimidos de 10 mg.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta,
Barcelona, 08039
Espanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1488/012-023

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de novembro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivaroxabano Accord 15 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 15 mg de rivaroxabano.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido por película contém 20,920 mg de lactose (na forma de mono-hidrato), ver secção 4.4.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Comprimidos revestidos por película, biconvexos, redondos, com aproximadamente 5,00 mm de diâmetro, de cor vermelha, com a gravação “IL” numa das faces e “2” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Adultos

Prevenção do acidente vascular cerebral e do embolismo sistémico em doentes adultos com fibrilhação auricular não-valvular com um ou mais fatores de risco, tais como insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, idade ≥ 75 anos, diabetes mellitus, antecedentes de acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório.

Tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e embolismo pulmonar (EP) e prevenção da TVP recorrente e EP em adultos (Ver secção 4.4 para doentes com EP hemodinamicamente instáveis).

População pediátrica

Tratamento do tromboembolismo venoso (TEV) e prevenção da recorrência de TEV em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos e com um peso entre 30 kg e 50 kg após, pelo menos, 5 dias de tratamento anticoagulante parentérico inicial.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Prevenção do acidente vascular cerebral e do embolismo sistémico em adultos

A dose recomendada, que também é a dose máxima recomendada, é de 20 mg uma vez por dia.

A terapêutica com Rivaroxabano Accord deve continuar durante um período prolongado, desde que o benefício da prevenção do acidente vascular cerebral e do embolismo sistémico supere o risco de hemorragia (ver secção 4.4).

No caso de esquecimento de uma dose, o doente deve tomar imediatamente Rivaroxabano Accord e continuar no dia seguinte com a toma uma vez ao dia, conforme recomendado. Não deve ser tomada uma dose a dobrar no mesmo dia para compensar uma dose esquecida.

Tratamento da TVP, tratamento do EP e prevenção da TVP recorrente e EP em adultos

A dose recomendada para o tratamento inicial da TVP aguda ou EP é de 15 mg duas vezes por dia durante as primeiras três semanas, seguida de 20 mg uma vez por dia para continuação do tratamento e prevenção da TVP recorrente e EP.

Deve considerar-se uma terapêutica de curta duração (pelo menos 3 meses) em doentes com TVP ou EP provocados por fatores de riscos principais, transitórios (ex.: grande cirurgia ou trauma recentes). Deve considerar-se uma maior duração da terapêutica em doentes com TVP ou EP provocados, não relacionados com fatores de risco principais, transitórios, TVP ou EP não provocados ou antecedentes de TVP ou EP recorrente.

Quando há indicação para a extensão da prevenção da TVP e EP recorrentes (depois de se completar, pelo menos, 6 meses de terapêutica para a TVP ou EP), a dose recomendada é de 10 mg uma vez por dia. Em doentes nos quais o risco de TVP ou EP recorrente é considerado elevado, tal como naqueles com comorbilidades complicadas, ou que desenvolveram TVP ou EP recorrente durante a extensão da prevenção com 10 mg de rivaroxabano, uma vez por dia, deve considerar-se uma dose de 20 mg de rivaroxabano, uma vez por dia

A duração da terapêutica e a seleção da dose devem ser individualizadas após cuidadosa avaliação do benefício do tratamento em relação ao risco de hemorragia (ver secção 4.4).

	Período de tempo	Esquema posológico	Dose diária total
Tratamento e prevenção da TVP e EP recorrentes	Dia 1-21	15 mg duas vezes por dia	30 mg
	Dia 22 e seguintes	20 mg uma vez por dia	20 mg
Prevenção da TVP e EP recorrentes	Depois de se ter completado, pelo menos, 6 meses de terapêutica para a TVP ou EP	10 mg uma vez por dia ou 20 mg uma vez por dia	10 mg ou 20 mg

Está disponível uma embalagem de tratamento inicial de Rivaroxabano Accord para 4 semanas de modo a facilitar a alteração de dose de 15 mg para 20 mg após o Dia 21 no tratamento do TVP/EP.

No caso de esquecimento de uma dose durante a fase de tratamento de 15 mg duas vezes por dia (dia 1 - 21), o doente deve tomar imediatamente Rivaroxabano Accord para assegurar a toma de 30 mg de rivaroxabano por dia. Neste caso podem tomar-se dois comprimidos de 15 mg ao mesmo tempo. O doente deve continuar no dia seguinte a toma diária e regular de 15 mg duas vezes por dia, conforme recomendado.

No caso de esquecimento de uma dose durante a fase de tratamento de uma toma diária, o doente deve tomar imediatamente Rivaroxabano Accord e continuar no dia seguinte com a toma diária, conforme recomendado. Não deve ser tomada uma dose a dobrar no mesmo dia para compensar uma dose esquecida.

Tratamento do TEV e prevenção da recorrência de TEV em crianças e adolescentes

O tratamento com Rivaroxabano Accord em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos deve ser iniciado após, pelo menos, 5 dias de tratamento anticoagulante parentérico inicial (ver secção 5.1).

A dose para crianças e adolescentes é calculada com base no peso corporal.

- Peso corporal entre 30 kg e 50 kg:
recomenda-se uma dose de 15 mg de rivaroxabano uma vez por dia. Esta é a dose máxima diária.
- Peso corporal igual ou superior a 50 kg:

recomenda-se uma dose de 20 mg de rivaroxabano uma vez por dia. Esta é a dose máxima diária.

Para doentes com peso corporal inferior a 30 kg, consultar o Resumo das Características do Medicamento de outros medicamentos contendo rivaroxabano granulado para suspensão oral disponíveis no mercado.

O peso da criança deve ser monitorizado e a dose deve ser revista regularmente. Isto é para assegurar que se mantém uma dose terapêutica. Os ajustes da dose devem ser apenas feitos com base nas alterações no peso corporal.

O tratamento deve continuar durante, pelo menos, 3 meses em crianças e adolescentes. O tratamento pode ser prolongado até 12 meses quando clinicamente necessário. Não existem dados disponíveis em crianças para apoiar uma redução da dose após seis meses de tratamento. Deve avaliar-se o benefício-risco da terapêutica continuada após 3 meses numa base individual, tendo em conta o risco de trombose recorrente versus o potencial risco de hemorragia.

Se houver esquecimento de uma dose, a dose esquecida deve ser tomada assim que possível uma vez detetada, mas apenas no mesmo dia. Se isto não for possível, o doente deve saltar a dose e continuar com a dose seguinte, conforme prescrito. O doente não deve tomar duas doses para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Passagem de antagonistas da Vitamina K (AVK) para rivaroxabano

- Prevenção do acidente vascular cerebral e embolismo sistémico, o tratamento com AVK deve ser interrompido e a terapêutica com Rivaroxabano Accord deve ser iniciada quando o *International Normalised Ratio* (INR) for $\leq 3,0$.

- Tratamento da TVP, EP e na prevenção da recorrência em adultos e tratamento do TEV e prevenção da recorrência em doentes pediátricos:

O tratamento com AVK deve ser interrompido e a terapêutica com Rivaroxabano Accord deve ser iniciada assim que o INR for $\leq 2,5$.

Durante a passagem de doentes de AVK para rivaroxabano, os valores do INR estarão falsamente elevados após a toma de rivaroxabano. O INR não é uma medida válida para determinar a atividade anticoagulante de rivaroxabano e, portanto, não deve ser utilizado (ver secção 4.5).

Passagem de rivaroxabano para os antagonistas da Vitamina K (AVK)

Existe um potencial de anticoagulação inadequado durante a transição de rivaroxabano para os AVK. Deve ser assegurada uma anticoagulação contínua adequada durante a transição para um anticoagulante alternativo. Deve salientar-se que o rivaroxabano pode contribuir para um INR elevado. Em doentes que passam de rivaroxabano para um AVK, o AVK deve ser administrado simultaneamente até o INR ser $\geq 2,0$.

Durante os dois primeiros dias do período de passagem, deve utilizar-se a dose inicial padrão do AVK, seguida de uma dose do AVK, com base nas determinações do INR. Enquanto os doentes estiverem a tomar simultaneamente o rivaroxabano e o AVK, o INR não deve ser determinado antes das 24 horas após a dose precedente de rivaroxabano e antes da dose seguinte. Assim que Rivaroxabano Accord for interrompido, a determinação do INR pode ser efetuada com fiabilidade pelo menos 24 horas após a última dose (ver secções 4.5 e 5.2).

Doentes pediátricos:

As crianças que passam de Rivaroxabano Accord para AVK têm de continuar com Rivaroxabano Accord durante 48 horas após a primeira dose de AVK. Após 2 dias de coadministração, deve efetuar-se a determinação do INR antes da dose seguinte de Rivaroxabano Accord programada. Aconselha-se que se continue com a coadministração de Rivaroxabano Accord e AVK até o INR ser $\geq 2,0$. Assim que Rivaroxabano Accord for descontinuado, a determinação do INR poderá ser efetuada de forma fiável 24 horas após a última dose (ver acima e secção 4.5).

Passagem de anticoagulantes parentéricos para rivaroxabano

Em doentes adultos e pediátricos atualmente a serem tratados com um anticoagulante parentérico, interromper o anticoagulante parentérico e iniciar o rivaroxabano 0 a 2 horas antes da hora prevista

para a administração seguinte do medicamento parentérico (ex.: heparinas de baixo peso molecular) ou na altura da interrupção de um medicamento parentérico em administração contínua (ex.: heparina não fracionada intravenosa).

Passagem de rivaroxabano para anticoagulantes parentéricos

Descontinuar Rivaroxabano Accord e administrar a primeira dose do anticoagulante parentérico na altura em que deve ser tomada a dose seguinte de rivaroxabano.

Populações especiais

Compromisso renal

Adultos:

Dados clínicos limitados em doentes com compromisso renal grave (taxa de depuração da creatinina 15 - 29 ml/min) indicam que as concentrações plasmáticas de rivaroxabano estão significativamente aumentadas. Assim, Rivaroxabano Accord deve ser utilizado com precaução nestes doentes. Não é recomendada a utilização em doentes com taxa de depuração da creatinina < 15 ml/min (ver secções 4.4 e 5.2).

Em doentes com compromisso renal moderado (taxa de depuração da creatinina de 30 - 49 ml/min) ou grave (taxa de depuração da creatinina de 15 - 29 ml/min) devem ser seguidas as seguintes recomendações posológicas:

- Na prevenção do acidente vascular cerebral e do embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não-valvular, a dose recomendada é de 15 mg uma vez por dia (ver secção 5.2).
- No tratamento da TVP, tratamento do EP e prevenção da TVP recorrente e EP: os doentes devem ser tratados com 15 mg duas vezes por dia durante as primeiras 3 semanas. Após isto, quando a dose recomendada é de 20 mg uma vez por dia, deve considerar-se uma redução da dose de 20 mg uma vez por dia para 15 mg uma vez por dia se o risco avaliado de hemorragia do doente se sobrepõe ao risco de TVP recorrente e EP. A recomendação para utilização de 15 mg tem por base modelos farmacocinéticos, não tendo sido estudada neste contexto clínico (ver secções 4.4, 5.1 e 5.2). Quando a dose recomendada é de 10 mg uma vez por dia, não é necessário ajuste posológico da dose recomendada.

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro (taxa de depuração da creatinina 50 - 80 ml/min) (ver secção 5.2).

População pediátrica:

- Crianças e adolescentes com compromisso renal ligeiro (taxa de filtração glomerular entre 50 - 80 ml/min/1,73 m²): não é necessário qualquer ajuste posológico, com base nos dados obtidos em adultos e em dados limitados obtidos em doentes pediátricos (ver secção 5.2).
- Crianças e adolescentes com compromisso renal moderado ou grave (taxa de filtração glomerular < 50 ml/min/1,73 m²): Rivaroxabano Accord não é recomendado dado não existirem dados clínicos disponíveis (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

Rivaroxabano Accord está contraindicado em doentes com doença hepática associada a coagulopatia e risco de hemorragia clinicamente relevante, incluindo doentes com cirrose com Child Pugh B e C (ver secções 4.3 e 5.2). Não estão disponíveis dados clínicos em crianças com compromisso hepático.

População idosa

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2)

Peso corporal

Não é necessário ajuste posológico nos adultos (ver secção 5.2)

Nos doentes pediátricos, a dose é determinada com base no peso corporal.

Sexo

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2)

Doentes submetidos a cardioversão

Rivaroxabano Accord pode ser iniciado ou continuado em doentes que possam necessitar de cardioversão.

Na cardioversão orientada por ecocardiograma transesofágico (ETE), em doentes não tratados anteriormente com anticoagulantes, o tratamento com Rivaroxabano Accord deve ser iniciado pelo menos 4 horas antes da cardioversão para assegurar uma anticoagulação adequada (ver secções 5.1 e 5.2). Antes da cardioversão deve obter-se para todos os doentes a confirmação de que os doentes tomaram Rivaroxabano Accord tal como prescrito. As decisões sobre o início e duração do tratamento devem ter em consideração as normas de recomendação estabelecidas para o tratamento anticoagulante em doentes submetidos a cardioversão.

Doentes com fibrilhação auricular não-valvular submetidos a ICP (intervenção coronária percutânea) com colocação de stent

Existe uma experiência limitada da dose reduzida de 15 mg de rivaroxabano uma vez por dia (ou 10 mg de rivaroxabano uma vez por dia em doentes com compromisso renal moderado [taxa de depuração da creatinina 30 - 49 ml/min]) em adição a um inibidor P2Y12 por um período máximo de 12 meses em doentes com fibrilhação auricular não-valvular que requerem anticoagulação oral e que são submetidos a ICP com colocação de *stent* (ver secções 4.4 e 5.1).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Rivaroxabano Accord em crianças dos 0 a <18 anos de idade não foram estabelecidas na indicação da prevenção do acidente vascular cerebral e embolismo sistémico, em doentes com fibrilhação auricular não valvular. Não existem dados disponíveis. Por conseguinte, não é recomendado para utilização em crianças com idade inferior a de 18 anos em indicações que não o tratamento do TEV e na prevenção da recorrência de TEV.

Modo de administração

Adultos

Rivaroxabano Accord é para utilização por via oral.

Os comprimidos devem ser tomados com alimentos (ver secção 5.2).

Trituração dos comprimidos

Em doentes incapazes de engolir comprimidos inteiros, o comprimido de Rivaroxabano Accord pode ser esmagado e misturado com água ou puré de maçã imediatamente antes da utilização e administrado por via oral. Após a administração de Rivaroxabano Accord 15 mg ou 20 mg comprimidos revestidos por película esmagados, a dose deve ser imediatamente seguida por alimentos. O comprimido de Rivaroxabano Accord esmagado pode também ser administrado através de sondas gástricas (ver secções 5.2 e 6.6).

Crianças e adolescentes com peso entre 30 kg e 50 kg

Rivaroxabano Accord é para uso oral.

O doente deve ser aconselhado a engolir o comprimido com um líquido. O comprimido deve também ser tomado com alimentos (ver secção 5.2). Os comprimidos devem ser tomados com um intervalo de, aproximadamente, 24 horas.

Deverá administrar-se uma nova dose no caso de o doente cuspir ou vomitar a dose imediatamente no período de 30 minutos após ter recebido a dose. Contudo, se o doente vomitar decorridos mais de 30 minutos após a dose, a dose não deverá ser readministrada e a dose seguinte deverá ser tomada conforme programado.

O comprimido não pode ser dividido numa tentativa de se obter uma fração de uma dose do comprimido.

Trituração dos comprimidos

Nos doentes que não são capazes de engolir os comprimidos inteiros, deverá utilizar-se outro medicamento contendo rivaroxabano granulado para suspensão oral disponível no mercado. Se a suspensão oral não estiver imediatamente disponível quando se prescrevem doses de 15 mg ou 20 mg de rivaroxabano, estas podem ser obtidas esmagando-se o comprimido de 15 mg ou 20 mg e misturando-o com água ou com puré de maçã imediatamente antes de utilizar e administrar por via oral.

O comprimido esmagado poderá ser administrado através de uma sonda nasogástrica ou de uma sonda de alimentação gástrica (ver secções 5.2 e 6.6)

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hemorragia ativa clinicamente significativa.

Lesões ou condições, se consideradas como apresentando um risco significativo de grande hemorragia. Estas podem incluir úlceras gastrointestinais atuais ou recentes, presença de neoplasias malignas com elevado risco de hemorragia, lesão recente no cérebro ou na espinal medula, cirurgia cerebral, espinal ou oftálmica recente, hemorragia intracraniana recente, suspeita ou conhecimento de varizes esofágicas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou grandes anomalias vasculares intraespinais ou intracerebrais.

O tratamento concomitante com quaisquer outros anticoagulantes, ex.: heparina não fracionada (HNF), heparinas de baixo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados da heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orais (varfarina, dabigatrano etexilato, apixabano, etc.), exceto nas circunstâncias específicas de mudança de terapêutica anticoagulante (ver secção 4.2) ou quando são administradas doses de HNF necessárias para manter aberto um acesso venoso central ou um cateter arterial (ver secção 4.5).

Doença hepática associada a coagulopatia e risco de hemorragia clinicamente relevante, incluindo doentes com cirrose com Child Pugh B e C (ver secção 5.2).

Gravidez e amamentação (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Recomenda-se vigilância clínica, de acordo com as práticas de anticoagulação, durante todo o período de tratamento.

Risco hemorrágico

Tal como com outros anticoagulantes, os doentes que tomam Rivaroxabano Accord devem ser cuidadosamente observados quanto a sinais de hemorragia. Recomenda-se precaução ao ser utilizado em situações com risco aumentado de hemorragia. A administração de Rivaroxabano Accord deve ser interrompida se ocorrer hemorragia grave (ver secção 4.9).

Nos estudos clínicos, foram observadas com maior frequência hemorragias das mucosas (ex.: epistaxe, gengival, gastrointestinal, genitourinária incluindo hemorragia vaginal anormal ou menstrual aumentada) e anemia durante o tratamento prolongado com rivaroxabano, comparativamente ao tratamento com AVK. Assim, para além de uma vigilância clínica adequada, testes laboratoriais de hemoglobina/hematócrito podem ser uma mais-valia para detetar hemorragias ocultas e quantificar a relevância clínica de uma hemorragia óbvia, quando considerado necessário.

Vários subgrupos de doentes, como abaixo detalhado, apresentam um risco aumentado de hemorragia. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas de complicações hemorrágicas e anemia após o início do tratamento (ver secção 4.8).

Qualquer diminuição inexplicável da hemoglobina ou da pressão sanguínea deve conduzir a uma pesquisa de um local hemorrágico.

Embora o tratamento com rivaroxabano não necessite de monitorização de rotina da exposição, a medição dos níveis de rivaroxabano pelo teste quantitativo calibrado antifator Xa pode ser útil em situações excepcionais em que o conhecimento da exposição ao rivaroxabano pode ajudar a fundamentar decisões clínicas, ex.: sobredosagem e cirurgia de emergência (ver secções 5.1 e 5.2).

População pediátrica

Existem dados limitados em crianças com trombose dos seios e veias cerebrais que tem infecção do SNC (ver secção 5.1). O risco de hemorragia deve ser cuidadosamente avaliado antes e durante o tratamento com rivaroxabano.

Compromisso renal

Em doentes adultos com compromisso renal grave (taxa de depuração da creatinina < 30 ml/min) os níveis plasmáticos de rivaroxabano podem aumentar significativamente (em média 1,6 vezes), o que pode originar um aumento do risco de hemorragia.

Rivaroxabano Accord deve ser utilizado com precaução em doentes com uma taxa de depuração de creatinina de 15 - 29 ml/min. A utilização não é recomendada em doentes com taxa de depuração de creatinina < 15 ml/min (ver secções 4.2 e 5.2).

Rivaroxabano Accord deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal tratados concomitantemente com outros medicamentos que aumentam as concentrações plasmáticas do rivaroxabano (ver secção 4.5).

Rivaroxabano Accord não é recomendado em crianças e adolescentes com compromisso renal moderado ou grave (taxa de filtração glomerular < 50 ml/min/1,73 m²), dado não existirem dados clínicos disponíveis.

Interação com outros medicamentos

A utilização de Rivaroxabano Accord não é recomendada em doentes a receber tratamento sistémico concomitante com antimicóticos azólicos (tais como cetoconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol) ou inibidores da protease do VIH (ex.: ritonavir). Estas substâncias ativas são potentes inibidores do CYP3A4 e da glicoproteína P (gp-P) e por este motivo podem aumentar as concentrações plasmáticas de rivaroxabano até um grau clinicamente relevante (em média 2,6 vezes) que pode originar um risco aumentado de hemorragia. Não existem dados clínicos disponíveis em crianças às quais são administradas tratamento sistémico concomitante com potentes inibidores da CYP 3A4 e da gp-P (ver secção 4.5).

Deve ter-se precaução se os doentes são concomitantemente tratados com medicamentos que afetem a hemostase tais como medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), ácido acetilsalicílico e inibidores da agregação plaquetária ou inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e inibidores da recaptção da serotonina e norepinefrina (IRSN). Deve ser considerado um tratamento profilático adequado para doentes com risco de doença ulcerosa gastrointestinal (ver secção 4.5).

Outros fatores de risco hemorrágico

Tal como outros agentes antitrombóticos, o rivaroxabano não é recomendado em doentes com risco aumentado de hemorragia, tais como:

- doenças hemorrágicas congénitas ou adquiridas
- hipertensão arterial grave não controlada
- outras doenças gastrointestinais sem ulceração ativa que podem potenciar o aparecimento de complicações hemorrágicas (ex.: doença inflamatória do intestino, esofagite, gastrite e doença de refluxo gastroesofágico)
- retinopatia vascular
- bronquiectasias ou antecedentes de hemorragia pulmonar

Doentes com cancro

Doentes com doença maligna podem, simultaneamente, apresentar maior risco de hemorragia e trombose. O benefício individual do tratamento antitrombótico deve ser ponderado em relação ao risco de hemorragia em doentes com cancro ativo dependendo da localização do tumor, terapêutica antineoplásica e estadio da doença. Os tumores localizados no trato gastrointestinal ou geniturinário têm sido associados a um risco aumentado de hemorragia durante a terapêutica com rivaroxabano. A utilização de rivaroxabano está contraindicada em doentes com neoplasias malignas com elevado risco de hemorragia (ver secção 4.3).

Doentes com válvulas protésicas

O rivaroxabano não deve ser utilizado como trombo profilaxia em doentes submetidos recentemente a uma substituição percutânea da válvula aórtica (TAVR). A segurança e a eficácia de rivaroxabano não foram estudadas em doentes com válvulas cardíacas protésicas; consequentemente, não existem dados que confirmem que o rivaroxabano assegura a anticoagulação adequada nesta população de doentes. O tratamento com Rivaroxabano Accord não é recomendado nestes doentes.

Doentes com fibrilhação auricular não-valvular submetidos a ICP com colocação de *stent*

Os dados clínicos estão disponíveis a partir de um estudo intervencional com o objetivo primário de avaliar a segurança em doentes com fibrilhação auricular não-valvular submetidos a uma ICP com colocação de *stent*. Dados sobre a eficácia nesta população são limitados (ver secções 4.2 e 5.1). Não há dados disponíveis para estes doentes com antecedentes de acidente vascular cerebral/ataque isquémico transitório (AIT).

Doentes com EP hemodinamicamente instáveis ou doentes que necessitam de trombólise ou embolectomia pulmonar

Rivaroxabano Accord não é recomendado como alternativa à heparina não fracionada em doentes com embolismo pulmonar que são hemodinamicamente instáveis ou que possam ser sujeitos a trombólise ou embolectomia pulmonar, uma vez que a segurança e a eficácia do rivaroxabano nestas situações clínicas não foram estabelecidas.

Doentes com síndrome antifosfolipídica

Os anticoagulantes orais de ação direta (ACoAD) incluindo o rivaroxabano não são recomendados em doentes com antecedentes de trombose diagnosticados com síndrome antifosfolipídica. Em especial, no caso de doentes triplo-positivos (para a presença dos anticorpos anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti-beta2 glicoproteína I), o tratamento com ACoAD pode estar associado a um aumento das taxas de acontecimentos trombóticos recorrentes em comparação com a terapêutica com antagonistas da vitamina K.

Punção ou anestesia espinal/epidural

Quando é empregue anestesia neuraxial (anestesia epidural/espinal) ou punção epidural/espinal, os doentes tratados com agentes antitrombóticos para a prevenção de complicações tromboembólicas apresentam risco de desenvolverem um hematoma espinal ou epidural, o que pode resultar em paralisia prolongada ou permanente. O risco destes acontecimentos poderá ser aumentado pela utilização pós-operatória de cateteres epidurais internos ou pela utilização concomitante de medicamentos que afetam a hemostase. O risco pode também ser aumentado pela punção espinal ou epidural repetida ou traumática. Os doentes devem ser frequentemente monitorizados relativamente a sinais e sintomas de alteração neurológica (ex.: dormência ou fraqueza das pernas, disfunção da bexiga ou intestino). Se for observada alteração neurológica, são necessários o diagnóstico e o tratamento urgentes. Antes da intervenção neuraxial, o médico deve considerar o potencial benefício versus o risco em doentes tratados com anticoagulantes ou em doentes que irão ser tratados com anticoagulantes para a trombo profilaxia. Nestas situações, não existe experiência clínica com a utilização de 15 mg de rivaroxabano.

Para reduzir o risco potencial de hemorragia associado com a utilização concomitante de rivaroxabano e anestesia neuraxial (epidural/espinal) ou punção epidural, considerar o perfil farmacocinético do rivaroxabano. A colocação ou remoção de um cateter epidural ou punção lombar é melhor realizada quando se estima que o efeito anticoagulante do rivaroxabano é baixo. Contudo, o momento exato para atingir um efeito anticoagulante suficientemente baixo em cada doente, não é conhecido e deve ser ponderado em relação à urgência de um procedimento de diagnóstico.

Para a remoção do cateter epidural e tendo por base as características farmacocinéticas gerais devem ter decorrido pelo menos 2x a semivida, isto é, pelo menos 18 horas em doentes adultos jovens e 26 horas em doentes idosos, após a última administração de rivaroxabano (ver secção 5.2). A seguir à remoção do cateter, devem decorrer pelo menos 6 horas antes de ser administrada a dose seguinte de rivaroxabano.

Se ocorrer punção traumática, a administração do rivaroxabano deve ser adiada por 24 horas.

Não existem dados disponíveis sobre a altura em que se deve colocar ou remover o cateter neuroaxial em crianças enquanto estas estiverem a receber Rivaroxabano Accord. Nestes casos, descontinuar o rivaroxabano e considerar um anticoagulante parentérico de curta duração de ação.

Recomendações posológicas antes e depois de procedimentos invasivos e intervenções cirúrgicas

No caso de ser necessário um procedimento invasivo ou uma intervenção cirúrgica, Rivaroxabano Accord 15 mg deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes da intervenção, se possível, e de acordo com o critério clínico do médico.

Se o procedimento não puder ser adiado, o risco acrescido de hemorragia deve ser avaliado em relação à urgência da intervenção.

Rivaroxabano Accord deve ser reiniciado logo que possível após o procedimento invasivo ou a intervenção cirúrgica logo, desde que a situação clínica o permita e a hemostase adequada tenha sido estabelecida conforme determinado pelo médico assistente (ver secção 5.2).

População idosa

A idade avançada pode aumentar o risco de hemorragia (ver secção 5.2).

Reações dermatológicas

Foram notificadas reações cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica e síndrome de DRESS, durante a vigilância pós-comercialização, associadas à utilização de rivaroxabano (ver secção 4.8). Os doentes parecem estar em maior risco para estas reações no início da terapêutica: o início da reação ocorre na maioria dos casos nas primeiras semanas de tratamento. O rivaroxabano deve ser interrompido na primeira manifestação de uma erupção cutânea grave (ex.: disseminação intensa e/ou formação de bolhas) ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade em associação com lesões da mucosa.

Informação sobre excipientes

Rivaroxabano Accord contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Desconhece-se a extensão das interações na população pediátrica. Os dados de interação mencionados a seguir obtidos em adultos e as advertências na secção 4.4 devem ser tidos em consideração na população pediátrica.

Inibidores do CYP3A4 e da gp-P

A coadministração de rivaroxabano com cetoconazol (400 mg uma vez ao dia) ou ritonavir (600 mg duas vezes ao dia) originou um aumento de 2,6 vezes / 2,5 vezes da média da AUC do rivaroxabano e um aumento de 1,7 vezes / 1,6 vezes da média da C_{max} do rivaroxabano, com aumentos significativos nos efeitos farmacodinâmicos o que pode originar um risco aumentado de hemorragia. Deste modo, a utilização de rivaroxabano não é recomendada em doentes submetidos a tratamento sistémico concomitante com antimicóticos azólicos tais como cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol ou inibidores da protease do VIH. Estas substâncias ativas são potentes inibidores do CYP3A4 e da gp-P (ver secção 4.4).

Prevê-se que substâncias ativas que inibam fortemente apenas uma das vias de eliminação de rivaroxabano, quer o CYP3A4 quer a gp-P, aumentem em menor grau as concentrações plasmáticas de rivaroxabano. A claritromicina (500 mg duas vezes ao dia), por exemplo, considerada como um potente inibidor do CYP3A4 e um inibidor moderado da gp-P, originou um aumento de 1,5 vezes da média da AUC do rivaroxabano e um aumento de 1,4 vezes na C_{max} . Provavelmente, a interação com a claritromicina não é clinicamente relevante na maioria dos doentes, mas pode ser potencialmente significativa em doentes de alto risco (para doentes com compromisso renal: ver secção 4.4).

A eritromicina (500 mg três vezes ao dia), que inibe moderadamente o CYP3A4 e a gp-P, originou um aumento de 1,3 vezes da média da AUC e da C_{max} do rivaroxabano. Provavelmente, a interação com a eritromicina não é clinicamente relevante na maioria dos doentes, mas pode ser potencialmente significativa em doentes de alto risco.

A eritromicina (500 mg três vezes ao dia) originou um aumento de 1,8 vezes da média da AUC do rivaroxabano e de 1,6 vezes da C_{max} em indivíduos com compromisso renal ligeiro quando comparados com indivíduos com função renal normal. Em indivíduos com compromisso renal moderado, a eritromicina originou um aumento de 2,0 vezes da média da AUC do rivaroxabano e de 1,6 vezes na C_{max} quando comparados com indivíduos com função renal normal. O efeito da eritromicina é aditivo ao do compromisso renal (ver secção 4.4).

O fluconazol (400 mg uma vez por dia) considerado como um inibidor moderado da CYP3A4, originou um aumento de 1,4 vezes da AUC média do rivaroxabano e um aumento de 1,3 vezes da C_{max} média. Provavelmente, a interação com o fluconazol não é clinicamente relevante na maioria dos doentes, mas pode ser potencialmente significativa em doentes de alto risco (para doentes com compromisso renal: ver secção 4.4).

Face aos dados clínicos disponíveis com dronedarona serem limitados, a coadministração com rivaroxabano deve ser evitada.

Anticoagulantes

Após a administração combinada de enoxaparina (dose única de 40 mg) com rivaroxabano (dose única de 10 mg), foi observado um efeito aditivo sobre a atividade do antifator Xa, sem quaisquer efeitos adicionais sobre os testes de coagulação (TP, aPTT). A enoxaparina não afetou as propriedades farmacocinéticas do rivaroxabano.

Devido ao risco aumentado de hemorragia, deve ter-se precaução se os doentes são tratados concomitantemente com quaisquer outros anticoagulantes (ver secções 4.3 e 4.4).

AINEs/inibidores da agregação plaquetária

Não foi observado nenhum prolongamento, clinicamente relevante, do tempo de hemorragia, após a administração concomitante de rivaroxabano (15 mg) e de 500 mg de naproxeno. Contudo, poderão existir indivíduos com uma resposta farmacodinâmica mais pronunciada.

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

O clopidogrel (dose de carga de 300 mg, seguida da dose de manutenção de 75 mg) não mostrou nenhuma interação farmacocinética com o rivaroxabano (15 mg), contudo, foi observado um aumento relevante no tempo de hemorragia num subgrupo de doentes não correlacionado com a agregação plaquetária, nem com os níveis de P-selectina ou dos recetores GPIIb/IIIa.

Deve ter-se precaução nos doentes tratados concomitantemente com AINEs (incluindo ácido acetilsalicílico) e inibidores da agregação plaquetária, porque estes medicamentos aumentam, normalmente, o risco de hemorragia (ver secção 4.4).

ISRS/IRSN

Assim como com outros anticoagulantes, poderá existir a possibilidade dos doentes apresentarem um maior risco de hemorragia em caso de utilização concomitante com ISRS ou IRSN, devido ao seu efeito relatado sobre as plaquetas. Quando utilizados concomitantemente no programa clínico do rivaroxabano, observaram-se taxas numericamente superiores de hemorragias principais ou não principais, clinicamente relevantes, em todos os grupos de tratamento.

Varfarina

A passagem de doentes da varfarina, um antagonista da vitamina K (INR 2,0 a 3,0) para rivaroxabano (20 mg) ou de rivaroxabano (20 mg) para varfarina (INR 2,0 a 3,0) aumentou o tempo de protrombina/INR (Neoplastin) de forma mais do que aditiva (podem observar-se valores individuais do INR até 12), enquanto que os efeitos sobre o aPTT, a inibição da atividade do fator Xa e o potencial da trombina endógena foram aditivos.

Se se desejar testar os efeitos farmacodinâmicos do rivaroxabano durante o período de passagem, podem utilizar-se a atividade antifator Xa, PiCT e Heptest dado que estes testes não foram afetados pela varfarina. No quarto dia após a última dose de varfarina, todos os testes (incluindo TP, aPTT, inibição da atividade do fator Xa e PTE) refletiram apenas o efeito do rivaroxabano.

Se se desejar testar os efeitos farmacodinâmicos da varfarina durante o período de passagem, pode utilizar-se a determinação do INR na C_{min} do rivaroxabano (24 horas após a toma anterior de rivaroxabano) dado que este teste é minimamente afetado pelo rivaroxabano neste ponto.

Não se observaram interações farmacocinéticas entre a varfarina e o rivaroxabano.

Indutores do CYP3A4

A coadministração de rivaroxabano com rifampicina, um potente indutor do CYP3A4, originou uma diminuição aproximada de 50% da média da AUC do rivaroxabano, com diminuições paralelas nos seus efeitos farmacodinâmicos. O uso concomitante de rivaroxabano com outros indutores potentes do CYP3A4 (ex.: fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou hipericão (*Hypericum perforatum*)) pode originar também a redução das concentrações plasmáticas do rivaroxabano. Por este motivo, a administração concomitante de indutores potentes do CYP3A4 deve ser evitada a menos que o doente seja observado atentamente quanto a sinais e sintomas de trombose.

Outros tratamentos concomitantes

Não foram observadas interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas clinicamente relevantes quando o rivaroxabano foi coadministrado com midazolam (substrato do CYP3A4), digoxina (substrato da gp-P), atorvastatina (substrato do CYP3A4 e da gp-P) ou omeprazol (inibidor da bomba de protões). O rivaroxabano não inibe nem induz nenhuma isoforma importante do CYP, como o CYP3A4.

Parâmetros laboratoriais

Os parâmetros de coagulação (ex.: TP, aPTT, HepTest) são afetados conforme esperado pelo modo de ação do rivaroxabano (ver secção 5.1).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A segurança e eficácia de rivaroxabano não foram estabelecidas em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Devido à potencial toxicidade reprodutiva,

ao risco intrínseco de hemorragia e à evidência de que o rivaroxabano atravessa a placenta, o rivaroxabano é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

As mulheres em idade fértil devem evitar engravidar durante o tratamento com rivaroxabano.

Amamentação

A segurança e eficácia de rivaroxabano não foram estabelecidas em mães que estão a amamentar. Os dados obtidos em animais indicam que rivaroxabano é excretado no leite. Deste modo, o rivaroxabano é contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3). Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica.

Fertilidade

Não se realizaram estudos específicos com rivaroxabano para avaliar os efeitos sobre a fertilidade no ser humano. Não se observaram quaisquer efeitos num estudo de fertilidade masculina e feminina realizado em ratos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do rivaroxabano sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Foram notificadas reações adversas como síncope (frequência: pouco frequentes) e tonturas (frequência: frequentes) (ver secção 4.8). Os doentes com estas reações adversas não devem conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança do rivaroxabano foi avaliada em treze estudos de referência de fase III (ver Quadro 1). Globalmente, foram expostos ao rivaroxabano 69.608 doentes adultos em dezanove estudos de fase III e 488 doentes pediátricos em dois estudos pediátricos de fase II e em dois estudos de fase III.

Quadro 1: Número de doentes estudados, dose diária total e duração máxima do tratamento em estudos de fase III em doentes adultos e pediátricos

Indicação	Número de doentes*	Dose diária total	Duração máxima do tratamento
Prevenção do tromboembolismo venoso (TEV) em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho	6.097	10 mg	39 dias
Prevenção do TEV em doentes não cirúrgicos	3.997	10 mg	39 dias
Tratamento da trombose venosa profunda (TVP), embolismo pulmonar (EP) e prevenção da recorrência	6.790	Dias 1 - 21: 30 mg Dia 22 e seguintes: 20 mg Depois de pelo menos 6 meses: 10 mg ou 20 mg	21 meses
Tratamento do TEV e prevenção da recorrência de TEV em recém-nascidos de termo e em crianças com menos de 18 anos de idade após o início do tratamento anticoagulante padrão	329	Dose ajustada em função do peso corporal de modo a se atingir uma exposição semelhante à observada em adultos tratados para TVP com 20 mg de	12 meses

Indicação	Número de doentes*	Dose diária total	Duração máxima do tratamento
		rivaroxabano uma vez por dia	
Prevenção do acidente vascular cerebral e do embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não-valvular	7.750	20 mg	41 meses
Prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes após uma síndrome coronária aguda (SCA)	10.225	5 mg ou 10 mg respetivamente, coadministrados com AAS ou AAS com clopidogrel ou ticlopidina	31 meses
Prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes com DAC/DAP	18.244	5 mg coadministrados com AAS ou 10 mg isoladamente	47 meses
	3.256**	5 mg coadministrados com AAS	42 meses

*Doentes expostos a pelo menos uma dose de rivaroxabano

** Do estudo VOYAGER PAD

As reações adversas notificadas com maior frequência em doentes aos quais foi administrado rivaroxabano foram hemorragias (Quadro 2) (ver também secção 4.4 e “Descrição das reações adversas selecionadas” abaixo). As hemorragias notificadas com maior frequência foram epistaxe (4,5%) e hemorragia do trato gastrointestinal (3,8%).

Quadro 2: Taxas de acontecimentos hemorrágicos* e anemia em doentes expostos ao rivaroxabano nos estudos de fase III em doente adultos e pediátricos concluídos

Indicação	Qualquer hemorragia	Anemia
Prevenção do tromboembolismo venoso (TEV) em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho	6,8% dos doentes	5,9% dos doentes
Prevenção do tromboembolismo venoso em doentes com patologias médicas	12,6% dos doentes	2,1% dos doentes
Tratamento da TVP, EP e prevenção de recorrências	23% dos doentes	1,6% dos doentes
Tratamento do TEV e prevenção da recorrência de TEV em recém-nascidos de termo e em crianças com menos de 18 anos de idade após o início do tratamento anticoagulante padrão	39,5% dos doentes	4,6% dos doentes

Indicação	Qualquer hemorragia	Anemia
Prevenção de AVC e embolismo sistêmico em doentes com fibrilhação auricular não valvular	28 por 100 doentes-ano	2,5 por 100 doentes-ano
Prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes após um SCA	22 por 100 doentes-ano	1,4 por 100 doentes-ano
Prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes com DAC/DAP	6,7 por 100 doentes-ano	0,15 por 100 doentes-ano**
	8,38 por 100 doentes-ano [#]	0,74 por 100 doentes-ano*** [#]

* Para todos os estudos com rivaroxabano foram recolhidos, notificados e adjudicados todos os acontecimentos hemorrágicos.

** No estudo COMPASS, existe uma incidência baixa de anemia dado ter sido utilizada uma abordagem seletiva para recolha de acontecimentos adversos

*** Aplicou-se uma abordagem seletiva para recolha de acontecimentos adversos

Do estudo VOYAGER PAD

Lista tabelada de reações adversas

As frequências de reações adversas notificadas com o rivaroxabano em doentes adultos e pediátricos estão resumidas abaixo no Quadro 3 por classe de sistemas de órgãos (classificação MedDRA) e por frequência.

As frequências são definidas como:

muito frequentes ($\geq 1/10$)

frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

muito raros ($< 1/10.000$)

desconhecido (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Quadro 3: Todas as reações adversas notificadas em doentes adultos em estudos clínicos de fase III ou por utilização pós-comercialização* e em dois estudos de fase II e dois estudos de fase III em doentes pediátricos

Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático				
Anemia (incl. parâmetros laboratoriais respetivos)	Trombocitose (incl. aumento da contagem de plaquetas) ^A , Trombocitopenia			
Doenças do sistema imunitário				
	Reação alérgica, dermatite alérgica, Angiodema e edema alérgico		Reações anafiláticas, incluindo choque anafilático	
Doenças do sistema nervoso				
Tonturas, cefaleias	Hemorragia cerebral e intracraniana, síncope			

Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Afeções oculares				
Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)				
Cardiopatias				
	Taquicardia			
Vasculopatias				
Hipotensão, hematoma				
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				
Epistaxe, hemoptise			Pneumonia eosinofílica	
Doenças gastrointestinais				
Hemorragia gengival, hemorragia do trato gastrointestinal (incl. hemorragia retal), dores gastrointestinais e abdominais, dispepsia, náuseas, obstipação ^A , diarreia, vômitos ^A	Xerostomia			
Afeções hepatobiliares				
Aumento das transaminases	Compromisso hepático, Aumento da bilirrubina, aumento da fosfatase alcalina sérica ^A , aumento da GGT ^A	Icterícia, Bilirrubina conjugada aumentada (com ou sem aumento concomitante da ALT), Colestase, Hepatite (incl. Lesão hepatocelular)		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
Prurido (incl. casos pouco frequentes de prurido generalizado), exantema cutâneo, equimose, hemorragia cutânea e subcutânea	Urticária		Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólise Epidérmica Tóxica, Síndrome de DRESS	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				
Dor nas extremidades ^A	Hemartrose	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundária a hemorragia
Doenças renais e urinárias				

Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Hemorragia do trato urogenital (incluindo hematúria e menorragia ^B), compromisso renal (incl. aumento da creatinina no sangue, aumento de ureia no sangue)				Insuficiência renal/insuficiência renal aguda secundária a hemorragia suficiente para causar hipoperfusão, Nefropatia relacionada com anticoagulante
Perturbações gerais e alterações no local de administração				
Febre ^A , edema periférico, diminuição da força e energia de um modo geral (incl. fadiga, astenia)	Sensação de mal-estar	Edema localizado ^A		
Exames complementares de diagnóstico				
	Aumento da HDL ^A , aumento da lipase ^A , aumento da amilase ^A			
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações				
Hemorragia pós-procedimento (incl. anemia pós-operatória e hemorragia da ferida), contusão, secreção da ferida ^A		Pseudoaneurisma vascular ^C		

A: observados na prevenção do TEV em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho

B: observados no tratamento da TVP, EP e prevenção da recorrência como muito frequentes em mulheres com < 55 anos

C: observados como pouco frequentes na prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes após um SCA (após intervenção coronária percutânea)

* Aplicou-se uma abordagem seletiva pré-especificada para a recolha de acontecimentos adversos em estudos de fase III selecionados. A incidência de reações adversas não aumentou e não foi identificada nenhuma reação adversa medicamentosa nova após a análise destes estudos.

Descrição das reações adversas selecionadas

Devido ao modo de ação farmacológico, a utilização de rivaroxabano pode estar associada a um risco acrescido de hemorragia, oculta ou evidente, de qualquer tecido ou órgão, que pode resultar em anemia pós-hemorrágica. Os sinais, sintomas e gravidade (incluindo desfecho fatal) irão variar de acordo com a localização e o grau ou a extensão da hemorragia e/ou anemia (ver secção 4.9 Controlo da hemorragia). Nos estudos clínicos, foram observadas com maior frequência hemorragias das mucosas (ex.: epistaxe, gengival, gastrointestinal, genitourinária incluindo hemorragia vaginal anormal ou menstrual aumentada) e anemia durante o tratamento prolongado com rivaroxabano, comparativamente ao tratamento com AVK. Assim, para além de uma vigilância clínica adequada, testes laboratoriais de hemoglobina/hematócrito podem ser uma mais-valia para detetar hemorragias

ocultas e quantificar a relevância clínica de uma hemorragia óbvia, quando considerado necessário. O risco de hemorragias pode estar aumentado em certos grupos de doentes, como por exemplo, os doentes com hipertensão arterial grave não controlada e/ou em tratamento concomitante, afetando a hemostase (ver secção 4.4 “Risco hemorrágico”). A hemorragia menstrual pode estar intensificada e/ou prolongada. As complicações hemorrágicas poderão apresentar-se como fraqueza, palidez, tonturas, cefaleias ou edema inexplicável, dispneia e choque inexplicável. Em alguns casos, observaram-se, como consequência da anemia, sintomas de isquemia cardíaca como dor no peito ou angina de peito.

Foram notificadas com o rivaroxabano complicações secundárias conhecidas à hemorragia grave, tais como síndrome compartimental e insuficiência renal devidas à hipoperfusão ou nefropatia relacionada com anticoagulante. Por este motivo, ao avaliar-se o estado de qualquer doente tratado com anticoagulantes, deverá ser considerada a possibilidade de hemorragia.

População pediátrica

Tratamento do TVE e prevenção da recorrência do TVE

A avaliação da segurança em crianças e adolescentes baseia-se nos dados da segurança de dois estudos de fase II e um de fase III abertos, controlados com substância ativa, em doentes pediátricos com idade entre o nascimento e até menos de 18 anos de idade. Os achados da segurança foram, em geral, semelhantes entre o rivaroxabano e o comparador nos vários grupos etários pediátricos. Em termos globais, o perfil de segurança nas 412 crianças e adolescentes tratados com rivaroxabano foi semelhante ao observado na população adulta e foi consistente entre os subgrupos etários, embora a avaliação tenha sido limitada pelo pequeno número de doentes.

Nos doentes pediátricos foram notificadas com maior frequência cefaleias (muito frequente, 16,7%), febre (muito frequente, 11,7%), epistaxe (muito frequente, 11,2%), vômitos (muito frequente, 10,7%), taquicardia (frequente, 1,5%), aumento da bilirrubina (frequente, 1,5%) e aumento da bilirrubina conjugada (pouco frequente, 0,7%) em comparação com os adultos. Consistentemente com a população adulta, observou-se menorragia em 6,6% (frequente) das adolescentes após a menarca. A trombocitopenia, conforme observada na experiência pós-comercialização na população adulta, foi frequente (4,6%) em ensaios clínicos pediátricos. As reações adversas medicamentosas em doentes pediátricos foram principalmente de intensidade ligeira a moderada.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Foram notificados casos raros de sobredosagem em adultos com doses até 1960 mg. Em casos de sobredosagem, o doente deve ser cuidadosamente observado quanto a complicações hemorrágicas ou outras reações adversas (ver secção “Controlo da hemorragia”). Os dados disponíveis em crianças são limitados. Devido à absorção limitada, prevê-se um efeito máximo sem aumento adicional da exposição plasmática média em doses supraterapêuticas de 50 mg ou mais de rivaroxabano em adultos, contudo, não existem dados disponíveis com doses supraterapêuticas em crianças.

Está disponível um agente de reversão específico (andexanet alfa) que antagoniza o efeito farmacodinâmico do rivaroxabano em adultos, mas o mesmo não está estabelecido em crianças (ver o Resumo das Características do Medicamento andexanet alfa).

Em caso de sobredosagem com rivaroxabano poderá ser considerada a utilização de carvão ativado para reduzir a absorção.

Controlo da hemorragia

Se ocorrer uma complicação hemorrágica num doente tratado com rivaroxabano, a administração seguinte de rivaroxabano deve ser adiada ou o tratamento interrompido, se se considerar adequado. O rivaroxabano tem uma semivida de aproximadamente 5 a 13 horas em adultos. A semivida estimada em crianças, utilizando abordagens com modelos de farmacocinética populacional (popPK), é mais

curta (ver secção 5.2). O tratamento deve ser individualizado de acordo com a gravidade e localização da hemorragia. Pode utilizar-se o tratamento sintomático apropriado, conforme necessário, como por exemplo, compressão mecânica (ex.: na epistaxe grave), hemostase cirúrgica com procedimentos de controlo de hemorragia, reposição hídrica e suporte hemodinâmico, produtos derivados do sangue (concentrado de eritrócitos ou plasma fresco congelado, dependendo se está associada uma anemia ou uma coagulopatia) ou plaquetas.

Se a hemorragia não puder ser controlada com as medidas anteriores, deve considerar-se a administração de um agente de reversão do inibidor do factor Xa específico (andexanet alfa), que antagoniza o efeito farmacodinâmico do rivaroxabano ou de um agente procoagulante específico, como por exemplo, concentrado de complexo de protrombina (CCP), concentrado de complexo de protrombina ativado (CCPA) ou fator VIIa recombinante (FVIIa-r). Contudo, existe atualmente uma experiência clínica muito limitada com a utilização destes medicamentos em adultos e crianças tratados com rivaroxabano. A recomendação também é baseada nos dados não clínicos limitados. O ajuste da dose de fator VIIa recombinante deve ser considerado e titulado em função da melhoria da hemorragia. Dependendo da disponibilidade local, em caso de grandes hemorragias deve considerar-se a consulta de um especialista em coagulação (ver secção 5.1).

Não se espera que o sulfato de protamina e a vitamina K afetem a atividade anticoagulante do rivaroxabano. Existe uma experiência limitada com ácido tranexâmico e não existe experiência com ácido aminocapróico e aprotinina em adultos tratados com rivaroxabano. Não existe experiência com a utilização destes agentes em crianças a receber rivaroxabano. Não existe nem justificação científica sobre o benefício nem experiência com a utilização do hemostático sistémico desmopressina em indivíduos tratados com rivaroxabano. Devido à elevada ligação às proteínas plasmáticas, não é esperado que o rivaroxabano seja dialisável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antitrombóticos, inibidores diretos do fator Xa, código ATC: B01AF01

Mecanismo de ação

O rivaroxabano é um inibidor direto do fator Xa, altamente seletivo, com biodisponibilidade oral. A inibição do fator Xa interrompe as vias intrínseca e extrínseca da cascata de coagulação sanguínea, inibindo a formação de trombina e o desenvolvimento de trombos. O rivaroxabano não inibe a trombina (fator II ativado) e não foram demonstrados efeitos sobre as plaquetas.

Efeitos farmacodinâmicos

No ser humano foi observada inibição dose-dependente da atividade do fator Xa. O tempo de protrombina (TP) é influenciado pelo rivaroxabano de uma forma dependente da dose, com uma estreita correlação com as concentrações plasmáticas (valor r igual a 0,98) quando se emprega Neoplastin para o ensaio. Outros reagentes originariam resultados diferentes. A leitura do TP deve ser feita em segundos, porque o INR está apenas calibrado e validado para os cumarínicos e não pode ser usado para nenhum outro anticoagulante.

Em doentes tratados com rivaroxabano para tratamento da TVP e EP e na prevenção da recorrência, os percentis 5/95 de TP (Neoplastin) 2 - 4 horas após a ingestão do comprimido (ou seja, no momento do efeito máximo) variaram entre 17 e 32 seg. com 15 mg de rivaroxabano duas vezes por dia e entre 15 e 30 seg. com 20 mg de rivaroxabano uma vez por dia. No valor mínimo (8 - 16 h após a ingestão do comprimido) os percentis 5/95 variaram entre 14 a 24 seg. com 15 mg duas vezes por dia e entre 13 a 20 seg. com 20 mg uma vez por dia (18 - 30 h após a ingestão do comprimido).

Em doentes com fibrilhação auricular não-valvular tratados com rivaroxabano para prevenção do acidente vascular cerebral e embolismo sistémico, os percentis 5/95 do TP (Neoplastin) 1 - 4 horas após a ingestão do comprimido (i.e. na altura do efeito máximo) variaram entre 14 e 40 seg. nos

doentes tratados com 20 mg de rivaroxabano uma vez por dia e entre 10 e 50 seg. nos doentes com compromisso renal moderado tratados com 15 mg uma vez por dia. No valor mínimo (16 - 36 h após a ingestão do comprimido) os percentis 5/95 variaram de 12 a 26 seg. nos doentes tratados com 20 mg uma vez por dia e entre 12 a 26 seg. nos doentes com compromisso renal moderado tratados com 15 mg uma vez por dia.

Num estudo de farmacologia clínica sobre a farmacodinâmica de reversão do rivaroxabano em doentes adultos saudáveis (n=22), foram avaliados os efeitos de doses únicas (50 UI/Kg) de dois tipos diferentes de CCPs, um CCP de 3 fatores (Fatores II, IX e X) e um CCP de 4 fatores (Fatores II, VII, IX e X). O CCP de 3 fatores reduziu os valores médios de TP de Neoplastin de aproximadamente 1,0 segundo em 30 minutos em comparação com reduções de aproximadamente 3,5 segundos observadas com o CCP de 4 fatores. Por outro lado, o CCP de 3 fatores teve um melhor e mais rápido efeito global na reversão das alterações na formação da trombina endógena que o CCP de 4 fatores (ver secção 4.9).

O tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) e o HepTest são igualmente prolongados, de forma dose-dependente; contudo, não são recomendados para avaliar o efeito farmacodinâmico do rivaroxabano. Não há necessidade de monitorização dos parâmetros da coagulação durante o tratamento com rivaroxabano na prática clínica.

Contudo, se clinicamente indicado, podem determinar-se os níveis de rivaroxabano através de testes quantitativos calibrados de antifator Xa (ver secção 5.2).

População pediátrica

O TP (reagente neoplastina), o aPTT e o ensaio anti-Xa (com um teste quantitativo calibrado) apresentam uma correlação íntima com as concentrações plasmáticas nas crianças. A correlação entre o anti-Xa e as concentrações plasmáticas é linear com um declive próximo de 1. Poderão ocorrer discrepâncias individuais com valores anti-Xa superiores ou inferiores em comparação com as concentrações plasmáticas correspondentes. Não há necessidade de se efetuar uma monitorização de rotina dos parâmetros da coagulação durante o tratamento clínico com o rivaroxabano. Contudo, caso haja indicação clínica, as concentrações do rivaroxabano podem ser medidas através de testes anti-fator Xa quantitativos, calibrados, em mcg/l (ver quadro 13 na secção 5.2 quanto aos intervalos das concentrações plasmáticas do rivaroxabano observados em crianças). Tem de se ter em consideração o limite inferior de quantificação quando se utiliza o teste anti-Xa para quantificar as concentrações plasmáticas do rivaroxabano em crianças. Não foi estabelecido um limiar para a eficácia ou acontecimentos de segurança.

Eficácia e segurança clínicas

Prevenção do acidente vascular cerebral e do embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não-valvular

O programa clínico de rivaroxabano foi concebido para demonstrar a eficácia de rivaroxabano para a prevenção do acidente vascular cerebral e do embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não-valvular.

No estudo de referência com dupla ocultação ROCKET AF, 14.264 doentes foram atribuídos para rivaroxabano na dose de 20 mg uma vez por dia (15 mg uma vez por dia em doentes com taxa de depuração da creatinina de 30 - 49 ml/min) ou para varfarina numa dose titulada até atingir um INR alvo de 2,5 (intervalo terapêutico de 2,0 a 3,0). A duração média de tratamento foi de 19 meses e a duração total do tratamento atingiu um máximo de 41 meses.

Foram tratados 34,9% dos doentes com ácido acetilsalicílico e 11,4% com antiarrítmicos de classe III incluindo a amiodarona.

No *endpoint* primário composto de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico que não do SNC, o rivaroxabano não foi inferior à varfarina. Na população por protocolo em tratamento, ocorreram acidentes vasculares cerebrais e embolismo sistémico em 188 doentes com rivaroxabano (1,71% por ano) e em 241 doentes com varfarina (2,16% por ano) (0,79 HR; IC 95%, 0,66 - 0,96; P<0,001 para não inferioridade). Em todos os doentes aleatorizados, analisados de acordo com a ITT, ocorreram acontecimentos primários em 269 com rivaroxabano (2,12% por ano) e 306 com varfarina (2,42% por ano) (0,88 HR; IC 95%, 0,74 - 1,03; P<0,001 para não inferioridade; P=0,117 para superioridade). Os resultados para os *endpoints* secundários tal como testados na ordem hierárquica da análise ITT são apresentados no Quadro 4.

Nos doentes do grupo da varfarina, os valores de INR estiveram dentro do intervalo terapêutico (2,0 a 3,0) uma média de 55% do tempo (mediana, 58%; intervalo interquartil, 43 a 71). O efeito do rivaroxabano não diferiu dentro do nível do centro do TTR (tempo no intervalo do INR alvo entre 2,0 - 3,0) nos quartis de tamanho igual (P=0,74 para interação). No maior quartil de acordo com o centro, a Razão de Risco (RR) com rivaroxabano versus varfarina foi de 0,74 (IC 95%, 0,49 - 1,12). As taxas de incidência para os objetivos principais de segurança (acontecimentos hemorrágicos principais e não principais clinicamente relevantes) foram semelhantes nos dois grupos de tratamento (ver Quadro 5).

Quadro 4: Resultados de eficácia do estudo de fase III ROCKET AF

População do estudo	Análise ITT da eficácia em doentes com fibrilhação auricular não-valvular		
Doses do tratamento	Rivaroxabano 20 mg uma vez por dia (15 mg uma vez por dia em doentes com compromisso renal moderado) Taxa de acontecimentos (100 dts-ano)	Varfarina titulada até um INR alvo de 2,5 (intervalo terapêutico de 2,0 a 3,0) Taxa de acontecimentos (100 dts-ano)	RR (IC 95%) valor-p, teste para a superioridade
Acidente vascular cerebral e embolismo sistémico que não SNC	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
Acidente vascular cerebral, embolismo sistémico que não do SNC e morte vascular	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Acidente vascular cerebral, embolismo sistémico que não do SNC, morte vascular e enfarte do miocárdio	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
Acidente vascular cerebral	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Embolismo sistémico que não do SNC	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Enfarte do miocárdio	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

Quadro 5: Resultados de segurança do estudo de fase III ROCKET AF

População do estudo	Doentes com fibrilhação auricular não-valvular^{a)}		
Doses do tratamento	Rivaroxabano 20 mg uma vez por dia (15 mg uma vez por dia em doentes com compromisso renal moderado) Taxa de acontecimentos (100 dts-ano)	Varfarina titulada até um INR alvo de 2,5 (intervalo terapêutico de 2,0 a 3,0) Taxa de acontecimentos (100 dts-ano)	RR (IC 95%) valor-p
Acontecimentos hemorrágicos principais e não principais clinicamente relevantes	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Acontecimentos hemorrágicos principais	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Morte causada por hemorragia*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Hemorragia de um 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
Diminuição da hemoglobina*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Transfusão de 2 ou mais unidades de concentrado de eritrócitos ou de sangue completo*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Acontecimentos hemorrágicos não principais clinicamente relevantes	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Mortalidade por todas as causas	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

a) População de segurança, em tratamento

* Nominalmente significativa

Adicionalmente ao estudo de fase III ROCKET AF foi realizado um estudo de coorte pós-autorização prospectivo, não intervencional, de braço único, aberto (XANTUS) com adjudicação central do resultado incluindo eventos tromboembólicos e acontecimentos hemorrágicos principais. Foram incluídos 6.704 doentes com fibrilhação auricular não valvular para prevenção de acidente vascular

cerebral e embolismo sistêmico fora do sistema nervoso central (SNC) na prática clínica. Os valores médios de CHADS₂ foi de 1,9 e o valor de HAS-BLED foi de 2,0 no XANTUS, em comparação com um valor médio de CHADS₂ e HAS-BLED de 3,5 e 2,8 no ROCKET AF, respectivamente.

Ocorreram acontecimentos hemorrágicos principais em 2,1 por 100 doentes ano. Foram notificadas hemorragias fatais em 0,2 por 100 doentes-ano e hemorragia intracraniana em 0,4 por 100 doentes-ano. Foram registados acidente vascular cerebral ou embolismo sistêmico fora do SNC em 0,8 por 100 doentes-ano.

Estas observações na prática clínica são consistentes com o perfil de segurança estabelecido nesta indicação.

Num estudo pós-autorização, não intervencional em mais de 162.000 doentes oriundos de quatro países, o rivaroxabano foi prescrito para a prevenção do acidente vascular cerebral e embolismo sistêmico em doentes com fibrilhação auricular não valvular. A taxa de acontecimento de acidente vascular cerebral isquémico foi de 0,70 (IC 95% 0,44 - 1,13) por 100 doentes-ano. As hemorragias resultando em hospitalização ocorreram em taxas de acontecimentos por 100 doentes-ano de 0,43 (IC 95% 0,31 - 0,59) para a hemorragia intracraniana, 1,04 (IC 95% 0,65 - 1,66) para a hemorragia gastrointestinal, 0,41 (IC 95% 0,31 - 0,53) para a hemorragia urogenital e 0,40 (IC 95% 0,25 - 0,65) para outras hemorragias.

Doentes submetidos a cardioversão

Foi realizado em 1504 doentes (sem tratamento prévio ou pré-tratados com anticoagulante oral) com fibrilhação auricular não-valvular programados para cardioversão, um estudo prospetivo, aleatorizado, aberto, multicêntrico, exploratório com avaliação oculta do *endpoint* (X-VERT) para comparar o rivaroxabano com AVK com dose ajustada (aleatorizado 2:1), para a prevenção de acontecimentos cardiovasculares. Foram aplicadas estratégias na cardioversão orientada por ETE (1 - 5 dias de pré-tratamento) ou cardioversão convencional (pelo menos três semanas de pré-tratamento). O resultado de eficácia primário (todos os acidentes vasculares cerebrais, acidente isquémico transitório, embolismo sistêmico que não do SNC, enfarte do miocárdio (EM) e morte cardiovascular) ocorreu em 5 (0,5%) dos doentes no grupo do rivaroxabano (n = 978) e 5 (1,0%) doentes do grupo do AVK (n = 492; RR 0,50; IC 95%, 0,15%-1,73; população ITT modificada). O resultado de segurança principal (grande hemorragia) ocorreu em 6 (0,6%) e 4 (0,8%) dos doentes do grupo do rivaroxabano (n = 988) e AVK n = 499), respetivamente (RR 0,76%; IC 95%, 0,21-2,67; população de segurança). Este estudo exploratório mostrou segurança e eficácia comparáveis entre os grupos de tratamento de rivaroxabano e AVK num cenário de cardioversão.

Doentes com fibrilhação auricular não-valvular submetidos a ICP com colocação de *stent*

Um estudo aleatorizado, aberto e multicêntrico (PIONEER AF-PCI) foi conduzido em 2.124 doentes com fibrilhação auricular não-valvular submetidos a uma ICP com colocação de *stent* devido a doença primária aterosclerótica para comparar a segurança de dois regimes de rivaroxabano e um regime de AVK. Os doentes foram atribuídos aleatoriamente de forma 1:1:1 durante um total de 12 meses de tratamento. Doentes com antecedentes de acidente vascular cerebral ou AIT foram excluídos.

O grupo 1 recebeu 15 mg de rivaroxabano uma vez por dia (10 mg uma vez por dia em doentes com a taxa de depuração da creatinina 30 - 49 ml/min) mais um inibidor P2Y12. O grupo 2 recebeu 2,5 mg de rivaroxabano duas vezes por dia mais TAPD (terapêutica antiplaquetária dupla i.e. clopidogrel 75 mg [ou um inibidor P2Y12 alternativo] mais uma dose baixa de ácido acetilsalicílico [AAS]) durante 1, 6 ou 12 meses seguido de 15 mg de rivaroxabano (ou 10 mg em indivíduos com a taxa de depuração da creatinina 30 - 49 ml/min) uma vez por dia mais uma dose baixa de AAS. O grupo 3 recebeu um AVK com ajuste de dose mais TAPD durante 1, 6 ou 12 meses seguido de um AVK com ajuste de dose mais uma dose baixa de AAS.

O *endpoint* de segurança primário, acontecimentos hemorrágicos clinicamente relevantes, ocorreu em 109 (15,7%), 117 (16,6%) e 167 (24,0%) indivíduos do grupo 1, grupo 2 e grupo 3, respetivamente (RR 0,59; IC 95% 0,47-0,76; p<0,001, e RR 0,63; IC 95% 0,50-0,80; p<0,001, respetivamente). O *endpoint* secundário (composto pelos acontecimentos cardiovasculares morte CV, EM ou acidente vascular cerebral) ocorreu em 41 (5,9%), 36 (5,1%) e 36 (5,2%) indivíduos no grupo 1, grupo 2 e grupo 3, respetivamente. Cada um dos regimes de rivaroxabano revelou uma redução significativa nos

acontecimentos hemorrágicos clinicamente relevantes em comparação com o regime de AVK em doentes com fibrilhação auricular não-valvular submetidos a ICP com colocação de *stent*. O objetivo primário do PIONEER AF-PCI foi avaliar a segurança. Dados sobre eficácia (incluindo acontecimentos tromboembólicos) nesta população são limitados.

Tratamento da TVP, EP e prevenção da TVP recorrente e EP

O programa clínico de rivaroxabano foi concebido para demonstrar a eficácia de rivaroxabano no início e continuação do tratamento da TVP aguda e EP e da prevenção da recorrência. Foram estudados mais de 12.800 doentes em quatro estudos clínicos controlados aleatorizados de fase III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension e Einstein Choice) e adicionalmente, foi realizada uma análise agrupada pré-definida dos estudos Einstein DVT e Einstein PE. A duração de tratamento total combinada de todos os estudos atingiu um máximo de 21 meses.

No estudo Einstein DVT, 3.449 doentes com TVP foram estudados no tratamento da TVP e da prevenção da TVP recorrente e EP (doentes que se apresentaram com EP sintomático foram excluídos deste estudo). A duração do tratamento foi de 3, 6 ou 12 meses dependendo do critério clínico do investigador.

No tratamento inicial de 3 semanas da TVP aguda foram administrados 15 mg de rivaroxabano duas vezes por dia. Esta dose foi seguida de 20 mg de rivaroxabano uma vez por dia.

No Einstein PE, 4.832 doentes com EP agudo foram estudados no tratamento do EP e na prevenção da TVP recorrente e EP. A duração do tratamento foi de 3, 6 ou 12 meses dependendo do critério clínico do investigador.

No tratamento inicial do EP agudo foram administrados 15 mg de rivaroxabano duas vezes por dia durante três semanas. Esta dose foi seguida de 20 mg de rivaroxabano uma vez por dia.

Em ambos os estudos, Einstein DVT e Einstein PE, o regime de tratamento comparador foi constituído por enoxaparina administrada durante pelo menos 5 dias em associação com um tratamento com um antagonista da vitamina K até que TP/INR estivesse no intervalo terapêutico ($\geq 2,0$). O tratamento continuou com a dose do antagonista da vitamina K ajustada para manter os valores de TP/INR no intervalo terapêutico de 2,0 a 3,0.

No estudo Einstein Extension, 1.197 doentes com TVP ou EP foram estudados na prevenção da TVP recorrente e EP. A duração do tratamento foi de 6 ou 12 meses adicionais nos doentes que completaram 6 a 12 meses de tratamento para o tromboembolismo venoso dependendo do critério clínico do investigador. O rivaroxabano na dose de 20 mg uma vez por dia foi comparado com um placebo.

Os estudos Einstein DVT, PE e Extension utilizaram os mesmos objetivos primários e secundários de avaliação da eficácia pré-definidos. O objetivo primário da eficácia consistiu no TEV sintomático recorrente, definido como composto da TVP recorrente ou do EP fatal ou não-fatal. O objetivo secundário da eficácia foi definido como composto da TVP recorrente, EP não-fatal e mortalidade por todas as causas.

No estudo Einstein Choice, foram estudados 3.396 doentes com TVP e/ou EP sintomático, confirmado, que completaram 6-12 meses de tratamento anticoagulante para a prevenção do EP fatal ou EP ou TVP não fatal, sintomático, recorrente. Os doentes com indicação para anticoagulação com dose terapêutica continuada foram excluídos do estudo. A duração do tratamento foi de até 12 meses conforme a data individual de aleatorização (mediana: 351 dias). Comparou-se o rivaroxabano na dose de 20 mg uma vez por dia e o rivaroxabano na dose de 10 mg uma vez por dia com 100 mg de ácido acetilsalicílico uma vez por dia.

O objetivo primário da eficácia foi o TEV recorrente, sintomático, definido como composto da TVP recorrente, EP fatal ou não fatal.

No estudo Einstein DVT (ver Quadro 6), o rivaroxabano demonstrou ser não inferior à enoxaparina/AVK em relação ao objetivo primário da eficácia ($p < 0,0001$ (teste de não-inferioridade));

RR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (teste de superioridade)). O benefício clínico efetivo pré-especificado (objetivo primário da eficácia mais acontecimentos hemorrágicos principais) foi notificado com uma RR de 0,67 ((IC 95%: 0,47 - 0,95), valor-p nominal com $p=0,027$) a favor do rivaroxabano. Os valores de INR foram no intervalo terapêutico uma média de 60,3% do tempo para uma duração média de tratamento de 189 dias, e 55,4%, 60,1% e 62,8% do tempo nos grupos de duração de tratamento previsto de 3, 6 e 12 meses, respetivamente. No grupo enoxaparina/AVK, não existe uma relação clara entre o nível do centro TTR médio (Tempo no Intervalo do INR Alvo de 2,0 a 3,0) em tercils de igual tamanho e a incidência de TEV recorrente ($P=0,932$ para interação). No maior tercil de acordo com o centro, a RR com rivaroxabano versus varfarina foi de 0,69 (IC 95%: 0,35 - 1,35).

As taxas de incidência do objetivo primário de segurança (acontecimentos hemorrágicos principais e não principais clinicamente relevantes) assim como do objetivo secundário de segurança (acontecimentos hemorrágicos principais) foram semelhantes nos dois grupos de tratamento.

Quadro 6: Resultados de eficácia e segurança do estudo de fase III Einstein DVT

População do estudo	3.449 doentes com trombose venosa profunda sintomática aguda	
Doses e duração do tratamento	Rivaroxabano ^{a)} 3, 6 ou 12 meses N=1.731	Enoxaparina/AVK ^{b)} 3, 6 ou 12 meses N=1.718
TEV sintomático recorrente*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP sintomático recorrente	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP sintomática recorrente	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP e TVP sintomáticos	1 (0,1%)	0
EP fatal/morte na qual não se pode excluir EP	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Hemorragia principal ou não principal clinicamente relevante	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Acontecimentos hemorrágicos principais	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxabano 15 mg duas vezes por dia durante 3 semanas seguido de 20 mg uma vez por dia

b) Enoxaparina durante pelo menos 5 dias, sobreposta com e seguida de AVK

* $p < 0,0001$ (não inferioridade para uma RR pré-especificada de 2,0); RR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (superioridade)

No estudo Einstein PE (ver Quadro 7) o rivaroxabano demonstrou ser não inferior à enoxaparina/AVK em relação ao objetivo primário da eficácia ($p=0,0026$ (teste de não-inferioridade); RR: 1,123 (0,749 - 1,684)). O benefício clínico efetivo pré-especificado (objetivo primário da eficácia mais acontecimentos hemorrágicos principais) foi notificado com uma RR de 0,849 ((IC 95%: 0,633 - 1,139), valor-p nominal com $p=0,275$). Os valores de INR foram no intervalo terapêutico uma média de 63% do tempo para uma duração média de tratamento de 215 dias, e 57%, 62% e 65% do tempo nos grupos de duração de tratamento previsto de 3, 6 e 12 meses, respetivamente. No grupo enoxaparina/AVK, não existe uma relação clara entre o nível do centro TTR médio (Tempo no Intervalo do INR Alvo de 2,0 a 3,0) em tercils de igual tamanho e a incidência de TEV recorrente ($p=0,082$ para interação). No maior tercil de acordo com o centro, a RR com rivaroxabano versus varfarina foi de 0,642 (IC 95%: 0,277 - 1,484).

As taxas de incidência do objetivo primário de segurança (acontecimentos hemorrágicos principais e não principais clinicamente relevantes) foram ligeiramente inferiores no grupo de tratamento do rivaroxabano (10,3% (249/2412)) do que no grupo de tratamento enoxaparina/AVK (11,4% (274/2405)). A incidência do objetivo secundário de segurança (acontecimentos hemorrágicos

principais) foi inferior no grupo do rivaroxabano (1,1% (26/2412)) do que no grupo de tratamento enoxaparina/AVK (2,2% (52/2405)) com uma RR de 0,493 (IC 95%: 0,308 - 0,789).

Quadro 7: Resultados de eficácia e segurança do estudo de fase III Einstein PE

População do estudo	4.832 doentes com EP sintomático agudo	
Doses e duração do tratamento	Rivaroxabano ^{a)} 3, 6 ou 12 meses N=2.419	Enoxaparina/AVK ^{b)} 3, 6 ou 12 meses N=2.413
TEV sintomático recorrente*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP sintomático recorrente	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP sintomática recorrente	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP e TVP sintomáticos	0	2 (<0,1%)
EP fatal/morte na qual não se pode excluir EP	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Hemorragia principal ou não principal clinicamente relevante	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Acontecimentos hemorrágicos principais	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroxabano 15 mg duas vezes por dia durante 3 semanas seguido de 20 mg uma vez por dia

b) Enoxaparina durante pelo menos 5 dias, sobreposta com e seguida de AVK

* p < 0,0026 (não inferioridade para uma RR pré-especificada de 2,0); RR: 1,123 (0,749 - 1,624)

Foi realizada uma análise agrupada pré-especificada do resultado dos estudos Einstein DVT e PE (ver Quadro 8).

Quadro 8: Resultados de eficácia e segurança da análise agrupada do estudos de fase III Einstein DVT e Einstein PE

População do estudo	8.281 doentes com TVP sintomática aguda ou EP	
Doses e duração do tratamento	Rivaroxabano ^{a)} 3, 6 ou 12 meses N=4.150	Enoxaparina/AVK ^{b)} 3, 6 ou 12 meses N=4.131
TEV sintomático recorrente*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP sintomático recorrente	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP sintomática recorrente	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP e TVP sintomáticos	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
EP fatal/morte na qual não se pode excluir EP	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Hemorragia principal ou não principal clinicamente relevante	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Acontecimentos hemorrágicos principais	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Rivaroxabano 15 mg duas vezes por dia durante 3 semanas seguido de 20 mg uma vez por dia

b) Enoxaparina durante pelo menos 5 dias, sobreposta com e seguida de AVK

* p < 0,0001 (não inferioridade para uma RR pré-especificada de 1,75); RR: 0,886 (0,661 - 1,186)

O benefício clínico efetivo pré-especificado (objetivo primário da eficácia mais acontecimentos

hemorrágicos principais) de uma análise agrupada foi notificado com uma RR de 0,771 ((IC 95%: 0,614 - 0,967), valor-p nominal com p=0,0244).

No estudo Einstein Extension (ver Quadro 9) o rivaroxabano foi superior ao placebo no que respeita aos objetivos primários e secundários da eficácia. Em relação ao objetivo primário de segurança (acontecimentos hemorrágicos principais) verificou-se uma taxa de incidência numericamente mais elevada não significativa em doentes tratados com 20 mg de rivaroxabano uma vez por dia em comparação com o placebo. O objetivo secundário de segurança (acontecimentos hemorrágicos principais ou não principais clinicamente relevantes) apresentou taxas mais elevadas em doentes tratados com 20 mg de rivaroxabano uma vez por dia em comparação com o placebo.

Quadro 9: Resultados de eficácia e segurança do estudo de fase III Einstein Extension

População do estudo	1.197 doentes submetidos a tratamento continuado e prevenção do tromboembolismo venoso recorrente	
Doses e duração do tratamento	Rivaroxabano^{a)} 6 ou 12 meses N=602	Placebo 6 ou 12 meses N=594
TEV sintomático recorrente*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP sintomático recorrente	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP sintomática recorrente	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP fatal/morte na qual não se pode excluir EP	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Acontecimentos hemorrágicos principais	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Hemorragia principal ou não principal clinicamente relevante	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxabano 20 mg uma vez por dia

* p < 0,0001 (superioridade); RR: 0,185 (0,087 - 0,393)

No estudo Einstein Choice (ver Quadro 10), as doses de 20 mg e 10 mg de rivaroxabano foram ambas superiores aos 100 mg de ácido acetilsalicílico para o objetivo primário da eficácia. O objetivo principal da segurança (acontecimentos hemorrágicos principais) foi semelhante para os doentes tratados com rivaroxabano nas doses de 20 mg e 10 mg uma vez por dia, em comparação com 100 mg de ácido acetilsalicílico.

Quadro 10: Resultados da eficácia e segurança do estudo de fase III Einstein Choice

População do estudo	3.396 doentes continuaram a fazer prevenção do tromboembolismo venoso recorrente		
Doses do tratamento	Rivaroxabano 20 mg uma vez por dia N=1.107	Rivaroxabano 10 mg uma vez por dia N=1.127	AAS 100 mg uma vez por dia N=1.131
Duração mediana do tratamento [intervalo interquartil]	349 [189-362] dias	353 [190-362] dias	350 [186-362] dias
TEV sintomático recorrente	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
EP sintomático recorrente	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP sintomática recorrente	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP fatal/morte na qual não se pode excluir EP	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
TEV sintomático recorrente, EM, AVC ou embolismo sistémico não do SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Acontecimentos hemorrágicos principais	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Hemorragia não principal clinicamente relevante	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
TEV sintomático recorrente ou hemorragia principal(benefício clínico efetivo)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

* p<0,001 (superioridade) rivaroxabano 20 mg uma vez por dia vs AAS 100 mg uma vez por dia; RR=0,34 (0,20-0,59)

** p<0,001 (superioridade) rivaroxabano 10 mg uma vez por dia vs AAS 100 mg uma vez por dia; RR=0,26 (0,14-0,47)

+ Rivaroxabano 20 mg uma vez por dia vs. AAS 100 mg uma vez por dia; RR=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominal)

++ Rivaroxabano 10 mg uma vez por dia vs. AAS 100 mg uma vez por dia; RR=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominal)

Adicionalmente ao programa de fase III EINSTEIN, foi realizado um estudo de coorte prospectivo, não intervencional, aberto (XALIA) com adjudicação central do resultado incluindo TEV recorrente, acontecimentos hemorrágicos principais e morte. Foram incluídos 5,142 doentes com TVP aguda para investigar a segurança a longo prazo do rivaroxabano comparado com a terapêutica anticoagulante padrão na prática clínica. As taxas de acontecimentos hemorrágicos principais, TEV recorrente e mortalidade de todas as causas para o rivaroxabano foram de 0,7%, 1,4% e 0,5% respectivamente. Houve diferenças nas características basais dos doentes incluindo idade, cancro e compromisso renal. Uma análise pré-especificada e estratificada por *propensity score* foi utilizada para ajustar as diferenças basais quantificadas mas o confundimento residual pode, apesar disso, influenciar os resultados. As RR ajustadas comparando rivaroxabano e a terapêutica padrão para acontecimentos hemorrágicos principais, TEV recorrente e mortalidade de todas as causas foram de 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.

Estes resultados observados em doentes na prática clínica são consistentes com o perfil de segurança estabelecido para esta indicação.

Num estudo pós-autorização, não intervencional em mais de 40.000 doentes oriundos de quatro países, sem história de cancro, o rivaroxabano foi prescrito para o tratamento ou prevenção do TVP e EP. As taxas de acontecimentos por 100 doentes-ano, para os acontecimentos tromboembólicos/TEV sintomáticos/clinicamente aparentes, que levaram à hospitalização variaram de 0,64 (IC 95% 0,40 - 0,97) no Reino Unido a 2,30 (IC 95% 2,11 - 2,51) para a Alemanha. As hemorragias resultando em hospitalização ocorreram em taxas de acontecimentos por 100 doentes-ano de 0,31 (IC 95% 0,23 - 0,42) para a hemorragia intracraniana, 0,89 (IC 95% 0,67 - 1,17) para a hemorragia gastrointestinal, 0,44 (IC 95% 0,26 - 0,74) para a hemorragia urogenital e 0,41 (IC 95% 0,31 - 0,54) para outras hemorragias.

População pediátrica

Tratamento do TEV e prevenção da recorrência de TEV em doentes pediátricos

Foi estudado um total de 727 crianças com TEV agudo confirmado, das quais 528 receberam rivaroxabano, em seis estudos pediátricos, multicêntricos, abertos. A administração da dose ajustada em função do peso corporal em doentes desde o nascimento e até menos de 18 anos de idade resultou numa exposição ao rivaroxabano semelhante à observada em doentes adultos com TVP tratados com 20 mg de rivaroxabano uma vez por dia, conforme confirmado no estudo de fase III (ver secção 5.2).

O estudo de fase III EINSTEIN Junior consistiu num estudo clínico multicêntrico, aleatorizado, aberto, controlado com substância ativa, em 500 doentes pediátricos (com idade entre o nascimento e < 18 anos) com TEV agudo confirmado. Havia 276 crianças com 12 a < 18 anos de idade, 101 crianças com 6 a < 12 anos de idade, 69 crianças com 2 a < 6 anos de idade e 54 crianças com < 2 anos de idade.

O índice de TEV foi classificado como TEV relacionado com o cateter venoso central (TEV-CVC; 90/335 doentes no grupo do rivaroxabano, 37/165 doentes no grupo comparador), trombose dos seios e veias cerebrais (TSVC; 74/335 doentes no grupo do rivaroxabano, 43/165 doentes no grupo do comparador), e todos os outros incluindo TVP e EP (não-TEV-CVC; 171/335 doentes do grupo do rivaroxabano, 85/165 doentes do grupo do comparador). A apresentação mais frequente do índice de trombose em crianças com 12 a < 18 anos de idade foi o não-TEV-CVC em 211 (76,4%); nas crianças com 6 a < 12 anos de idade e com 2 a < 6 anos de idade foi a TSVC em 48 (47,5%) e 35 (50,7%), respetivamente; e nas crianças com < 2 anos de idade foi o TEV-CVC em 37 (68,5%). Não existem crianças < 6 meses com TSVC no grupo do rivaroxabano. 22 dos doentes com TSVC tiveram uma infeção do SNC (13 doentes no grupo rivaroxabano e 9 doentes no grupo comparador).

O TEV foi provocado por fatores de risco persistentes, transitórios ou persistentes e transitórios em 438 (87,6%) crianças.

Os doentes receberam um tratamento inicial com doses terapêuticas de HNF, HBPM ou fondaparinux durante, pelo menos, 5 dias, e foram aleatorizados em 2:1 para receberem doses de rivaroxabano ajustadas em função do peso corporal ou o grupo comparador (heparinas, AVK) durante um período de tratamento principal do estudo de 3 meses (1 mês para crianças com < 2 anos de idade com TEV-CVC). No final do período de tratamento principal do estudo, o teste de diagnóstico por imagiologia, que foi obtido no início do estudo, era repetido se clinicamente necessário. O tratamento do estudo podia ser cessado nesta altura ou continuado até 12 meses (para crianças com < 2 anos de idade com TEV-CVC até 3 meses) no total, de acordo com o critério do investigador.

O objetivo primário da eficácia era o TEV sintomático recorrente. O objetivo primário da segurança era o compósito de hemorragia principal e hemorragia não-principal clinicamente relevante (HNMCR). Todos os resultados da eficácia e da segurança foram adjudicados centralmente por uma comissão independente em ocultação para a alocação do tratamento. Os resultados da eficácia e da segurança estão apresentados nos quadros 11 e 12 a seguir.

Ocorreram TEV recorrentes em 4 dos 335 doentes no grupo do rivaroxabano e em 5 dos 165 doentes no grupo comparador. O compósito de hemorragia principal e HNMCR foi comunicado em 10 dos 329 doentes (3%) tratados com Rivaroxabano Accord e em 3 dos 162 doentes (1,9%) tratados com o comparador. Foi reportado benefício clínico líquido (TEV sintomático recorrente mais acontecimentos de hemorragia principal) em 4 dos 335 doentes no grupo do Rivaroxabano Accord e em 7 dos 165 doentes no grupo comparador. A normalização da carga trombótica em imagiologia repetida ocorreu em 128 dos 335 doentes tratados com Rivaroxabano Accord e em 43 dos 165 doentes no grupo comparador. Estes achados foram geralmente semelhantes entre os grupos etários. Existiram 119 (36,2%) crianças com hemorragia emergente do tratamento no grupo do rivaroxabano e 45 (27,8%) crianças no grupo do comparador.

Quadro 11: Resultados da eficácia no final do período de tratamento principal

Acontecimento	Rivaroxabano N=335*	Comparador N=165*
TEV recorrente (objetivo primário da eficácia)	4 (1.2%, 95% IC 0.4% – 3.0%)	5 (3.0%, 95% IC 1.2% - 6.6%)
Compósito: TEV sintomático recorrente + deterioração assintomática na imagiologia repetida	5 (1.5%, 95% IC 0.6% – 3.4%)	6 (3.6%, 95% IC 1.6% – 7.6%)
Compósito: TEV sintomático recorrente + deterioração assintomática + ausência de alterações na imagiologia repetida	21 (6.3%, 95% IC 4.0% – 9.2%)	19 (11.5%, 95% IC 7.3% – 17.4%)
Normalização na imagiologia repetida	128 (38.2%, 95% IC 33.0% - 43.5%)	43 (26.1%, 95% IC 19.8% - 33.0%)
Compósito: TEV sintomático recorrente + hemorragia principal (benefício clínico líquido)	4 (1.2%, 95% IC 0.4% - 3.0%)	7 (4.2%, 95% IC 2.0% - 8.4%)
Embolia pulmonar fatal ou não fatal	1 (0.3%, 95% IC 0.0% – 1.6%)	1 (0.6%, 95% IC 0.0% – 3.1%)

*CAC = conjunto de análise completo, todas as crianças que foram aleatorizadas

Quadro 12: Resultados da segurança no final do período de tratamento principal

	Rivaroxabano N=329*	Comparador N=162*
Compósito: hemorragia principal + HNMCR (objetivo primário da segurança)	10 (3.0%, 95% IC 1.6% - 5.5%)	3 (1.9%, 95% IC 0.5% - 5.3%)
Hemorragia principal	0 (0.0%, 95% IC 0.0% - 1.1%)	2 (1.2%, 95% IC 0.2% - 4.3%)
Quaisquer hemorragias emergentes do tratamento	119 (36.2%)	45 (27.8%)

*CAS = conjunto de análise da segurança, todas as crianças que foram aleatorizadas e que receberam pelo menos 1 dose da medicação do estudo.

O perfil de eficácia e segurança do rivaroxabano foi muito semelhante entre a população pediátrica com TEV e a população adulta com TVP/EP, contudo, a proporção de indivíduos com qualquer hemorragia foi superior na população pediátrica com TEV quando comparada à população adulta com TVP/EP.

Doentes de alto risco com síndrome antifosfolípídica triplo positivos

Foi realizado um estudo multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação, promovido pelo investigador, com avaliação em ocultação do parâmetro de avaliação final para comparar o rivaroxabano com a varfarina em doentes com antecedentes de trombose, diagnosticados com síndrome antifosfolípídica e com risco elevado de acontecimentos tromboembólicos (positivos para a presença dos 3 anticorpos antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti-beta2 glicoproteína-I). Após o recrutamento de 120 doentes o estudo foi prematuramente terminado devido a um excesso de acontecimentos entre os doentes no braço do rivaroxabano. O tempo de seguimento médio do estudo foi de 569 dias. Foram aleatorizados 59 doentes para o tratamento com 20 mg de rivaroxabano (15 mg para doentes com depuração da creatinina (CrCl) <50 ml/min) e 61 doentes para o tratamento com varfarina (INR 2,0-3,0). Ocorreram acontecimentos tromboembólicos (4 acidentes vasculares cerebrais isquémicos e 3 enfartes do miocárdio) em 12% dos doentes aleatorizados para o tratamento com rivaroxabano. Não foram notificados acontecimentos nos doentes aleatorizados para o tratamento com varfarina. Ocorreram hemorragias graves em 4 doentes (7%) do grupo do rivaroxabano e em 2 doentes (3%) do grupo da varfarina.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com o medicamento de referência contendo rivaroxabano em todos os subgrupos da população pediátrica na prevenção de acontecimentos tromboembólicos (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A informação seguinte baseia-se nos dados obtidos em adultos.

Rivaroxabano é rapidamente absorvido e atinge as concentrações máximas (C_{max}) 2 a 4 horas após a ingestão do comprimido.

A absorção oral de rivaroxabano é quase completa e a biodisponibilidade oral é elevada (80 - 100%) com o comprimido de 2,5 mg e 10 mg independentemente do estado de jejum/pós-prandial. A ingestão com alimentos não afeta a AUC ou a C_{max} da dose de 2,5 mg e 10 mg de rivaroxabano.

Devido a uma absorção menos extensa, foi determinada uma biodisponibilidade oral de 66% para o comprimido de 20 mg em jejum. Quando o rivaroxabano 20 mg comprimidos é tomado juntamente com alimentos observou-se um aumento da AUC de 39% em comparação com a ingestão do comprimido em jejum, indicando uma absorção quase completa e uma biodisponibilidade oral elevada. Os comprimidos de rivaroxabano de 15 mg e de 20 mg devem ser tomados com alimentos (ver secção 4.2).

A farmacocinética do rivaroxabano é aproximadamente linear até cerca de 15 mg uma vez ao dia no estado de jejum. Em condições pós-prandiais, Rivaroxabano Accord 10 mg, 15 mg e 20 mg comprimidos demonstrou uma proporcionalidade com a dose. Em doses superiores, o rivaroxabano revela uma absorção limitada pela dissolução com uma diminuição da biodisponibilidade e uma diminuição da taxa de absorção com o aumento da dose.

A variabilidade na farmacocinética do rivaroxabano é moderada com variabilidade interindividual (CV%) variando entre os 30% e os 40%.

A absorção de rivaroxabano depende do local da sua libertação no trato gastrointestinal. Foi notificada uma diminuição de 29% e 56% na AUC e na C_{max} comparativamente com o comprimido quando o rivaroxabano granulado é libertado no intestino delgado proximal. A exposição é ainda mais reduzida quando rivaroxabano é libertado no intestino delgado distal, ou no cólon ascendente. Por isso, a administração de rivaroxabano distal ao estômago deve ser evitada uma vez que pode resultar na absorção reduzida e na relacionada exposição ao rivaroxabano.

A biodisponibilidade (AUC e C_{max}) foi comparável para 20 mg de rivaroxabano administrado por via oral na forma de comprimido esmagado misturado com puré de maçã ou suspenso em água e administrado por meio de sonda gástrica seguido por uma refeição líquida, comparativamente com o comprimido inteiro. Dado o perfil farmacocinético previsível e proporcional à dose de rivaroxabano,

os resultados de biodisponibilidade deste estudo são provavelmente aplicáveis a doses mais baixas de rivaroxabano.

População pediátrica

Administrou-se rivaroxabano em comprimido ou em suspensão oral a crianças durante ou pouco tempo após a amamentação ou ingestão de alimentos e com uma toma normal de líquidos para assegurar uma administração fiável da dose em crianças. Tal como nos adultos, o rivaroxabano é prontamente absorvido após a administração oral na formulação de comprimido ou granulado para suspensão oral em crianças. Não se observou qualquer diferença na taxa de absorção nem na extensão de absorção entre a formulação de comprimido e de granulado para suspensão oral. Não estão disponíveis dados de farmacocinética após a administração intravenosa em crianças e, como tal, desconhece-se a biodisponibilidade absoluta do rivaroxabano nas crianças. Verificou-se uma diminuição na biodisponibilidade relativa com doses crescentes (em mg/kg de peso corporal), o que sugere haver limitações da absorção com doses mais elevadas, mesmo quando tomadas com alimentos. Rivaroxabano 15 mg comprimidos deve ser tomado durante a refeição ou com alimentos (ver secção 4.2).

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas em adultos é elevada, de aproximadamente 92% a 95%, sendo a albumina sérica o principal componente de ligação. O volume de distribuição é moderado sendo o V_d de aproximadamente 50 litros.

População pediátrica

Não existem dados sobre a ligação do rivaroxabano às proteínas plasmáticas específicos para as crianças. Não estão disponíveis dados de farmacocinética após a administração intravenosa de rivaroxabano em crianças. O V_{ss} estimado através de modelos de farmacocinética populacional em crianças (intervalo etário de 0 a < 18 anos de idade) após a administração oral de rivaroxabano depende do peso corporal e pode ser descrito com uma função alométrica com uma média de 113 l para um indivíduo com um peso corporal de 82,8 kg.

Biotransformação e eliminação

Da dose de rivaroxabano administrada em adultos, aproximadamente 2/3 sofre degradação metabólica, da qual metade é eliminada por via renal e a outra metade eliminada por via fecal. O 1/3 final da dose administrada sofre excreção renal direta como substância ativa inalterada na urina, principalmente por secreção renal ativa.

O rivaroxabano é metabolizado através do CYP3A4, CYP2J2 e por mecanismos independentes do CYP. Os principais locais de biotransformação são a degradação oxidativa da porção da morfolinona e hidrólise das ligações de amida. Com base em investigações *in vitro*, o rivaroxabano é um substrato das proteínas transportadoras gp-P (glicoproteína P) e Bcrp (proteína de resistência do cancro da mama).

O rivaroxabano inalterado é o composto mais importante no plasma humano, sem que estejam presentes outros metabolitos circulantes ativos ou relevo. Com uma taxa de depuração sistémica de aproximadamente 10 l/h, o rivaroxabano pode ser classificado como uma substância com baixa taxa de depuração. Após a administração intravenosa de uma dose de 1 mg a semivida de eliminação é de cerca de 4,5 horas. Após a administração oral, a eliminação torna-se limitada pela taxa de absorção. A eliminação de rivaroxabano do plasma ocorre com semividas terminais de 5 a 9 horas em indivíduos jovens, e com semividas terminais de 11 a 13 horas nos idosos.

População pediátrica

Não estão disponíveis dados específicos sobre o metabolismo em crianças. Não estão disponíveis dados de farmacocinética após a administração intravenosa de rivaroxabano em crianças. A depuração estimada através de modelos de farmacocinética populacional em crianças (intervalo etário de 0 a < 18 anos de idade) após a administração oral de rivaroxabano depende do peso corporal e pode ser descrita com uma função alométrica, com uma média de 8 l/h para um indivíduo com um peso corporal de 82,8 kg. Os valores da média geométrica para as semividas de eliminação ($t_{1/2}$) estimadas através de

modelos de farmacocinética da população diminuem com a idade decrescente e variaram entre 4,2 h em adolescentes e, aproximadamente, 3 h em crianças com 2-12 anos de idade até 1,9 e 1,6 h em crianças com 0,5-< 2 anos de idade e com menos de 0,5 anos, respetivamente.

Populações especiais

Sexo

Não se verificaram diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética e farmacodinâmica em adultos, entre doentes do sexo masculino e feminino. Uma análise exploratória não revelou quaisquer diferenças relevantes na exposição ao rivaroxabano entre crianças do sexo masculino e feminino.

População idosa

Os doentes idosos apresentaram concentrações plasmáticas mais elevadas do que doentes mais jovens, com valores médios de AUC de aproximadamente 1,5 vezes superiores, devido principalmente a uma redução (aparente) na taxa de depuração total e renal. Não são necessários ajustes posológicos.

Diferentes categorias de peso

Os extremos no peso corporal (< 50 kg ou > 120 kg) tiveram apenas uma pequena influência sobre as concentrações plasmáticas do rivaroxabano (menos de 25%) em adultos. Não são necessários ajustes posológicos.

Nas crianças, a dose de rivaroxabano baseia-se no peso corporal. Uma análise exploratória não revelou haver um impacto relevante do peso inferior ao normal ou da obesidade na exposição ao rivaroxabano em crianças.

Diferenças interétnicas

Não foram observadas diferenças interétnicas clinicamente relevantes em adultos, em relação à farmacocinética e farmacodinâmica do rivaroxabano, entre os doentes Caucasianos, Afro-Americanos, Hispânicos, Japoneses ou Chineses.

Uma análise exploratória não revelou haver diferenças interétnicas relevantes na exposição ao rivaroxabano entre crianças japonesas, chinesas ou asiáticas fora do Japão e China em comparação com a respetiva população pediátrica global.

Compromisso hepático

Os doentes adultos com cirrose e com compromisso hepático ligeiro (classificados como Child Pugh A) apresentaram, apenas, pequenas alterações na farmacocinética do rivaroxabano (aumento de 1,2 vezes da AUC do rivaroxabano, em média), quase comparável ao grupo controlo saudável correspondente. Em doentes com cirrose e com compromisso hepático moderado (classificados como Child Pugh B), a média da AUC do rivaroxabano foi significativamente aumentada em 2,3 vezes, em comparação com voluntários saudáveis. A AUC não ligada aumentou 2,6 vezes. Estes doentes tiveram também diminuição da eliminação renal do rivaroxabano, semelhante aos doentes com compromisso renal moderado. Não existem dados em doentes com compromisso hepático grave.

A inibição da atividade do fator Xa aumentou de um fator de 2,6 em doentes com compromisso hepático moderado em comparação com voluntários saudáveis; de forma semelhante, o prolongamento do TP aumentou de um fator de 2,1. Doentes com compromisso hepático moderado foram mais sensíveis ao rivaroxabano resultando numa relação farmacocinética/farmacodinâmica mais acentuada entre a concentração e o TP.

O rivaroxabano é contraindicado em doentes com doença hepática associada a coagulopatia e risco de hemorragia clinicamente relevante, incluindo doentes com cirrose com Child Pugh B e C (ver secção 4.3).

Não estão disponíveis dados clínicos em crianças com compromisso hepático.

Compromisso renal

Verificou-se um aumento da exposição a rivaroxabano em adultos, correlacionado com a diminuição da função renal, avaliada através das determinações da taxa de depuração da creatinina. Nos indivíduos com compromisso renal ligeiro (taxa de depuração da creatinina de 50 - 80 ml/min),

moderado (taxa de depuração da creatinina 30 - 49 ml/min) e grave (taxa de depuração da creatinina 15 - 29 ml/min), as concentrações plasmáticas (AUC) de rivaroxabano aumentaram 1,4, 1,5 e 1,6 vezes, respetivamente. Os aumentos correspondentes nos efeitos farmacodinâmicos foram mais acentuados. Em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave a inibição total da atividade do fator Xa aumentou por um fator de 1,5, 1,9 e 2,0, respetivamente, em comparação com voluntários saudáveis; o prolongamento do TP aumentou, de forma semelhante, por um fator de 1,3, 2,2 e 2,4 respetivamente. Não existem dados em doentes com uma taxa de depuração de creatinina < 15 ml/min.

Devido à elevada ligação às proteínas plasmáticas, não se espera que o rivaroxabano seja dialisável. A utilização não é recomendada em doentes com uma taxa de depuração de creatinina < 15 ml/min. O rivaroxabano deve ser utilizado com precaução em doentes com uma taxa de depuração de creatinina entre 15 - 29 ml/min (ver secção 4.4).

Não estão disponíveis dados clínicos em crianças com idade igual ou superior a 1 ano com compromisso renal moderado ou grave (taxa de filtração glomerular < 50 ml/min/1,73 m²).

Dados farmacocinéticos em doentes

Nos doentes tratados com 20 mg, de rivaroxabano, uma vez ao dia, para o tratamento da TVP aguda, a concentração média geométrica (intervalo de previsão de 90%), 2 - 4 h e cerca de 24 h após a dose (representando, aproximadamente, concentrações máximas e mínimas durante o intervalo de doses) foi de 215 (22 - 535) e 32 (6 - 239) mcg/l, respetivamente.

No quadro 13 estão resumidas as médias geométricas das concentrações (intervalo de 90%) em intervalos de tempo de colheita de amostras representando, aproximadamente, as concentrações máximas e mínimas durante o intervalo posológico em doentes pediátricos com TEV agudo, a receber rivaroxabano ajustado ao peso corporal, levando a uma exposição semelhante à observada em doentes adultos com TVP a receberem uma dose diária de 20 mg por dia.

Quadro 13: Resumo das estatísticas (média geométrica [intervalo de 90%]) das concentrações plasmáticas do rivaroxabano no estado estacionário (mcg/l) por regime posológico e idade

Intervalos de tempo								
o.d.	N	12 - < 18 anos	N	6 -< 12 anos				
2.5-4h após	171	241.5 (105-484)	24	229.7 (91.5-777)				
20-24h após	151	20.6 (5.69-66.5)	24	15.9 (3.42-45.5)				
b.i.d.	N	6 -< 12 anos	N	2 -< 6 anos	N	0.5 -< 2 anos		
2.5-4h após	36	145.4 (46.0-343)	38	171.8 (70.7-438)	2	n.c.		
10-16h após	33	26.0 (7.99-94.9)	37	22.2 (0.25-127)	3	10.7 (n.c.-n.c.)		
t.i.d.	N	2 -< 6 anos	N	Nascimento - < 2 anos	N	0.5 -< 2 anos	N	Nascimento - < 0.5 anos
0.5-3h após	5	164.7 (108-283)	25	111.2 (22.9-320)	13	114.3 (22.9-346)	12	108.0 (19.2-320)
7-8h após	3	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)

o.d. = um vez por dia, b.i.d. = duas vezes por dia, t.i.d. = três vezes por dia, n.c. = não calculado
Os valores abaixo do limite inferior de quantificação (LIQ) foram substituídos por 1/2 LIQ para o cálculo das estatísticas (LIQ = 0,5 mcg/l).

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A relação farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) entre a concentração plasmática de rivaroxabano e os diversos *endpoints* farmacodinâmicos (inibição do fator Xa, TP, aPTT, Heptest) têm sido avaliados após a administração de um amplo intervalo de doses (5 - 30 mg duas vezes ao dia). A relação entre a concentração de rivaroxabano e a atividade do fator Xa foi melhor descrita por um modelo E_{max} . Para TP, os dados são, geralmente, melhor descritos pelo modelo de interseção linear. Dependendo dos diferentes reagentes TP utilizados, o declive diferiu consideravelmente. Quando foi utilizado o TP da Neoplastin, o TP no estado basal foi de cerca de 13 seg. e o declive foi de 3 a 4 seg. (100 mcg/l). Os resultados das análises PK/PD na Fase II e III foram consistentes com os dados estabelecidos nos indivíduos saudáveis.

População pediátrica

A segurança e eficácia em crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade não foram estabelecidas na indicação prevenção do acidente vascular cerebral e do embolismo sistêmico em doentes com fibrilhação auricular não valvular.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única, fototoxicidade, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade juvenil.

Os efeitos observados em estudos de toxicidade de dose repetida foram devidos principalmente à atividade farmacodinâmica exagerada do rivaroxabano. Nos ratos, o aumento dos níveis plasmáticos de IgG e IgA foram observados em níveis de exposição clinicamente relevantes.

Não foi observado nenhum efeito sobre a fertilidade masculina ou feminina em ratos. Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva relacionada com o modo de ação farmacológico de rivaroxabano (ex.: complicações hemorrágicas). Em concentrações plasmáticas clinicamente relevantes foram observados toxicidade embrio-fetal (perda pós-implantação, ossificação retardada/desenvolvida, múltiplas manchas hepáticas de cor clara) e um aumento da incidência de malformações frequentes, bem como alterações placentárias. No estudo pré- e pós-natal em ratos, observou-se redução da viabilidade da descendência em doses que foram tóxicas para as mães. O rivaroxabano foi testado em ratos juvenis com uma duração de tratamento até 3 meses, com início no dia 4 pós-natal demonstrando um aumento não relacionado com a dose na hemorragia peri-insular. Não se observaram evidências de toxicidade específica para órgãos alvo.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada
Croscarmelose sódica (E468)
Laurilsulfato de sódio (E487)
Hipromelose 2910 (viscosidade nominal 5,1 mPa.S) (E464)
Celulose microcristalina (E460)
Sílica coloidal anidra (E551)
Estearato de magnésio (E572)

Revestimento do comprimido

Macrogol 4000 (E1521)
Hipromelose 2910 (viscosidade nominal 5,1 mPa.S) (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Comprimidos triturados

Os comprimidos triturados de rivaroxabano são estáveis na água e no puré de maçã até 4 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de condições especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC transparente/alumínio em embalagens de 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 ou 100 comprimidos revestidos por película ou blisters perfurados para dose unitária em embalagens de 10 x 1 ou 100 x 1 comprimidos revestidos por película.

Frascos de PEAD com um fecho de polipropileno branco opaco, resistente à abertura por crianças, revestido com um selo de indução. Apresentação de 30 ou 90 comprimidos revestidos por película.

Frascos de PEAD com um fecho de rosca contínua de polipropileno branco opaco, resistente à abertura por crianças, revestido com um selo de indução. Apresentação de 500 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Trituração dos comprimidos

Os comprimidos de rivaroxabano podem ser esmagados e suspensos em 50 ml de água e administrados através de uma sonda nasogástrica ou uma sonda de alimentação gástrica após confirmação da colocação gástrica da sonda. Em seguida, a sonda deve ser irrigada com água. Uma vez que a absorção do rivaroxabano depende do local de libertação da substância ativa, deverá evitar-se a administração do rivaroxabano em posição distal em relação ao estômago, o que pode resultar numa absorção reduzida e, por conseguinte, numa exposição reduzida à substância ativa. Após a administração de um comprimido esmagado de rivaroxabano 15 mg ou 20 mg, a dose deve ser imediatamente seguida de nutrição entérica.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta,

Barcelona, 08039

Espanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1488/024-038

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de novembro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivaroxabano Accord 20 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de rivaroxabano.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 27,90 mg de lactose (na forma de mono-hidrato), ver secção 4.4.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Comprimidos revestidos por película, biconvexos, redondos, com aproximadamente 6,00 mm de diâmetro, de cor vermelho escuro, com a gravação “IL3” numa das faces e lisos na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Adultos

Prevenção do acidente vascular cerebral e do embolismo sistémico em doentes adultos com fibrilhação auricular não-valvular com um ou mais fatores de risco, tais como insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, idade ≥ 75 anos, diabetes mellitus, antecedentes de acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório.

Tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e embolismo pulmonar (EP) e prevenção da TVP recorrente e EP em adultos (Ver secção 4.4 para doentes com EP hemodinamicamente instáveis).

População pediátrica

Tratamento do tromboembolismo venoso (TEV) e prevenção da recorrência de TEV em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos e com um peso superior a 50 kg após, pelo menos, 5 dias de tratamento anticoagulante parentérico inicial.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Prevenção do acidente vascular cerebral e do embolismo sistémico em adultos

A dose recomendada, que também é a dose máxima recomendada, é de 20 mg uma vez por dia.

A terapêutica com Rivaroxabano Accord deve continuar durante um período prolongado, desde que o benefício da prevenção do acidente vascular cerebral e do embolismo sistémico supere o risco de hemorragia (ver secção 4.4).

No caso de esquecimento de uma dose, o doente deve tomar imediatamente Rivaroxabano Accord e continuar no dia seguinte com a toma uma vez ao dia, conforme recomendado. Não deve ser tomada uma dose a dobrar no mesmo dia para compensar uma dose esquecida.

Tratamento da TVP, tratamento do EP e prevenção da TVP recorrente e EP em adultos

A dose recomendada para o tratamento inicial da TVP aguda ou EP é de 15 mg duas vezes por dia durante as primeiras três semanas, seguida de 20 mg uma vez por dia para continuação do tratamento e prevenção da TVP recorrente e EP.

Deve considerar-se uma terapêutica de curta duração (pelo menos 3 meses) em doentes com TVP ou EP provocados por fatores de riscos principais, transitórios (ex.: grande cirurgia ou trauma recentes). Deve considerar-se uma maior duração da terapêutica em doentes com TVP ou EP provocados, não relacionados com fatores de risco principais, transitórios, TVP ou EP não provocados ou antecedentes de TVP ou EP recorrente.

Quando há indicação para a extensão da prevenção da TVP e EP recorrentes (depois de se completar, pelo menos, 6 meses de terapêutica para a TVP ou EP), a dose recomendada é de 10 mg uma vez por dia. Em doentes nos quais o risco de TVP ou EP recorrente é considerado elevado, tal como naqueles com comorbilidades complicadas, ou que desenvolveram TVP ou EP recorrente durante a extensão da prevenção com Rivaroxabano Accord 10 mg uma vez por dia, deve considerar-se uma dose de Rivaroxabano Accord 20 mg, uma vez por dia,

A duração da terapêutica e a seleção da dose devem ser individualizadas após cuidadosa avaliação do benefício do tratamento em relação ao risco de hemorragia (ver secção 4.4).

	Período de tempo	Esquema posológico	Dose diária total
Tratamento e prevenção da TVP e EP recorrentes	Dia 1-21	15 mg duas vezes por dia	30 mg
	Dia 22 e seguintes	20 mg uma vez por dia	20 mg
Prevenção da TVP e EP recorrentes	Depois de se ter completado, pelo menos, 6 meses de terapêutica para a TVP ou EP	10 mg uma vez por dia ou 20 mg uma vez por dia	10 mg ou 20 mg

Está disponível uma embalagem de tratamento inicial de Rivaroxabano Accord para 4 semanas de modo a facilitar a alteração de dose de 15 mg para 20 mg após o Dia 21 no tratamento do TVP/EP

No caso de esquecimento de uma dose durante a fase de tratamento de 15 mg duas vezes por dia (dia 1 - 21), o doente deve tomar imediatamente Rivaroxabano Accord para assegurar a toma de 30 mg de rivaroxabano por dia. Neste caso podem tomar-se dois comprimidos de 15 mg ao mesmo tempo. O doente deve continuar no dia seguinte a toma diária e regular de 15 mg duas vezes por dia, conforme recomendado.

No caso de esquecimento de uma dose durante a fase de tratamento de uma toma diária, o doente deve tomar imediatamente Rivaroxabano Accord e continuar no dia seguinte com a toma diária, conforme recomendado. Não deve ser tomada uma dose a dobrar no mesmo dia para compensar uma dose esquecida.

Tratamento do TEV e prevenção da recorrência de TEV em crianças e adolescentes

O tratamento com Rivaroxabano Accord em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos de idade deve ser iniciado após, pelo menos, 5 dias de tratamento anticoagulante parentérico inicial (ver secção 5.1).

A dose para crianças e adolescentes é calculada com base no peso corporal.

- Peso corporal igual ou superior a 50 kg:
recomenda-se uma dose de 20 mg de rivaroxabano uma vez por dia. Esta é a dose máxima diária.

- Peso corporal entre 30 kg e 50 kg:
recomenda-se uma dose de 15 mg de rivaroxabano uma vez por dia. Esta é a dose máxima diária.
- Para doentes com peso corporal inferior a 30 kg, consultar o Resumo das Características do Medicamento de outros medicamentos contendo rivaroxabano granulado para suspensão oral disponíveis no mercado.

O peso da criança deve ser monitorizado e a dose deve ser revista regularmente. Isto é para assegurar que se mantém uma dose terapêutica. Os ajustes da dose devem ser apenas feitos com base nas alterações no peso corporal.

O tratamento deve continuar durante, pelo menos, 3 meses em crianças e adolescentes. O tratamento pode ser prolongado até 12 meses quando clinicamente necessário. Não existem dados disponíveis em crianças para apoiar uma redução da dose após seis meses de tratamento. Deve avaliar-se o benefício-risco da terapêutica continuada após 3 meses numa base individual, tendo em conta o risco de trombose recorrente versus o potencial risco de hemorragia.

Se houver esquecimento de uma dose, a dose esquecida deve ser tomada assim que possível uma vez detetada, mas apenas no mesmo dia. Se isto não for possível, o doente deve saltar a dose e continuar com a dose seguinte, conforme prescrito. O doente não deve tomar duas doses para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Passagem de antagonistas da Vitamina K (AVK) para rivaroxabano

- Prevenção do acidente vascular cerebral e embolismo sistémico, o tratamento com AVK deve ser interrompido e a terapêutica com Rivaroxabano Accord deve ser iniciada quando o *International Normalised Ratio* (INR) for $\leq 3,0$.

- Tratamento da TVP, EP e na prevenção da recorrência em adultos e tratamento do TEV e prevenção da sua recorrência em doentes pediátricos:

O tratamento com AVK deve ser interrompido e a terapêutica com Rivaroxabano Accord deve ser iniciada assim que o INR for $\leq 2,5$.

Durante a passagem de doentes de AVK para rivaroxabano, os valores do INR estarão falsamente elevados após a toma de rivaroxabano. O INR não é uma medida válida para determinar a atividade anticoagulante de rivaroxabano e, portanto, não deve ser utilizado (ver secção 4.5).

Passagem de rivaroxabano para os antagonistas da Vitamina K (AVK)

Existe um potencial de anticoagulação inadequado durante a transição de rivaroxabano para os AVK. Deve ser assegurada uma anticoagulação contínua adequada durante a transição para um anticoagulante alternativo. Deve salientar-se que o rivaroxabano pode contribuir para um INR elevado. Em doentes que passam de rivaroxabano para um AVK, o AVK deve ser administrado simultaneamente até o INR ser $\geq 2,0$.

Durante os dois primeiros dias do período de passagem, deve utilizar-se a dose inicial padrão do AVK, seguida de uma dose do AVK, com base nas determinações do INR. Enquanto os doentes estiverem a tomar simultaneamente o rivaroxabano e o AVK, o INR não deve ser determinado antes das 24 horas após a dose precedente de rivaroxabano e antes da dose seguinte. Assim que Rivaroxabano Accord for interrompido, a determinação do INR pode ser efetuada com fiabilidade pelo menos 24 horas após a última dose (ver secções 4.5 e 5.2).

Doentes pediátricos:

As crianças que passam de Rivaroxabano Accord para AVK têm de continuar com Rivaroxabano Accord durante 48 horas após a primeira dose de AVK. Após 2 dias de coadministração, deve efetuar-se a determinação do INR antes da dose seguinte de Rivaroxabano Accord programada. Aconselha-se que se continue com a coadministração de Rivaroxabano Accord e AVK até o INR ser $\geq 2,0$. Assim que Rivaroxabano Accord for descontinuado, a determinação do INR poderá ser efetuada de forma fiável 24 horas após a última dose (ver acima e secção 4.5).

Passagem de anticoagulantes parentéricos para rivaroxabano

Em doentes adultos e pediátricos atualmente a serem tratados com um anticoagulante parentérico, interromper o anticoagulante parentérico e iniciar o rivaroxabano 0 a 2 horas antes da hora prevista para a administração seguinte do medicamento parentérico (ex.: heparinas de baixo peso molecular) ou na altura da interrupção de um medicamento parentérico em administração contínua (ex.: heparina não fracionada intravenosa).

Passagem de rivaroxabano para anticoagulantes parentéricos

Descontinuar rivaroxabano e administrar a primeira dose do anticoagulante parentérico na altura em que deve ser tomada a dose seguinte de rivaroxabano.

Populações especiais

Compromisso renal

Adultos:

Dados clínicos limitados em doentes com compromisso renal grave (taxa de depuração da creatinina 15 - 29 ml/min) indicam que as concentrações plasmáticas de rivaroxabano estão significativamente aumentadas. Assim, Rivaroxabano Accord deve ser utilizado com precaução nestes doentes. Não é recomendada a utilização em doentes com taxa de depuração da creatinina < 15 ml/min (ver secções 4.4 e 5.2).

Em doentes com compromisso renal moderado (taxa de depuração da creatinina de 30 - 49 ml/min) ou grave (taxa de depuração da creatinina de 15 - 29 ml/min) devem ser seguidas as seguintes recomendações posológicas:

- Na prevenção do acidente vascular cerebral e do embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não-valvular, a dose recomendada é de 15 mg uma vez por dia (ver secção 5.2).
- No tratamento da TVP, tratamento do EP e prevenção da TVP recorrente e EP: os doentes devem ser tratados com 15 mg duas vezes por dia durante as primeiras 3 semanas. Após isto, quando a dose recomendada é de 20 mg uma vez por dia, deve considerar-se uma redução da dose de 20 mg uma vez por dia para 15 mg uma vez por dia se o risco avaliado de hemorragia do doente se sobrepõe ao risco de TVP recorrente e EP. A recomendação para utilização de 15 mg tem por base modelos farmacocinéticos, não tendo sido estudada neste contexto clínico (ver secções 4.4, 5.1 e 5.2).
Quando a dose recomendada é de 10 mg uma vez por dia, não é necessário ajuste posológico da dose recomendada.

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro (taxa de depuração da creatinina 50 - 80 ml/min) (ver secção 5.2).

População pediátrica

- Crianças e adolescentes com compromisso renal ligeiro (taxa de filtração glomerular entre 50 - 80 ml/min/1,73 m²): não é necessário qualquer ajuste posológico, com base nos dados obtidos em adultos e em dados limitados obtidos em doentes pediátricos (ver secção 5.2).
- Crianças e adolescentes com compromisso renal moderado ou grave (taxa de filtração glomerular < 50 ml/min/1,73 m²): Rivaroxabano Accord não é recomendado dado não existirem dados clínicos disponíveis (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

Rivaroxabano Accord está contraindicado em doentes com doença hepática associada a coagulopatia e risco de hemorragia clinicamente relevante, incluindo doentes com cirrose com Child Pugh B e C (ver secções 4.3 e 5.2). Não estão disponíveis dados clínicos em crianças com compromisso hepático.

População idosa

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2)

Peso corporal

Não é necessário ajuste posológico nos adultos (ver secção 5.2).

Nos doentes pediátricos, a dose é determinada com base no peso corporal.

Sexo

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2)

Doentes submetidos a cardioversão

Rivaroxabano Accord pode ser iniciado ou continuado em doentes que possam necessitar de cardioversão.

Na cardioversão orientada por ecocardiograma transesofágico (ETE), em doentes não tratados anteriormente com anticoagulantes, o tratamento com Rivaroxabano Accord deve ser iniciado pelo menos 4 horas antes da cardioversão para assegurar uma anticoagulação adequada (ver secções 5.1 e 5.2). Antes da cardioversão deve obter-se para todos os doentes a confirmação de que os doentes tomaram Rivaroxabano Accord tal como prescrito. As decisões sobre o início e duração do tratamento devem ter em consideração as normas de recomendação estabelecidas para o tratamento anticoagulante em doentes submetidos a cardioversão.

Doentes com fibrilhação auricular não-valvular submetidos a ICP (intervenção coronária percutânea) com colocação de stent

Existe uma experiência limitada da dose reduzida de 15 mg de rivaroxabano uma vez por dia (ou 10 mg de rivaroxabano uma vez por dia em doentes com compromisso renal moderado [taxa de depuração da creatinina 30 - 49 ml/min]) em adição a um inibidor P2Y12 por um período máximo de 12 meses em doentes com fibrilhação auricular não-valvular que requerem anticoagulação oral e que são submetidos a ICP com colocação de *stent* (ver secções 4.4 e 5.1).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Rivaroxabano Accord em crianças dos 0 a 18 anos de idade não foram estabelecidas na indicação da prevenção do acidente vascular cerebral e no embolismo sistémico, em doentes com fibrilhação auricular não valvular. Não existem dados disponíveis. Por conseguinte, não é recomendado para utilização em crianças com idade inferior a 18 anos em indicações que não o tratamento do TEV e na prevenção da recorrência de TEV.

Modo de administração

Adultos

Rivaroxabano Accord é para utilização por via oral.

Os comprimidos devem ser tomados com alimentos (ver secção 5.2).

Trituração dos comprimidos

Em doentes incapazes de engolir comprimidos inteiros, o comprimido de Rivaroxabano Accord pode ser esmagado e misturado com água ou como puré de maçã imediatamente antes da utilização e administrado por via oral. Após a administração de Rivaroxabano Accord 15 mg ou 20 mg comprimidos revestidos por película esmagados, a dose deve ser imediatamente seguida por alimentos. O comprimido de Rivaroxabano Accord esmagado pode também ser administrado através de sondas gástricas (ver secções 5.2 e 6.6).

Crianças e adolescentes com peso superior a 50 kg

Rivaroxabano Accord é para uso oral.

O doente deve ser aconselhado a engolir o comprimido com um líquido. O comprimido deve também ser tomado com alimentos (ver secção 5.2). Os comprimidos devem ser tomados com um intervalo de, aproximadamente, 24 horas.

Deverá administrar-se uma nova dose no caso de o doente cuspir ou vomitar a dose imediatamente no período de 30 minutos após ter recebido a dose. Contudo, se o doente vomitar decorridos mais de 30 minutos após a dose, a dose não deverá ser readministrada e a dose seguinte deverá ser tomada conforme programado.

O comprimido não pode ser dividido numa tentativa de se obter uma fração de uma dose do comprimido.

Trituração dos comprimidos

Nos doentes que não são capazes de engolir os comprimidos inteiros, deverá utilizar-se outro medicamento contendo rivaroxabano granulado para suspensão oral disponível no mercado. Se a suspensão oral não estiver imediatamente disponível quando se prescrevem doses de 15 mg ou 20 mg de rivaroxabano, estas podem ser obtidas esmagando-se o comprimido de 15 mg ou 20 mg e misturando-o com água ou com puré de maçã imediatamente antes de utilizar e administrar por via oral.

O comprimido esmagado poderá ser administrado através de uma sonda nasogástrica ou de uma sonda de alimentação gástrica (ver secções 5.2 e 6.6)

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hemorragia ativa clinicamente significativa.

Lesões ou condições, se consideradas como apresentando um risco significativo de grande hemorragia. Estas podem incluir úlceras gastrointestinais atuais ou recentes, presença de neoplasias malignas com elevado risco de hemorragia, lesão recente no cérebro ou na espinal medula, cirurgia cerebral, espinal ou oftálmica recente, hemorragia intracraniana recente, suspeita ou conhecimento de varizes esofágicas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou grandes anomalias vasculares intraespinais ou intracerebrais.

O tratamento concomitante com quaisquer outros anticoagulantes, ex.: heparina não fracionada (HNF), heparinas de baixo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados da heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orais (varfarina, dabigatran etexilato, apixabano, etc.), exceto nas circunstâncias específicas de mudança de terapêutica anticoagulante (ver secção 4.2) ou quando são administradas doses de HNF necessárias para manter aberto um acesso venoso central ou um cateter arterial (ver secção 4.5).

Doença hepática associada a coagulopatia e risco de hemorragia clinicamente relevante, incluindo doentes com cirrose com Child Pugh B e C (ver secção 5.2).

Gravidez e amamentação (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Recomenda-se vigilância clínica, de acordo com as práticas de anticoagulação, durante todo o período de tratamento.

Risco hemorrágico

Tal como com outros anticoagulantes, os doentes que tomam Rivaroxabano Accord devem ser cuidadosamente observados quanto a sinais de hemorragia. Recomenda-se precaução ao ser utilizado em situações com risco aumentado de hemorragia. A administração de Rivaroxabano Accord deve ser interrompida se ocorrer hemorragia grave (ver secção 4.9).

Nos estudos clínicos, foram observadas com maior frequência hemorragias das mucosas (ex.: epistaxe, gengival, gastrointestinal, genitourinária incluindo hemorragia vaginal anormal ou menstrual aumentada) e anemia durante o tratamento prolongado com rivaroxabano, comparativamente ao tratamento com AVK. Assim, para além de uma vigilância clínica adequada, testes laboratoriais de hemoglobina/hematócrito podem ser uma mais-valia para detetar hemorragias ocultas e quantificar a relevância clínica de uma hemorragia óbvia, quando considerado necessário.

Vários subgrupos de doentes, como abaixo detalhado, apresentam um risco aumentado de hemorragia. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas de complicações hemorrágicas e anemia após o início do tratamento (ver secção 4.8). Qualquer diminuição inexplicável da hemoglobina ou da pressão sanguínea deve conduzir a uma pesquisa de um local hemorrágico.

Embora o tratamento com rivaroxabano não necessite de monitorização de rotina da exposição, a medição dos níveis de rivaroxabano pelo teste quantitativo calibrado antifator Xa pode ser útil em situações excepcionais em que o conhecimento da exposição ao rivaroxabano pode ajudar a fundamentar decisões clínicas, ex.: sobredosagem e cirurgia de emergência (ver secções 5.1 e 5.2).

População pediátrica

Existem dados limitados em crianças com trombose dos seios e veias cerebrais que tem infecção do SNC (ver secção 5.1). O risco de hemorragia deve ser cuidadosamente avaliado antes e durante o tratamento com rivaroxabano.

Compromisso renal

Em doentes adultos com compromisso renal grave (taxa de depuração da creatinina < 30 ml/min) os níveis plasmáticos de rivaroxabano podem aumentar significativamente (em média 1,6 vezes), o que pode originar um aumento do risco de hemorragia.

Rivaroxabano Accord deve ser utilizado com precaução em doentes com uma taxa de depuração de creatinina de 15 - 29 ml/min. A utilização não é recomendada em doentes com taxa de depuração de creatinina < 15 ml/min (ver secções 4.2 e 5.2).

Rivaroxabano Accord deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal tratados concomitantemente com outros medicamentos que aumentam as concentrações plasmáticas de rivaroxabano (ver secção 4.5).

Rivaroxabano Accord não é recomendado em crianças e adolescentes com compromisso renal moderado ou grave (taxa de filtração glomerular < 50 ml/min/1,73 m²), dado não existirem dados clínicos disponíveis.

Interação com outros medicamentos

A utilização de Rivaroxabano Accord não é recomendada em doentes a receber tratamento sistémico concomitante com antimicóticos azólicos (tais como cetoconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol) ou inibidores da protease do VIH (ex.: ritonavir). Estas substâncias ativas são potentes inibidores do CYP3A4 e da glicoproteína P (gp-P) e por este motivo podem aumentar as concentrações plasmáticas de rivaroxabano até um grau clinicamente relevante (em média 2,6 vezes) que pode originar um risco aumentado de hemorragia. Não existem dados clínicos disponíveis em criança às quais são administradas tratamento sistémico concomitante com potentes inibidores da CYP 3A4 e da gp-P (ver secção 4.5).

Deve ter-se precaução se os doentes são concomitantemente tratados com medicamentos que afetem a hemostase tais como medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), ácido acetilsalicílico e inibidores da agregação plaquetária ou inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e inibidores da recaptção da serotonina e norepinefrina (IRSN). Deve ser considerado um tratamento profilático adequado para doentes com risco de doença ulcerosa gastrointestinal (ver secção 4.5).

Outros fatores de risco hemorrágico

Tal como outros agentes antitrombóticos, rivaroxabano, não é recomendado em doentes com risco aumentado de hemorragia, tais como:

- doenças hemorrágicas congénitas ou adquiridas
- hipertensão arterial grave não controlada

- outras doenças gastrointestinais sem ulceração ativa que podem potencializar o aparecimento de complicações hemorrágicas (ex.: doença inflamatória do intestino, esofagite, gastrite e doença de refluxo gastroesofágico)
- retinopatia vascular
- bronquiectasias ou antecedentes de hemorragia pulmonar

Doentes com cancro

Doentes com doença maligna podem, simultaneamente, apresentar maior risco de hemorragia e trombose. O benefício individual do tratamento antitrombótico deve ser ponderado em relação ao risco de hemorragia em doentes com cancro ativo dependendo da localização do tumor, terapêutica antineoplásica e estadió da doença. Os tumores localizados no trato gastrointestinal ou geniturinário têm sido associados a um risco aumentado de hemorragia durante a terapêutica com rivaroxabano. A utilização de rivaroxabano está contraindicada em doentes com neoplasias malignas com elevado risco de hemorragia (ver secção 4.3).

Doentes com válvulas protésicas

O rivaroxabano não deve ser utilizado como tromboprofilaxia em doentes submetidos recentemente a uma substituição percutânea da válvula aórtica (TAVR). A segurança e a eficácia de rivaroxabano não foram estudadas em doentes com válvulas cardíacas protésicas; conseqüentemente, não existem dados que confirmem que o rivaroxabano assegura a anticoagulação adequada nesta população de doentes. O tratamento com Rivaroxabano Accord não é recomendado nestes doentes.

Doentes com fibrilhação auricular não-valvular submetidos a ICP com colocação de *stent*

Os dados clínicos estão disponíveis a partir de um estudo intervencional com o objetivo primário de avaliar a segurança em doentes com fibrilhação auricular não-valvular submetidos a uma ICP com colocação de *stent*. Dados sobre a eficácia nesta população são limitados (ver secções 4.2 e 5.1). Não há dados disponíveis para estes doentes com antecedentes de acidente vascular cerebral/ataque isquémico transitório (AIT).

Doentes com EP hemodinamicamente instáveis ou doentes que necessitam de trombólise ou embolectomia pulmonar

Rivaroxabano Accord não é recomendado como alternativa à heparina não fracionada em doentes com embolismo pulmonar que são hemodinamicamente instáveis ou que possam ser sujeitos a trombólise ou embolectomia pulmonar, uma vez que a segurança e a eficácia do rivaroxabano nestas situações clínicas não foram estabelecidas.

Doentes com síndrome antifosfolípídica

Os anticoagulantes orais de ação direta (ACoAD) incluindo o rivaroxabano não são recomendados em doentes com antecedentes de trombose diagnosticados com síndrome antifosfolípídica. Em especial, no caso de doentes triplo-positivos (para a presença dos anticorpos anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti-beta2 glicoproteína I), o tratamento com ACoAD pode estar associado a um aumento das taxas de acontecimentos trombóticos recorrentes em comparação com a terapêutica com antagonistas da vitamina K

Punção ou anestesia espinal/epidural

Quando é empregue anestesia neuraxial (anestesia epidural/espinal) ou punção epidural/espinal, os doentes tratados com agentes antitrombóticos para a prevenção de complicações tromboembólicas apresentam risco de desenvolverem um hematoma espinal ou epidural, o que pode resultar em paralisia prolongada ou permanente. O risco destes acontecimentos poderá ser aumentado pela utilização pós-operatória de cateteres epidurais internos ou pela utilização concomitante de medicamentos que afetam a hemostase. O risco pode também ser aumentado pela punção espinal ou epidural repetida ou traumática. Os doentes devem ser frequentemente monitorizados relativamente a

sinais e sintomas de alteração neurológica (ex.: dormência ou fraqueza das pernas, disfunção da bexiga ou intestino). Se for observada alteração neurológica, são necessários o diagnóstico e o tratamento urgentes. Antes da intervenção neuraxial, o médico deve considerar o potencial benefício versus o risco em doentes tratados com anticoagulantes ou em doentes que irão ser tratados com anticoagulantes para a tromboprolifilia. Nestas situações, não existe experiência clínica com a utilização de 20 mg de rivaroxabano.

Para reduzir o risco potencial de hemorragia associado com a utilização concomitante de rivaroxabano e anestesia neuraxial (epidural/espinal) ou punção epidural, considerar o perfil farmacocinético do rivaroxabano. A colocação ou remoção de um cateter epidural ou punção lombar é melhor realizada quando se estima que o efeito anticoagulante do rivaroxabano é baixo. Contudo, o momento exato para atingir um efeito anticoagulante suficientemente baixo em cada doente, não é conhecido e deve ser ponderado em relação à urgência de um procedimento de diagnóstico.

Para a remoção do cateter epidural e tendo por base as características farmacocinéticas gerais devem ter decorrido pelo menos 2x a semivida, isto é, pelo menos 18 horas em doentes adultos jovens e 26 horas em doentes idosos, após a última administração de rivaroxabano (ver secção 5.2). A seguir à remoção do cateter, devem decorrer pelo menos 6 horas antes de ser administrada a dose seguinte de rivaroxabano.

Se ocorrer punção traumática, a administração do rivaroxabano deve ser adiada por 24 horas.

Não existem dados disponíveis sobre a altura em que se deve colocar ou remover o cateter neuroaxial em crianças enquanto estas estiverem a receber Rivaroxabano Accord. Nestes casos, descontinuar o rivaroxabano e considerar um anticoagulante parentérico de curta duração de ação.

Recomendações posológicas antes e depois de procedimentos invasivos e intervenções cirúrgicas

No caso de ser necessário um procedimento invasivo ou uma intervenção cirúrgica, Rivaroxabano Accord 20 mg deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes da intervenção, se possível, e de acordo com o critério clínico do médico.

Se o procedimento não puder ser adiado, o risco acrescido de hemorragia deve ser avaliado em relação à urgência da intervenção.

Rivaroxabano Accord deve ser reiniciado logo que possível após o procedimento invasivo ou a intervenção cirúrgica logo, desde que a situação clínica o permita e a hemostase adequada tenha sido estabelecida conforme determinado pelo médico assistente (ver secção 5.2).

População idosa

A idade avançada pode aumentar o risco de hemorragia (ver secção 5.2).

Reações dermatológicas

Foram notificadas reações cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica e síndrome de DRESS, durante a vigilância pós-comercialização, associadas à utilização de rivaroxabano (ver secção 4.8). Os doentes parecem estar em maior risco para estas reações no início da terapêutica: o início da reação ocorre na maioria dos casos nas primeiras semanas de tratamento. O rivaroxabano deve ser interrompido na primeira manifestação de uma erupção cutânea grave (ex.: disseminação intensa e/ou formação de bolhas) ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade em associação com lesões da mucosa.

Informação sobre excipientes

Rivaroxabano Accord contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Desconhece-se a extensão das interações na população pediátrica. Os dados de interação mencionados a seguir obtidos em adultos e as advertências na secção 4.4 devem ser tidos em consideração na população pediátrica.

Inibidores do CYP3A4 e da gp-P

A coadministração de rivaroxabano com cetoconazol (400 mg uma vez ao dia) ou ritonavir (600 mg duas vezes ao dia) originou um aumento de 2,6 vezes / 2,5 vezes da média da AUC do rivaroxabano e um aumento de 1,7 vezes / 1,6 vezes da média da C_{max} do rivaroxabano, com aumentos significativos nos efeitos farmacodinâmicos o que pode originar um risco aumentado de hemorragia. Deste modo, a utilização de rivaroxabano não é recomendada em doentes submetidos a tratamento sistémico concomitante com antimicóticos azólicos tais como cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol ou inibidores da protease do VIH. Estas substâncias ativas são potentes inibidores do CYP3A4 e da gp-P (ver secção 4.4).

Prevê-se que substâncias ativas que inibam fortemente apenas uma das vias de eliminação de rivaroxabano, quer o CYP3A4 quer a gp-P, aumentem em menor grau as concentrações plasmáticas de rivaroxabano. A claritromicina (500 mg duas vezes ao dia), por exemplo, considerada como um potente inibidor do CYP3A4 e um inibidor moderado da gp-P, originou um aumento de 1,5 vezes da média da AUC do rivaroxabano e um aumento de 1,4 vezes na C_{max} . Provavelmente, a interação com a claritromicina não é clinicamente relevante na maioria dos doentes, mas pode ser potencialmente significativa em doentes de alto risco (para doentes com compromisso renal: ver secção 4.4).

A eritromicina (500 mg três vezes ao dia), que inibe moderadamente o CYP3A4 e a gp-P, originou um aumento de 1,3 vezes da média da AUC e da C_{max} do rivaroxabano. Provavelmente, a interação com a eritromicina não é clinicamente relevante na maioria dos doentes, mas pode ser potencialmente significativa em doentes de alto risco.

A eritromicina (500 mg três vezes ao dia) originou um aumento de 1,8 vezes da média da AUC do rivaroxabano e de 1,6 vezes da C_{max} em indivíduos com compromisso renal ligeiro quando comparados com indivíduos com função renal normal. Em indivíduos com compromisso renal moderado, a eritromicina originou um aumento de 2,0 vezes da média da AUC do rivaroxabano e de 1,6 vezes na C_{max} quando comparados com indivíduos com função renal normal. O efeito da eritromicina é aditivo ao do compromisso renal (ver secção 4.4).

O fluconazol (400 mg uma vez por dia) considerado como um inibidor moderado da CYP3A4, originou um aumento de 1,4 vezes da AUC média do rivaroxabano e um aumento de 1,3 vezes da C_{max} média. Provavelmente, a interação com o fluconazol não é clinicamente relevante na maioria dos doentes, mas pode ser potencialmente significativa em doentes de alto risco (para doentes com compromisso renal: ver secção 4.4).

Face aos dados clínicos disponíveis com dronedarona serem limitados, a coadministração com rivaroxabano deve ser evitada

Anticoagulantes

Após a administração combinada de enoxaparina (dose única de 40 mg) com rivaroxabano (dose única de 10 mg), foi observado um efeito aditivo sobre a atividade do antifator Xa, sem quaisquer efeitos adicionais sobre os testes de coagulação (TP, aPTT). A enoxaparina não afetou as propriedades farmacocinéticas do rivaroxabano.

Devido ao risco aumentado de hemorragia, deve ter-se precaução se os doentes são tratados concomitantemente com quaisquer outros anticoagulantes (ver secções 4.3 e 4.4).

AINEs/inibidores da agregação plaquetária

Não foi observado nenhum prolongamento, clinicamente relevante, do tempo de hemorragia, após a administração concomitante de rivaroxabano (15 mg) e de 500 mg de naproxeno. Contudo, poderão existir indivíduos com uma resposta farmacodinâmica mais pronunciada.

Não foram observadas interações farmacocinéticas nem farmacodinâmicas clinicamente significativas quando rivaroxabano foi coadministrado com 500 mg de ácido acetilsalicílico. O clopidogrel (dose de carga de 300 mg, seguida da dose de manutenção de 75 mg) não mostrou nenhuma interação farmacocinética com o rivaroxabano (15 mg), contudo, foi observado um aumento relevante no tempo de hemorragia num subgrupo de doentes não correlacionado com a agregação plaquetária, nem com os níveis de P-selectina ou dos recetores GPIIb/IIIa. Deve ter-se precaução nos doentes tratados concomitantemente com AINEs (incluindo ácido acetilsalicílico) e inibidores da agregação plaquetária, porque estes medicamentos aumentam, normalmente, o risco de hemorragia (ver secção 4.4).

ISRS/IRSN

Assim como com outros anticoagulantes, poderá existir a possibilidade dos doentes apresentarem um maior risco de hemorragia em caso de utilização concomitante com ISRS ou IRSN, devido ao seu efeito relatado sobre as plaquetas. Quando utilizados concomitantemente no programa clínico do rivaroxabano, observaram-se taxas numericamente superiores de hemorragias principais ou não principais, clinicamente relevantes, em todos os grupos de tratamento.

Varfarina

A passagem de doentes da varfarina, um antagonista da vitamina K (INR 2,0 a 3,0), para rivaroxabano (20 mg) ou de rivaroxabano (20 mg) para varfarina (INR 2,0 a 3,0) aumentou o tempo de protrombina/INR (Neoplastin) de forma mais do que aditiva (podem observar-se valores individuais do INR até 12), enquanto que os efeitos sobre o aPTT, a inibição da atividade do fator Xa e o potencial da trombina endógena foram aditivos.

Se se desejar testar os efeitos farmacodinâmicos do rivaroxabano durante o período de passagem, podem utilizar-se a atividade antifator Xa, PiCT e Heptest dado que estes testes não foram afetados pela varfarina. No quarto dia após a última dose de varfarina, todos os testes (incluindo TP, aPTT, inibição da atividade do fator Xa e PTE) refletiram apenas o efeito do rivaroxabano.

Se se desejar testar os efeitos farmacodinâmicos da varfarina durante o período de passagem, pode utilizar-se a determinação do INR na C_{min} do rivaroxabano (24 horas após a toma anterior de rivaroxabano) dado que este teste é minimamente afetado pelo rivaroxabano neste ponto.

Não se observaram interações farmacocinéticas entre a varfarina e o rivaroxabano.

Indutores do CYP3A4

A coadministração de rivaroxabano com rifampicina, um potente indutor do CYP3A4, originou uma diminuição aproximada de 50% da média da AUC do rivaroxabano, com diminuições paralelas nos seus efeitos farmacodinâmicos. O uso concomitante de rivaroxabano com outros indutores potentes do CYP3A4 (ex.: fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou hipericão (*Hypericum perforatum*)) pode originar também a redução das concentrações plasmáticas do rivaroxabano. Por este motivo, a administração concomitante de indutores potentes do CYP3A4 deve ser evitada a menos que o doente seja observado atentamente quanto a sinais e sintomas de trombose.

Outros tratamentos concomitantes

Não foram observadas interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas clinicamente relevantes quando o rivaroxabano foi coadministrado com midazolam (substrato do CYP3A4), digoxina (substrato da gp-P), atorvastatina (substrato do CYP3A4 e da gp-P) ou omeprazol (inibidor da bomba de prótons). O rivaroxabano não inibe nem induz nenhuma isoforma importante do CYP, como o CYP3A4.

Parâmetros laboratoriais

Os parâmetros de coagulação (ex.: TP, aPTT, HepTest) são afetados conforme esperado pelo modo de ação do rivaroxabano (ver secção 5.1).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A segurança e eficácia de rivaroxabano não foram estabelecidas em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Devido à potencial toxicidade reprodutiva, ao risco intrínseco de hemorragia e à evidência de que o rivaroxabano atravessa a placenta, o rivaroxabano é contra-indicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

As mulheres em idade fértil devem evitar engravidar durante o tratamento com rivaroxabano.

Amamentação

A segurança e eficácia de rivaroxabano não foram estabelecidas em mães que estão a amamentar. Os dados obtidos em animais indicam que rivaroxabano é excretado no leite. Deste modo, o rivaroxabano é contra-indicado durante a amamentação (ver secção 4.3). Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica.

Fertilidade

Não se realizaram estudos específicos com rivaroxabano para avaliar os efeitos sobre a fertilidade no ser humano. Não se observaram quaisquer efeitos num estudo de fertilidade masculina e feminina realizado em ratos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do rivaroxabano sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Foram notificadas reações adversas como síncope (frequência: pouco frequentes) e tonturas (frequência: frequentes) (ver secção 4.8).

Os doentes com estas reações adversas não devem conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança do rivaroxabano foi avaliada em treze estudos de referência de fase III (ver Quadro 1).

Globalmente, foram expostos ao rivaroxabano 69,608 doentes adultos em dezanove estudos de fase III e 488 doentes pediátricos em dois estudos pediátricos de fase II e dois estudos de fase III.

Quadro 1: Número de doentes estudados, dose diária total e duração máxima do tratamento em estudos de fase III em doentes adultos e pediátricos

Indicação	Número de doentes*	Dose diária total	Duração máxima do tratamento
Prevenção do tromboembolismo venoso (TEV) em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho	6.097	10 mg	39 dias
Prevenção do VTE em doentes não cirúrgicos	3.997	10 mg	39 dias
Tratamento da trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP) e prevenção da recorrência	6.790	Dias 1 - 21: 30 mg Dia 22 e seguintes: 20 mg Depois de pelo menos 6 meses: 10 mg ou 20 mg	21 meses
Tratamento do TEV e prevenção da recorrência de TEV em recém-nascidos de termo e em crianças com menos de 18 anos de idade após o início do tratamento anticoagulante padrão	329	Dose ajustada em função do peso corporal de modo a se atingir uma exposição semelhante à observada em adultos tratados para TVP com 20 mg de rivaroxabano uma vez por dia	12 meses
Prevenção do acidente vascular cerebral e do embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não-valvular	7.750	20 mg	41 meses
Prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes após uma síndrome coronária aguda (SCA)	10.225	5 mg ou 10 mg respetivamente, coadministrados com AAS ou AAS com clopidogrel ou ticlopidina	31 meses
Prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes com DAC/DAP	18.244	5 mg coadministrados com AAS ou 10 mg isoladamente	47 meses
	3.256**	5 mg coadministrados com AAS	42 meses

*Doentes expostos a pelo menos uma dose de rivaroxabano

** Do estudo VOYAGER PAD

As reações adversas notificadas com maior frequência em doentes aos quais foi administrado rivaroxabano foram hemorragias (Quadro 2) (ver também secção 4.4 e “Descrição das reações adversas selecionadas” abaixo). As hemorragias notificadas com maior frequência foram epistaxe (4,5%) e hemorragia do trato gastrointestinal (3,8%).

Quadro 2: Taxas de acontecimentos hemorrágicos* e anemia em doentes expostos ao rivaroxabano nos estudos de fase III em doentes adultos e pediátricos concluídos

Indicação	Qualquer hemorragia	Anemia
Prevenção do tromboembolismo venoso (TEV) em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho	6,8% dos doentes	5,9% dos doentes
Prevenção do tromboembolismo venoso em doentes com patologias médicas	12,6% dos doentes	2,1% dos doentes
Tratamento da TVP, EP e prevenção de recorrências	23% dos doentes	1,6% dos doentes
Tratamento do TEV e prevenção da recorrência de TEV em recém-nascidos de termo e em crianças com menos de 18 anos de idade após o início do tratamento anticoagulante padrão	39,5% dos doentes	4,6% dos doentes
Prevenção de AVC e embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não valvular	28 por 100 doentes-ano	2,5 por 100 doentes-ano
Prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes após um SCA	22 por 100 doentes-ano	1,4 por 100 doentes-ano
Prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes com DAC/DAP	6,7 por 100 doentes-ano	0,15 por 100 doentes-ano**
	8,38 por 100 doentes-ano [#]	0,74 por 100 doentes-ano*** [#]

* Para todos os estudos com rivaroxabano foram recolhidos, notificados e adjudicados todos os acontecimentos hemorrágicos.

** No estudo COMPASS, existe uma incidência baixa de anemia dado ter sido utilizada uma abordagem seletiva para recolha de acontecimentos adversos

*** Aplicou-se uma abordagem seletiva para recolha de acontecimentos adversos

Do estudo VOYAGER PAD

Lista tabelada de reações adversas

As frequências de reações adversas notificadas com o rivaroxabano em doentes adultos e pediátricos estão resumidas abaixo no Quadro 3 por classe de sistemas de órgãos (classificação MedDRA) e por frequência.

As frequências são definidas como:

muito frequentes ($\geq 1/10$)

frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$)

pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

muito raros ($< 1/10.000$)

desconhecido (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Quadro 3: Todas as reações adversas notificadas em doentes adultos em estudos clínicos de fase III ou por utilização pós-comercialização* e em dois estudos de fase II e dois estudos de fase III em doentes pediátricos

Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático				
Anemia (incl. parâmetros laboratoriais respetivos)	Trombocitose (incl. aumento da contagem de plaquetas) ^A , Trombocitopenia			
Doenças do sistema imunitário				
	Reação alérgica, dermatite alérgica, Angiodema e edema alérgico		Reações anafiláticas, incluindo choque anafilático	
Doenças do sistema nervoso				
Tonturas, cefaleias	Hemorragia cerebral e intracraniana, síncope			
Afeções oculares				
Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)				
Cardiopatias				
	Taquicardia			
Vasculopatias				
Hipotensão, hematoma				
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				
Epistaxe, hemoptise			Pneumonia eosinofílica	
Doenças gastrointestinais				
Hemorragia gengival, hemorragia do trato gastrointestinal (incl. hemorragia retal), dores gastrointestinais e abdominais, dispepsia, náuseas, obstipação ^A , diarreia, vômitos ^A	Xerostomia			
Afeções hepatobiliares				
Aumento das transaminases	Compromisso hepático, Aumento da bilirrubina, aumento da fosfatase alcalina sérica ^A , aumento da GGT ^A	Icterícia, Bilirrubina conjugada aumentada (com ou sem aumento concomitante da ALT), Colestase, Hepatite (incl. lesão hepatocelular)		

Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
Prurido (incl. casos pouco frequentes de prurido generalizado), exantema cutâneo, equimose, hemorragia cutânea e subcutânea	Urticária		Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólise Epidérmica Tóxica, Síndrome de DRESS	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				
Dor nas extremidades ^A	Hemartrose	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundária a hemorragia
Doenças renais e urinárias				
Hemorragia do trato urogenital (incluindo hematúria e menorragia ^B), compromisso renal (incl. aumento da creatinina no sangue, aumento de ureia no sangue)				Insuficiência renal/insuficiência renal aguda secundária a hemorragia suficiente para causar hipoperfusão, Nefropatia relacionada com anticoagulante
Perturbações gerais e alterações no local de administração				
Febre ^A , edema periférico, diminuição da força e energia de um modo geral (incl. Fadiga, astenia)	Sensação de mal-estar	Edema localizado ^A		
Exames complementares de diagnóstico				
	Aumento da HDL ^A , aumento da lipase ^A , aumento da amilase ^A			
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações				
Hemorragia pós-procedimento (incl. Anemia pós-operatória e hemorragia da ferida), contusão, secreção da ferida ^A		Pseudoaneurisma vascular ^C		

A: observados na prevenção do TEV em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho

B: observados no tratamento da TVP, EP e prevenção da recorrência como muito frequentes em mulheres com < 55 anos

C: observados como pouco frequentes na prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes após um SCA (após intervenção coronária percutânea)

* Aplicou-se uma abordagem seletiva pré-especificada para a recolha de acontecimentos adversos em estudos de fase III selecionados. A incidência de reações adversas não aumentou e não foi identificada nenhuma reação adversa medicamentosa nova após a análise destes estudos.

Descrição das reações adversas selecionadas

Devido ao modo de ação farmacológico, a utilização de rivaroxabano pode estar associada a um risco acrescido de hemorragia, oculta ou evidente, de qualquer tecido ou órgão, que pode resultar em anemia pós-hemorrágica. Os sinais, sintomas e gravidade (incluindo desfecho fatal) irão variar de acordo com a localização e o grau ou a extensão da hemorragia e/ou anemia (ver secção 4.9 Controlo da hemorragia). Nos estudos clínicos, foram observadas com maior frequência hemorragias das mucosas (ex.: epistaxe, gengival, gastrointestinal, genitourinária incluindo hemorragia vaginal anormal ou menstrual aumentada) e anemia durante o tratamento prolongado com rivaroxabano, comparativamente ao tratamento com AVK. Assim, para além de uma vigilância clínica adequada, testes laboratoriais de hemoglobina/hematócrito podem ser uma mais-valia para detetar hemorragias ocultas e quantificar a relevância clínica de uma hemorragia óbvia, quando considerado necessário. O risco de hemorragias pode estar aumentado em certos grupos de doentes, como por exemplo, os doentes com hipertensão arterial grave não controlada e/ou em tratamento concomitante, afetando a hemostase (ver secção 4.4 “Risco hemorrágico”). A hemorragia menstrual pode estar intensificada e/ou prolongada. As complicações hemorrágicas poderão apresentar-se como fraqueza, palidez, tonturas, cefaleias ou edema inexplicável, dispneia e choque inexplicável. Em alguns casos, observaram-se, como consequência da anemia, sintomas de isquémia cardíaca como dor no peito ou angina de peito.

Foram notificadas com o rivaroxabano complicações secundárias conhecidas à hemorragia grave, tais como síndrome compartimental e insuficiência renal devidas à hipoperfusão ou nefropatia relacionada com anticoagulante. Por este motivo, ao avaliar-se o estado de qualquer doente tratado com anticoagulantes, deverá ser considerada a possibilidade de hemorragia.

População pediátrica

Tratamento do TVE e prevenção da recorrência do TVE

A avaliação da segurança em crianças e adolescentes baseia-se nos dados da segurança de dois estudos de fase II e um de fase III abertos, controlados com substância ativa, em doentes pediátricos com idade entre o nascimento e até menos de 18 anos de idade. Os achados da segurança foram, em geral, semelhantes entre o rivaroxabano e o comparador nos vários grupos etários pediátricos. Em termos globais, o perfil de segurança nas 412 crianças e adolescentes tratados com rivaroxabano foi semelhante ao observado na população adulta e foi consistente entre os subgrupos etários, embora a avaliação tenha sido limitada pelo pequeno número de doentes.

Nos doentes pediátricos foram notificadas com maior frequência cefaleias (muito frequente, 16,7%), febre (muito frequente, 11,7%), epistaxe (muito frequente, 11,2%), vômitos (muito frequente, 10,7%), taquicardia (frequente, 1,5%), aumento da bilirrubina (frequente, 1,5%) e aumento da bilirrubina conjugada (pouco frequente, 0,7%) em comparação com os adultos. Consistentemente com a população adulta, observou-se menorragia em 6,6% (frequente) das adolescentes após a menarca. A trombocitopenia, conforme observada na experiência pós-comercialização na população adulta, foi frequente (4,6%) em ensaios clínicos pediátricos. As reações adversas medicamentosas em doentes pediátricos foram principalmente de intensidade ligeira a moderada.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Foram notificados casos raros de sobredosagem em adultos com doses até 1960 mg. Em casos de sobredosagem, o doente deve ser cuidadosamente observado quanto a complicações hemorrágicas ou

outras reações adversas (ver secção “Controlo da hemorragia”). Os dados disponíveis em crianças são limitados. Devido à absorção limitada, prevê-se um efeito máximo sem aumento adicional da exposição plasmática média em doses supraterapêuticas de 50 mg ou mais de rivaroxabano em adultos, contudo, não existem dados disponíveis com doses supraterapêuticas em crianças. Está disponível um agente de reversão específico (andexanet alfa) que antagoniza o efeito farmacodinâmico do rivaroxabano em adultos, mas o mesmo não está estabelecido em crianças (ver o Resumo das Características do Medicamento andexanet alfa).

Em caso de sobredosagem com rivaroxabano poderá ser considerada a utilização de carvão ativado para reduzir a absorção.

Controlo da hemorragia

Se ocorrer uma complicação hemorrágica num doente tratado com rivaroxabano, a administração seguinte de rivaroxabano deve ser adiada ou o tratamento interrompido, se se considerar adequado. O rivaroxabano tem uma semivida de aproximadamente 5 a 13 horas em adultos. A semivida estimada em crianças, utilizando abordagens com modelos de farmacocinética populacional (popPK), é mais curta (ver secção 5.2). O tratamento deve ser individualizado de acordo com a gravidade e localização da hemorragia. Pode utilizar-se o tratamento sintomático apropriado, conforme necessário, como por exemplo, compressão mecânica (ex.: na epistaxe grave), hemostase cirúrgica com procedimentos de controlo de hemorragias, reposição hídrica e suporte hemodinâmico, produtos derivados do sangue (concentrado de eritrócitos ou plasma fresco congelado, dependendo se está associada uma anemia ou uma coagulopatia) ou plaquetas.

Se a hemorragia não puder ser controlada com as medidas anteriores, deve considerar-se a administração de um agente de reversão do inibidor do factor Xa específico (andexanet alfa), que antagoniza o efeito farmacodinâmico do rivaroxabano ou de um agente procoagulante específico, como por exemplo, concentrado de complexo de protrombina (CCP), concentrado de complexo de protrombina ativado (CCPA) ou fator VIIa recombinante (FVIIa-r). Contudo, existe atualmente uma experiência clínica muito limitada com a utilização destes medicamentos em adultos e crianças tratados com rivaroxabano. A recomendação também é baseada nos dados não clínicos limitados. O ajuste da dose de fator VIIa recombinante deve ser considerado e titulado em função da melhoria da hemorragia. Dependendo da disponibilidade local, em caso de grandes hemorragias deve considerar-se a consulta de um especialista em coagulação (ver secção 5.1).

Não se espera que o sulfato de protamina e a vitamina K afetem a atividade anticoagulante do rivaroxabano. Existe uma experiência limitada com ácido tranexâmico e não existe experiência clínica com ácido aminocapróico e aprotinina em adultos tratados com rivaroxabano. Não existe experiência com a utilização destes agentes em crianças a receber rivaroxabano. Não existe nem justificação científica sobre o benefício nem experiência com a utilização do hemostático sistémico desmopressina em indivíduos tratados com rivaroxabano. Devido à elevada ligação às proteínas plasmáticas, não é esperado que o rivaroxabano seja dialisável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antitrombóticos, inibidores diretos do fator Xa, código ATC: B01AF01

Mecanismo de ação

O rivaroxabano é um inibidor direto do fator Xa, altamente seletivo, com biodisponibilidade oral. A inibição do fator Xa interrompe as vias intrínseca e extrínseca da cascata de coagulação sanguínea, inibindo a formação de trombina e o desenvolvimento de trombos. O rivaroxabano não inibe a trombina (fator II ativado) e não foram demonstrados efeitos sobre as plaquetas.

Efeitos farmacodinâmicos

No ser humano foi observada inibição dose-dependente da atividade do fator Xa. O tempo de protrombina (TP) é influenciado pelo rivaroxabano de uma forma dependente da dose, com uma estreita correlação com as concentrações plasmáticas (valor r igual a 0,98) quando se emprega Neoplastin para o ensaio. Outros reagentes originariam resultados diferentes. A leitura do TP deve ser feita em segundos, porque o INR está apenas calibrado e validado para os cumarínicos e não pode ser usado para nenhum outro anticoagulante.

Em doentes tratados com rivaroxabano para tratamento da TVP e EP e na prevenção da recorrência, os percentis 5/95 de TP (Neoplastin) 2 - 4 horas após a ingestão do comprimido (ou seja, no momento do efeito máximo) variaram entre 17 e 32 seg. com 15 mg de rivaroxabano duas vezes por dia e entre 15 e 30 seg. com 20 mg de rivaroxabano uma vez por dia. No valor mínimo (8 - 16 h após a ingestão do comprimido) os percentis 5/95 variaram entre 14 a 24 seg. com 15 mg duas vezes por dia e entre 13 a 20 seg. com 20 mg uma vez por dia (18 - 30 h após a ingestão do comprimido).

Em doentes com fibrilhação auricular não-valvular tratados com rivaroxabano para prevenção do acidente vascular cerebral e embolismo sistémico, os percentis 5/95 do TP (Neoplastin) 1 - 4 horas após a ingestão do comprimido (i.e. na altura do efeito máximo) variaram entre 14 e 40 seg. nos doentes tratados com 20 mg de rivaroxabano uma vez por dia e entre 10 e 50 seg. nos doentes com compromisso renal moderado tratados com 15 mg uma vez por dia. No valor mínimo (16 - 36 h após a ingestão do comprimido) os percentis 5/95 variaram de 12 a 26 seg. nos doentes tratados com 20 mg uma vez por dia e entre 12 a 26 seg. nos doentes com compromisso renal moderado tratados com 15 mg uma vez por dia.

Num estudo de farmacologia clínica sobre a farmacodinâmica de reversão do rivaroxabano em doentes adultos saudáveis (n=22), foram avaliados os efeitos de doses únicas (50 UI/Kg) de dois tipos diferentes de CCPs, um CCP de 3 fatores (Fatores II, IX e X) e um CCP de 4 fatores (Fatores II, VII, IX e X). O CCP de 3 fatores reduziu os valores médios de TP de Neoplastin de aproximadamente 1,0 segundo em 30 minutos em comparação com reduções de aproximadamente 3,5 segundos observadas com o CCP de 4 fatores. Por outro lado, o CCP de 3 fatores teve um melhor e mais rápido efeito global na reversão das alterações na formação da trombina endógena que o CCP de 4 fatores (ver secção 4.9).

O tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) e o HepTest são igualmente prolongados, de forma dose-dependente; contudo, não são recomendados para avaliar o efeito farmacodinâmico do rivaroxabano. Não há necessidade de monitorização dos parâmetros da coagulação durante o tratamento com rivaroxabano na prática clínica.

Contudo, se clinicamente indicado, podem determinar-se os níveis de rivaroxabano através de testes quantitativos calibrados de antifator Xa (ver secção 5.2).

População pediátrica

O TP (reagente neoplastina), o aPTT e o ensaio anti-Xa (com um teste quantitativo calibrado) apresentam uma correlação íntima com as concentrações plasmáticas nas crianças. A correlação entre o anti-Xa e as concentrações plasmáticas é linear com um declive próximo de 1. Poderão ocorrer discrepâncias individuais com valores anti-Xa superiores ou inferiores em comparação com as concentrações plasmáticas correspondentes. Não há necessidade de se efetuar uma monitorização de rotina dos parâmetros da coagulação durante o tratamento clínico com o rivaroxabano. Contudo, caso haja indicação clínica, as concentrações do rivaroxabano podem ser medidas através de testes anti-fator Xa quantitativos, calibrados, em mcg/l (ver quadro 13 na secção 5.2 quanto aos intervalos das concentrações plasmáticas do rivaroxabano observados em crianças). Tem de se ter em consideração o limite inferior de quantificação quando se utiliza o teste anti-Xa para quantificar as concentrações plasmáticas do rivaroxabano em crianças. Não foi estabelecido um limiar para a eficácia ou acontecimentos de segurança.

Eficácia e segurança clínicas

Prevenção do acidente vascular cerebral e do embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não-valvular

O programa clínico de rivaroxabano foi concebido para demonstrar a eficácia de rivaroxabano para a prevenção do acidente vascular cerebral e do embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não-valvular.

No estudo de referência com dupla ocultação ROCKET AF, 14.264 doentes foram atribuídos para rivaroxabano na dose de 20 mg uma vez por dia (15 mg uma vez por dia em doentes com taxa de depuração da creatinina de 30 - 49 ml/min) ou para varfarina numa dose titulada até atingir uma INR alvo de 2,5 (intervalo terapêutico de 2,0 a 3,0). A duração média de tratamento foi de 19 meses e a duração total do tratamento atingiu um máximo de 41 meses.

Foram tratados 34,9% dos doentes com ácido acetilsalicílico e 11,4% com antiarrítmicos de classe III incluindo a amiodarona.

No *endpoint* primário composto de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico que não do SNC, o rivaroxabano não foi inferior à varfarina. Na população por protocolo em tratamento, ocorreram acidentes vasculares cerebrais e embolismo sistémico em 188 doentes com rivaroxabano (1,71% por ano) e em 241 doentes com varfarina (2,16% por ano) (0,79 HR; IC 95%, 0,66 - 0,96; P<0,001 para não inferioridade). Em todos os doentes aleatorizados, analisados de acordo com a ITT, ocorreram acontecimentos primários em 269 com rivaroxabano (2,12% por ano) e 306 com varfarina (2,42% por ano) (0,88 HR; IC 95%, 0,74 - 1,03; P<0,001 para não inferioridade; P=0,117 para superioridade). Os resultados para os *endpoints* secundários tal como testados na ordem hierárquica da análise ITT são apresentados no Quadro 4.

Nos doentes do grupo da varfarina, os valores de INR estiveram dentro do intervalo terapêutico (2,0 a 3,0) uma média de 55% do tempo (mediana, 58%; intervalo interquartil, 43 a 71). O efeito do rivaroxabano não diferiu dentro do nível do centro do TTR (tempo no intervalo do INR alvo entre 2,0 - 3,0) nos quartis de tamanho igual (P=0,74 para interação). No maior quartil de acordo com o centro, a Razão de Risco (RR) com rivaroxabano versus varfarina foi de 0,74 (IC 95%, 0,49 - 1,12). As taxas de incidência para os objetivos principais de segurança (acontecimentos hemorrágicos principais e não principais clinicamente relevantes) foram semelhantes nos dois grupos de tratamento (ver Quadro 5).

Quadro 4: Resultados de eficácia do estudo de fase III ROCKET AF

População do estudo	Análise ITT da eficácia em doentes com fibrilhação auricular não-valvular		
Doses do tratamento	Rivaroxabano 20 mg uma vez por dia (15 mg uma vez por dia em doentes com compromisso renal moderado) Taxa de acontecimentos (100 dts-ano)	Varfarina titulada até um INR alvo de 2,5 (intervalo terapêutico de 2,0 a 3,0) Taxa de acontecimentos (100 dts-ano)	RR (IC 95%) valor-p, teste para a superioridade
Acidente vascular cerebral e embolismo sistémico que não SNC	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
Acidente vascular cerebral, embolismo sistémico que não do SNC e morte vascular	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Acidente vascular cerebral, embolismo sistémico que não do SNC, morte vascular e enfarte do miocárdio	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
Acidente vascular cerebral	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Embolismo sistémico que não do SNC	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Enfarte do miocárdio	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

Quadro 5: Resultados de segurança do estudo de fase III ROCKET AF

População do estudo	Doentes com fibrilhação auricular não-valvular^{a)}		
Doses do tratamento	Rivaroxabano 20 mg uma vez por dia (15 mg uma vez por dia em doentes com compromisso renal moderado) Taxa de acontecimentos (100 dts-ano)	Varfarina titulada até um INR alvo de 2,5 (intervalo terapêutico de 2,0 a 3,0) Taxa de acontecimentos (100 dts-ano)	RR (IC 95%) valor-p
Acontecimentos hemorrágicos principais e não principais clinicamente relevantes	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Acontecimentos hemorrágicos principais	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Morte causada por hemorragia*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Hemorragia de um 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
Diminuição da hemoglobina*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Transfusão de 2 ou mais unidades de concentrado de eritrócitos ou de sangue completo*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Acontecimentos hemorrágicos não principais clinicamente relevantes	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Mortalidade por todas as causas	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

- a) População de segurança, em tratamento
* Nominalmente significativa

Adicionalmente ao estudo de fase III ROCKET AF foi realizado um estudo de coorte pós-autorização prospectivo, não intervencional, de braço único, aberto (XANTUS) com adjudicação central do resultado incluindo eventos tromboembólicos e acontecimentos hemorrágicos principais. Foram incluídos 6.704 doentes com fibrilhação auricular não valvular para prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico fora do sistema nervoso central (SNC) na prática clínica. Os valores médios de CHADS₂ foi de 1,9 e valor de HAS-BLED D foi de 2,0 no XANTUS, em comparação com um valor médio de CHADS₂ e HAS-BLED de 3,5 e 2,8 no ROCKET AF, respectivamente. Ocorreram acontecimentos hemorrágicos principais em 2,1 por 100 doentes-ano. Foram notificadas hemorragias fatais em 0,2 por 100 doentes-ano e hemorragia intracraniana em 0,4 por 100 doentes-ano. Foram registados acidente vascular cerebral ou embolismo sistémico fora do SNC em 0,8 por 100 doentes-ano.

Estas observações na prática clínica são consistentes com o perfil de segurança estabelecido nesta indicação.

Num estudo pós-autorização, não intervencional em mais de 162.000 doentes oriundos de quatro países, o rivaroxabano foi prescrito para a prevenção do acidente vascular cerebral e embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não valvular. A taxa de acontecimento de acidente vascular cerebral isquémico foi de 0,70 (IC 95% 0,44 - 1,13) por 100 doentes-ano. As hemorragias resultando em hospitalização ocorreram em taxas de acontecimentos por 100 doentes-ano de 0,43 (IC 95% 0,31 - 0,59) para a hemorragia intracraniana, 1,04 (IC 95% 0,65 - 1,66) para a hemorragia gastrointestinal, 0,41 (IC 95% 0,31 - 0,53) para a hemorragia urogenital e 0,40 (IC 95% 0,25 - 0,65) para outras hemorragias.

Doentes submetidos a cardioversão

Foi realizado em 1504 doentes (sem tratamento prévio ou pré-tratados com anticoagulante oral) com fibrilhação auricular não-valvular programados para cardioversão, um estudo prospectivo, aleatorizado, aberto, multicêntrico, exploratório com avaliação oculta do *endpoint* (X-VERT) para comparar o rivaroxabano com AVK com dose ajustada (aleatorizado 2:1), para a prevenção de acontecimentos cardiovasculares. Foram aplicadas estratégias na cardioversão orientada por ETE (1 - 5 dias de pré-tratamento) ou cardioversão convencional (pelo menos três semanas de pré-tratamento). O resultado de eficácia primário (todos os acidentes vasculares cerebrais, acidente isquémico transitório, embolismo sistémico que não do SNC, enfarte do miocárdio (EM) e morte cardiovascular) ocorreu em 5 (0,5%) dos doentes no grupo do rivaroxabano (n = 978) e 5 (1,0%) doentes do grupo do AVK (n = 492; RR 0,50; IC 95%, 0,15%-1,73; população ITT modificada). O resultado de segurança principal (grande hemorragia) ocorreu em 6 (0,6%) e 4 (0,8%) dos doentes do grupo do rivaroxabano (n = 988) e AVK n = 499, respetivamente (RR 0,76%; IC 95%, 0,21-2,67; população de segurança). Este estudo exploratório mostrou segurança e eficácia comparáveis entre os grupos de tratamento de rivaroxabano e AVK num cenário de cardioversão.

Doentes com fibrilhação auricular não-valvular submetidos a ICP com colocação de *stent*

Um estudo aleatorizado, aberto e multicêntrico (PIONEER AF-PCI) foi conduzido em 2.124 doentes com fibrilhação auricular não-valvular submetidos a uma ICP com colocação de *stent* devido a doença primária aterosclerótica para comparar a segurança de dois regimes de rivaroxabano e um regime de AVK. Os doentes foram atribuídos aleatoriamente de forma 1:1:1 durante um total de 12 meses de tratamento. Doentes com antecedentes de acidente vascular cerebral ou AIT foram excluídos. O grupo 1 recebeu 15 mg de rivaroxabano uma vez por dia (10 mg uma vez por dia em doentes com a taxa de depuração da creatinina 30 - 49 ml/min) mais um inibidor P2Y₁₂. O grupo 2 recebeu 2,5 mg de rivaroxabano duas vezes por dia mais TAPD (terapêutica antiplaquetária dupla i.e. clopidogrel 75 mg [ou um inibidor P2Y₁₂ alternativo] mais uma dose baixa de ácido acetilsalicílico [AAS]) durante 1, 6 ou 12 meses seguido de 15 mg de rivaroxabano (ou 10 mg em indivíduos com a taxa de depuração da creatinina 30 - 49 ml/min) uma vez por dia mais uma dose baixa de AAS. O grupo 3 recebeu um AVK

com ajuste de dose mais TAPD durante 1, 6 ou 12 meses seguido de um AVK com ajuste de dose mais uma dose baixa de AAS.

O *endpoint* de segurança primário, acontecimentos hemorrágicos clinicamente relevantes, ocorreu em 109 (15,7%), 117 (16,6%) e 167 (24,0%) indivíduos do grupo 1, grupo 2 e grupo 3, respetivamente (RR 0,59; IC 95% 0,47-0,76; $p < 0,001$, e RR 0,63; IC 95% 0,50-0,80; $p < 0,001$, respetivamente). O *endpoint* secundário (composto pelos acontecimentos cardiovasculares morte CV, EM ou acidente vascular cerebral) ocorreu em 41 (5,9%), 36 (5,1%) e 36 (5,2%) indivíduos no grupo 1, grupo 2 e grupo 3, respetivamente. Cada um dos regimes de rivaroxabano revelou uma redução significativa nos acontecimentos hemorrágicos clinicamente relevantes em comparação com o regime de AVK em doentes com fibrilhação auricular não-valvular submetidos a ICP com colocação de *stent*.

O objetivo primário do PIONEER AF-PCI foi avaliar a segurança. Dados sobre eficácia (incluindo acontecimentos tromboembólicos) nesta população são limitados.

Tratamento da TVP, EP e prevenção da TVP recorrente e EP

O programa clínico de rivaroxabano foi concebido para demonstrar a eficácia de rivaroxabano no início e continuação do tratamento da TVP aguda, EP e da prevenção da recorrência.

Foram estudados mais de 12.800 doentes em quatro estudos clínicos controlados aleatorizados de fase III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension e Einstein Choice) e adicionalmente, foi realizada uma análise agrupada pré-definida dos estudos Einstein DVT e Einstein PE. A duração de tratamento total combinada de todos os estudos atingiu um máximo de 21 meses.

No estudo Einstein DVT, 3.449 doentes com TVP foram estudados no tratamento da TVP e da prevenção da TVP recorrente e EP (doentes que se apresentaram com EP sintomático foram excluídos deste estudo). A duração do tratamento foi de 3, 6 ou 12 meses dependendo do critério clínico do investigador.

No tratamento inicial de 3 semanas da TVP aguda foram administrados 15 mg de rivaroxabano duas vezes por dia. Esta dose foi seguida de 20 mg de rivaroxabano uma vez por dia.

No Einstein PE, 4.832 doentes com EP agudo foram estudados no tratamento do EP e na prevenção da TVP recorrente e EP. A duração do tratamento foi de 3, 6 ou 12 meses dependendo do critério clínico do investigador.

No tratamento inicial do EP agudo foram administrados 15 mg de rivaroxabano duas vezes por dia durante três semanas. Esta dose foi seguida de 20 mg de rivaroxabano uma vez por dia.

Em ambos os estudos, Einstein DVT e Einstein PE, o regime de tratamento comparador foi constituído por enoxaparina administrada durante pelo menos 5 dias em associação com um tratamento com um antagonista da vitamina K até que TP/INR estivesse no intervalo terapêutico ($\geq 2,0$). O tratamento continuou com a dose do antagonista da vitamina K ajustada para manter os valores de TP/INR no intervalo terapêutico de 2,0 a 3,0.

No estudo Einstein Extension, 1.197 doentes com TVP ou EP foram estudados na prevenção da TVP recorrente e EP. A duração do tratamento foi de 6 ou 12 meses adicionais nos doentes que completaram 6 a 12 meses de tratamento para o tromboembolismo venoso dependendo do critério clínico do investigador. O rivaroxabano na dose de 20 mg uma vez por dia foi comparado com um placebo.

Os estudos Einstein DVT, PE e Extension utilizaram os mesmos objetivos primários e secundários de avaliação da eficácia pré-definidos. O objetivo primário da eficácia consistiu no TEV sintomático recorrente, definido como composto da TVP recorrente ou do EP fatal ou não-fatal. O objetivo secundário da eficácia foi definido como composto da TVP recorrente, EP não-fatal e mortalidade por todas as causas.

No estudo Einstein Choice, foram estudados 3.396 doentes com TVP e/ou EP sintomático, confirmado, que completaram 6-12 meses de tratamento anticoagulante para a prevenção do EP fatal ou EP ou TVP não fatal, sintomático, recorrente. Os doentes com indicação para anticoagulação com dose terapêutica continuada foram excluídos do estudo. A duração do tratamento foi de até 12 meses conforme a data individual de aleatorização (mediana: 351 dias). Comparou-se o rivaroxabano na dose

de 20 mg uma vez por dia e o rivaroxabano na dose de 10 mg uma vez por dia com 100 mg de ácido acetilsalicílico uma vez por dia.

O objetivo primário da eficácia foi o TEV recorrente, sintomático, definido como composto da TVP recorrente, EP fatal ou não fatal.

No estudo Einstein DVT (ver Quadro 6), o rivaroxabano demonstrou ser não inferior à enoxaparina/AVK em relação ao objetivo primário da eficácia ($p < 0,0001$ (teste de não-inferioridade); RR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (teste de superioridade)). O benefício clínico efetivo pré-especificado (objetivo primário da eficácia mais acontecimentos hemorrágicos principais) foi notificado com uma RR de 0,67 ((IC 95%: 0,47 - 0,95), valor p nominal com $p=0,027$) a favor do rivaroxabano. Os valores de INR foram no intervalo terapêutico uma média de 60,3% do tempo para uma duração média de tratamento de 189 dias, e 55,4%, 60,1% e 62,8% do tempo nos grupos de duração de tratamento previsto de 3, 6 e 12 meses, respetivamente. No grupo enoxaparina/AVK, não existe uma relação clara entre o nível do centro TTR médio (tempo no Intervalo do INR Alvo de 2,0 a 3,0) em tercís de igual tamanho e a incidência de TEV recorrente ($P=0,932$ para interação). No maior tercil de acordo com o centro, a RR com rivaroxabano versus varfarina foi de 0,69 (IC 95%: 0,35 - 1,35).

As taxas de incidência do objetivo primário de segurança (acontecimentos hemorrágicos principais e não principais clinicamente relevantes) assim como do objetivo secundário de segurança (acontecimentos hemorrágicos principais) foram semelhantes nos dois grupos de tratamento.

Quadro 6: Resultados de eficácia e segurança do estudo de fase III Einstein DVT

População do estudo	3.449 doentes com trombose venosa profunda sintomática aguda	
Doses e duração do tratamento	Rivaroxabano^{a)} 3, 6 ou 12 meses N=1.731	Enoxaparina/AVK^{b)} 3, 6 ou 12 meses N=1.718
TEV sintomático recorrente*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP sintomático recorrente	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP sintomática recorrente	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP e TVP sintomáticos	1 (0,1%)	0
EP fatal/morte na qual não se pode excluir EP	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Hemorragia principal ou não principal clinicamente relevante	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Acontecimentos hemorrágicos principais	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxabano 15 mg duas vezes por dia durante 3 semanas seguido de 20 mg uma vez por dia

b) Enoxaparina durante pelo menos 5 dias, sobreposta e seguida de AVK

* $p < 0,0001$ (não inferioridade para uma RR pré-especificada de 2,0); RR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (superioridade)

No estudo Einstein PE (ver Quadro 7) o rivaroxabano demonstrou ser não inferior à enoxaparina/AVK em relação ao objetivo primário da eficácia ($p=0,0026$ (teste de não-inferioridade); razão do risco (RR): 1,123 (0,749 - 1,684)). O benefício clínico efetivo pré-especificado (objetivo primário da eficácia mais acontecimentos hemorrágicos principais) foi notificado com uma RR de 0,849 ((IC 95%: 0,633 - 1,139), valor-p nominal com $p=0,275$). Os valores de INR foram no intervalo terapêutico uma média de 63% do tempo para uma duração média de tratamento de 215 dias, e 57%, 62% e 65% do tempo nos grupos de duração de tratamento previsto de 3, 6 e 12 meses, respetivamente. No grupo enoxaparina/AVK, não existe uma relação clara entre o nível do centro TTR médio (Tempo no Intervalo do INR Alvo de 2,0 a 3,0) em tercís de igual tamanho e a incidência de

TEV recorrente ($p=0,082$ para interação). No maior tercil de acordo com o centro, a RR com rivaroxabano versus varfarina foi de 0,642 (IC 95%: 0,277 - 1,484).

As taxas de incidência do objetivo primário de segurança (acontecimentos hemorrágicos principais e não principais clinicamente relevantes) foram ligeiramente inferiores no grupo de tratamento do rivaroxabano (10,3% (249/2412)) do que no grupo de tratamento enoxaparina/AVK (11,4% (274/2405)). A incidência do objetivo secundário de segurança (acontecimentos hemorrágicos principais) foi inferior no grupo do rivaroxabano (1,1% (26/2412)) do que no grupo de tratamento enoxaparina/AVK (2,2% (52/2405)) com uma RR de 0,493 (IC 95%: 0,308 - 0,789).

Quadro 7: Resultados de eficácia e segurança do estudo de fase III Einstein PE

População do estudo	4.832 doentes com EP sintomático agudo	
Doses e duração do tratamento	Rivaroxabano^{a)} 3, 6 ou 12 meses N=2.419	Enoxaparina/AVK^{b)} 3, 6 ou 12 meses N=2.413
TEV sintomático recorrente*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP sintomático recorrente	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP sintomática recorrente	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP e TVP sintomáticos	0	2 (<0,1%)
EP fatal/morte na qual não se pode excluir EP	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Hemorragia principal ou não principal clinicamente relevante	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Acontecimentos hemorrágicos principais	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroxabano 15 mg duas vezes por dia durante 3 semanas seguido de 20 mg uma vez por dia

b) Enoxaparina durante pelo menos 5 dias, sobreposta com e seguida de AVK

* $p < 0,0026$ (não inferioridade para uma RR pré-especificada de 2,0); RR: 1,123 (0,749 - 1,624)

Foi realizada uma análise agrupada pré-especificada do resultado dos estudos Einstein DVT e PE (ver Quadro 8).

Quadro 8: Resultados de eficácia e segurança da análise agrupada do estudos de fase III Einstein DVT e Einstein PE

População do estudo	8.281 doentes com TVP sintomática aguda ou EP	
Doses e duração do tratamento	Rivaroxabano ^{a)} 3, 6 ou 12 meses N=4.150	Enoxaparina/AVK^{b)} 3, 6 ou 12 meses N=4.131
TEV sintomático recorrente*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP sintomático recorrente	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP sintomática recorrente	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP e TVP sintomáticos	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
EP fatal/morte na qual não se pode excluir EP	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Hemorragia principal ou não principal clinicamente relevante	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Acontecimentos hemorrágicos principais	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Rivaroxabano 15 mg duas vezes por dia durante 3 semanas seguido de 20 mg uma vez por dia

b) Enoxaparina durante pelo menos 5 dias, sobreposta com e seguida de AVK

* $p < 0,0001$ (não inferioridade para uma RR pré-especificada de 1,75); RR: 0,886 (0,661 - 1,186)

O benefício clínico efetivo pré-especificado (objetivo primário da eficácia mais acontecimentos hemorrágicos principais) de uma análise agrupada foi notificado com uma RR de 0,771 ((IC 95%: 0,614 - 0,967), valor-p nominal com $p = 0,0244$).

No estudo Einstein Extension (ver Quadro 9) o rivaroxabano foi superior ao placebo no que respeita aos objetivos primários e secundários da eficácia. Em relação ao objetivo primário de segurança (acontecimentos hemorrágicos principais) verificou-se uma taxa de incidência numericamente mais elevada não significativa em doentes tratados com 20 mg de rivaroxabano uma vez por dia em comparação com o placebo. O objetivo secundário de segurança (acontecimentos hemorrágicos principais ou não principais clinicamente relevantes) apresentou taxas mais elevadas em doentes tratados com 20 mg de rivaroxabano uma vez por dia em comparação com o placebo.

Quadro 9: Resultados de eficácia e segurança do estudo de fase III Einstein Extension

População do estudo	1.197 doentes submetidos a tratamento continuado e prevenção do tromboembolismo venoso recorrente	
Doses e duração do tratamento	rivaroxabano^{a)} 6 ou 12 meses N=602	Placebo 6 ou 12 meses N=594
TEV sintomático recorrente*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP sintomático recorrente	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP sintomática recorrente	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP fatal/morte na qual não se pode excluir EP	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Acontecimentos hemorrágicos principais	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Hemorragia principal ou não principal clinicamente relevante	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxabano 20 mg uma vez por dia

* $p < 0,0001$ (superioridade); RR: 0,185 (0,087 - 0,393)

No estudo Einstein Choice (ver Quadro 10), as doses de 20 mg e 10 mg de rivaroxabano foram ambas superiores aos 100 mg de ácido acetilsalicílico para o objetivo primário da eficácia. O objetivo principal da segurança (acontecimentos hemorrágicos principais) foi semelhante para os doentes tratados com rivaroxabano nas doses de 20 mg e 10 mg uma vez por dia, em comparação com 100 mg de ácido acetilsalicílico.

Quadro 10: Resultados da eficácia e segurança do estudo de fase III Einstein Choice

População do estudo	3.396 doentes continuaram a fazer prevenção do tromboembolismo venoso recorrente		
Doses do tratamento	Rivaroxabano 20 mg uma vez por dia N=1.107	Rivaroxabano 10 mg uma vez por dia N=1.127	AAS 100 mg uma vez por dia N=1.131
Duração mediana do tratamento [intervalo interquartil]	349 [189-362] dias	353 [190-362] dias	350 [186-362] dias
TEV sintomático recorrente	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
EP sintomático recorrente	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP sintomática recorrente	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP fatal/morte na qual não se pode excluir EP	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
TEV sintomático recorrente, EM, AVC ou embolismo sistémico não do SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Acontecimentos hemorrágicos principais	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Hemorragia não principal clinicamente relevante	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
TEV sintomático recorrente ou hemorragia principal (benefício clínico efetivo)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

* $p < 0,001$ (superioridade) rivaroxabano 20 mg uma vez por dia vs AAS 100 mg uma vez por dia; RR=0,34 (0,20-0,59)

** $p < 0,001$ (superioridade) rivaroxabano 10 mg uma vez por dia vs AAS 100 mg uma vez por dia; RR=0,26 (0,14-0,47)

+ Rivaroxabano 20 mg uma vez por dia vs. AAS 100 mg uma vez por dia; RR=0,44 (0,27-0,71), $p=0,0009$ (nominal)

++ Rivaroxabano 10 mg uma vez por dia vs. AAS 100 mg uma vez por dia; RR=0,32 (0,18-0,55), $p < 0,0001$ (nominal)

Adicionalmente ao programa de fase III EINSTEIN, foi realizado um estudo de coorte prospectivo, não intervencional, aberto (XALIA) com adjudicação central do resultado incluindo TEV recorrente, acontecimentos hemorrágicos principais e morte. Foram incluídos 5,142 doentes com TVP aguda para investigar a segurança a longo prazo do rivaroxabano comparado com a terapêutica anticoagulante padrão na prática clínica. As taxas de acontecimentos hemorrágicos principais, TEV recorrente e mortalidade de todas as causas para o rivaroxabano foram de 0,7%, 1,4% e 0,5% respectivamente. Houve diferenças nas características basais dos doentes incluindo idade, cancro e compromisso renal. Uma análise pré-especificada e estratificada por *propensity score* foi utilizada para ajustar as diferenças basais quantificadas mas o confundimento residual pode, apesar disso, influenciar os resultados. As RR ajustadas comparando rivaroxabano e a terapêutica padrão para acontecimentos hemorrágicos principais, TEV recorrente e mortalidade de todas as causas foram de 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.

Estes resultados observados em doentes na prática clínica são consistentes com o perfil de segurança estabelecido para esta indicação.

Num estudo pós-autorização, não intervencional em mais de 40.000 doentes oriundos de quatro países, sem história de cancro, o rivaroxabano foi prescrito para o tratamento ou prevenção do TVP e EP. As taxas de acontecimentos por 100 doentes-ano, para os acontecimentos tromboembólicos/TEV sintomáticos/clinicamente aparentes, que levaram à hospitalização variaram de 0,64 (IC 95% 0,40 - 0,97) no Reino Unido a 2,30 (IC 95% 2,11 - 2,51) para a Alemanha. As hemorragias resultando em hospitalização ocorreram em taxas de acontecimentos por 100 doentes-ano de 0,31 (IC 95% 0,23 - 0,42) para a hemorragia intracraniana, 0,89 (IC 95% 0,67 - 1,17) para a hemorragia gastrointestinal, 0,44 (IC 95% 0,26 - 0,74) para a hemorragia urogenital e 0,41 (IC 95% 0,31 - 0,54) para outras hemorragias.

População pediátrica

Tratamento do TEV e prevenção da recorrência de TEV em doentes pediátricos

Foi estudado um total de 727 crianças com TEV agudo confirmado, das quais 528 receberam rivaroxabano, em seis estudos pediátricos, multicêntricos, abertos. A administração da dose ajustada em função do peso corporal em doentes desde o nascimento e até menos de 18 anos de idade resultou numa exposição ao rivaroxabano semelhante à observada em doentes adultos com TVP tratados com 20 mg de rivaroxabano uma vez por dia, conforme confirmado no estudo de fase III (ver secção 5.2). O estudo de fase III EINSTEIN Junior consistiu num estudo clínico multicêntrico, aleatorizado, aberto, controlado com substância ativa, em 500 doentes pediátricos (com idade entre o nascimento e < 18 anos) com TEV agudo confirmado.

Haviam 276 crianças com 12 a < 18 anos de idade, 101 crianças com 6 a < 12 anos de idade, 69 crianças com 2 a < 6 anos de idade e 54 crianças com < 2 anos de idade.

O índice de TEV foi classificado como TEV relacionado com o cateter venoso central (TEV-CVC; 90/335 doentes no grupo do rivaroxabano, 37/165 doentes no grupo comparador), trombose dos seios e veias cerebrais (TSVC; 74/335 doentes no grupo do rivaroxabano, 43/165 doentes no grupo do comparador), e todos os outros incluindo TVP e EP (não-TEV-CVC; 171/335 doentes do grupo do rivaroxabano, 85/165 doentes do grupo do comparador). A apresentação mais frequente do índice de trombose em crianças com 12 a < 18 anos de idade foi o não-TEV-CVC em 211 (76,4%); nas crianças com 6 a < 12 anos de idade e com 2 a < 6 anos de idade foi a TSVC em 48 (47,5%) e 35 (50,7%), respetivamente; e nas crianças com < 2 anos de idade foi o TEV-CVC em 37 (68,5%). Não existem crianças < 6 meses com TSVC no grupo do rivaroxabano. 22 dos doentes com TSVC tiveram uma infeção do SNC (13 doentes no grupo rivaroxabano e 9 doentes no grupo comparador).

O TEV foi provocado por fatores de risco persistentes, transitórios ou persistentes e transitórios em 438 (87,6%) crianças.

Os doentes receberam um tratamento inicial com doses terapêuticas de HNF, HBPM ou fondaparinux durante, pelo menos, 5 dias, e foram aleatorizados em 2:1 para receberem doses de rivaroxabano ajustadas em função do peso corporal ou o grupo comparador (heparinas, AVK) durante um período de tratamento do estudo principal de 3 meses (1 mês para crianças com < 2 anos de idade com TEV-CVC). No final do período de tratamento do estudo principal, o teste de diagnóstico por imagiologia, que foi obtido no início do estudo, era repetido se clinicamente necessário. O tratamento do estudo podia ser cessado nesta altura ou continuado até 12 meses (para crianças com < 2 anos de idade com TEV-CVC até 3 meses) no total, de acordo com o critério do investigador.

O objetivo primário da eficácia era o TEV sintomático recorrente. O objetivo primário da segurança era o compósito de hemorragia principal e hemorragia não-principal clinicamente relevante (HNMCR). Todos os resultados da eficácia e da segurança foram adjudicados centralmente por uma comissão independente em ocultação para a alocação do tratamento. Os resultados da eficácia e da segurança estão apresentados nos quadros 11 e 12 a seguir.

Ocorreram TEV recorrentes em 4 dos 335 doentes no grupo do Rivaroxabano Accord e em 5 dos 165 doentes no grupo comparador. O compósito de hemorragia principal e HNMCR foi comunicado em 10 dos 329 doentes (3%) tratados com Rivaroxabano Accord e em 3 dos 162 doentes (1,9%) tratados com o comparador. Foi reportado benefício clínico líquido (TEV sintomático recorrente mais acontecimentos de hemorragia principal) em 4 dos 335 doentes no grupo do Rivaroxabano Accord e em 7 dos 165 doentes no grupo comparador. A normalização da carga trombótica em imagiologia repetida ocorreu em 128 dos 335 doentes tratados com Rivaroxabano Accord e em 43 dos 165 doentes no grupo comparador. Estes achados foram geralmente semelhantes entre os grupos etários. Existiram 119 (36,2%) crianças com hemorragia emergente do tratamento no grupo do rivaroxabano e 45 (27,8%) crianças no grupo do comparador.

Quadro 11: Resultados da eficácia no final do período de tratamento principal

Acontecimento	Rivaroxabano N=335*	Comparador N=165*
TEV recorrente (objetivo primário da eficácia)	4 (1.2%, 95% IC 0.4% – 3.0%)	5 (3.0%, 95% IC 1.2% - 6.6%)
Compósito: TEV sintomático recorrente + deterioração assintomática na imagiologia repetida	5 (1.5%, 95% IC 0.6% – 3.4%)	6 (3.6%, 95% IC 1.6% – 7.6%)
Compósito: TEV sintomático recorrente + deterioração assintomática + ausência de alterações na imagiologia repetida	21 (6.3%, 95% IC 4.0% – 9.2%)	19 (11.5%, 95% IC 7.3% – 17.4%)
Normalização na imagiologia repetida	128 (38.2%, 95% IC 33.0% - 43.5%)	43 (26.1%, 95% IC 19.8% - 33.0%)
Compósito: TEV sintomático recorrente + hemorragia principal (benefício clínico líquido)	4 (1.2%, 95% IC 0.4% - 3.0%)	7 (4.2%, 95% IC 2.0% - 8.4%)
Embolia pulmonar fatal ou não fatal	1 (0.3%, 95% IC 0.0% – 1.6%)	1 (0.6%, 95% IC 0.0% – 3.1%)

*CAC = conjunto de análise completo, todas as crianças que foram aleatorizadas

Quadro 12: Resultados da segurança no final do período de tratamento principal

	Rivaroxabano N=329*	Comparador N=162*
Compósito: hemorragia principal + HNMCR (objetivo primário da segurança)	10 (3.0%, 95% IC 1.6% - 5.5%)	3 (1.9%, 95% IC 0.5% - 5.3%)
Hemorragia principal	0 (0.0%, 95% IC 0.0% - 1.1%)	2 (1.2%, 95% IC 0.2% - 4.3%)
Quaisquer hemorragias emergentes do tratamento	119 (36.2%)	45 (27.8%)

*CAS = conjunto de análise da segurança, todas as crianças que foram aleatorizadas e que receberam pelo menos 1 dose da medicação do estudo

O perfil de eficácia e segurança do rivaroxabano foi muito semelhante entre a população pediátrica com TEV e a população adulta com TVP/EP, contudo, a proporção de indivíduos com qualquer hemorragia foi superior na população pediátrica com TEV quando comparada à população adulta com TVP/EP.

Doentes de alto risco com síndrome antifosfolípica triplo positivos

Foi realizado um estudo multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação, promovido pelo investigador, com avaliação em ocultação do parâmetro de avaliação final para comparar o rivaroxabano com a varfarina em doentes com antecedentes de trombose, diagnosticados com síndrome antifosfolípica e com risco elevado de acontecimentos tromboembólicos (positivos para a presença dos 3 anticorpos antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti-beta2 glicoproteína-I). Após o recrutamento de 120 doentes o estudo foi prematuramente terminado devido a um excesso de acontecimentos entre os doentes no braço do rivaroxabano. O tempo de seguimento médio do estudo foi de 569 dias. Foram aleatorizados 59 doentes para o tratamento com 20 mg de rivaroxabano (15 mg para doentes com depuração da creatinina (CrCl) <50 ml/min) e 61 doentes para o tratamento com varfarina (INR 2,0-3,0). Ocorreram acontecimentos tromboembólicos (4 acidentes vasculares cerebrais isquémicos e 3 enfartes do miocárdio) em 12% dos doentes aleatorizados para o tratamento com rivaroxabano. Não foram notificados acontecimentos nos doentes aleatorizados para o tratamento com varfarina. Ocorreram hemorragias graves em 4 doentes (7%) do grupo do rivaroxabano e em 2 doentes (3%) do grupo da varfarina.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com o medicamento de referência contendo rivaroxabano em todos os subgrupos da população pediátrica na prevenção de acontecimentos tromboembólicos (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A informação seguinte baseia-se nos dados obtidos em adultos.

O rivaroxabano é rapidamente absorvido e atinge as concentrações máximas (C_{max}) 2 a 4 horas após a ingestão do comprimido.

A absorção oral de rivaroxabano é quase completa e a biodisponibilidade oral é elevada (80 - 100%) com o comprimido de 2,5 mg e 10 mg independentemente do estado de jejum/pós-prandial. A ingestão com alimentos não afeta a AUC ou a C_{max} da dose de 2,5 mg e 10 mg de rivaroxabano.

Devido a uma absorção menos extensa, foi determinada uma biodisponibilidade oral de 66% para o comprimido de 20 mg em jejum. Quando o rivaroxabano 20 mg comprimidos é tomado juntamente com alimentos observou-se um aumento da AUC de 39% em comparação com a ingestão do comprimido em jejum, indicando uma absorção quase completa e uma biodisponibilidade oral elevada. Os comprimidos de rivaroxabano de 15 mg e de 20 mg devem ser tomados com alimentos (ver secção 4.2).

A farmacocinética do rivaroxabano é aproximadamente linear até cerca de 15 mg uma vez ao dia no estado de jejum. Em condições pós-prandiais, Rivaroxabano Accord 10 mg, 15 mg e 20 mg comprimidos demonstrou uma proporcionalidade com a dose. Em doses superiores, o rivaroxabano revela uma absorção limitada pela dissolução com uma diminuição da biodisponibilidade e uma diminuição da taxa de absorção com o aumento da dose.

A variabilidade na farmacocinética do rivaroxabano é moderada com variabilidade interindividual (CV%) variando entre os 30% e os 40%.

A absorção de rivaroxabano depende do local da sua libertação no trato gastrointestinal. Foi notificada uma diminuição de 29% e 56% na AUC e na C_{max} comparativamente com o comprimido quando o rivaroxabano granulado é libertado no intestino delgado proximal. A exposição é ainda mais reduzida quando rivaroxabano é libertado no intestino delgado distal, ou no cólon ascendente. Por isso, a administração de rivaroxabano distal ao estômago deve ser evitada uma vez que pode resultar na absorção reduzida e na relacionada exposição ao rivaroxabano.

A biodisponibilidade (AUC e C_{max}) foi comparável para 20 mg de rivaroxabano administrado por via oral na forma de comprimido esmagado misturado com puré de maçã ou suspenso em água e administrado por meio de sonda gástrica seguido por uma refeição líquida, comparativamente com o

comprimido inteiro. Dado o perfil farmacocinético previsível e proporcional à dose de rivaroxabano, os resultados de biodisponibilidade deste estudo são provavelmente aplicáveis a doses mais baixas de rivaroxabano.

População pediátrica

Administrou-se rivaroxabano em comprimido ou em suspensão oral a crianças durante ou pouco tempo após a amamentação ou ingestão de alimentos e com uma toma normal de líquidos para assegurar uma administração fiável da dose em crianças. Tal como nos adultos, o rivaroxabano é prontamente absorvido após a administração oral na formulação de comprimido ou granulado para suspensão oral em crianças. Não se observou qualquer diferença na taxa de absorção nem na extensão de absorção entre a formulação de comprimido e de granulado para suspensão oral. Não estão disponíveis dados de farmacocinética após a administração intravenosa em crianças e, como tal, desconhece-se a biodisponibilidade absoluta do rivaroxabano nas crianças. Verificou-se uma diminuição na biodisponibilidade relativa com doses crescentes (em mg/kg de peso corporal), o que sugere haver limitações da absorção com doses mais elevadas, mesmo quando tomadas com alimentos.

Rivaroxabano 20 mg comprimidos deve ser tomado durante a amamentação ou com alimentos (ver secção 4.2).

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas nos adultos é elevada, de aproximadamente 92% a 95%, sendo a albumina sérica o principal componente de ligação. O volume de distribuição é moderado sendo o V_d de aproximadamente 50 litros.

População pediátrica

Não existem dados sobre a ligação do rivaroxabano às proteínas plasmáticas específicos para as crianças. Não estão disponíveis dados de farmacocinética após a administração intravenosa de rivaroxabano em crianças. O V_{ss} estimado através de modelos de farmacocinética populacional em crianças (intervalo etário de 0 a < 18 anos de idade) após a administração oral de rivaroxabano depende do peso corporal e pode ser descrito com uma função alométrica com uma média de 113 l para um indivíduo com um peso corporal de 82,8 kg.

Biotransformação e Eliminação

Da dose de rivaroxabano administrada em adultos, aproximadamente 2/3 sofre degradação metabólica, da qual metade é eliminada por via renal e a outra metade eliminada por via fecal. O 1/3 final da dose administrada sofre excreção renal direta como substância ativa inalterada na urina, principalmente por secreção renal ativa.

O rivaroxabano é metabolizado através do CYP3A4, CYP2J2 e por mecanismos independentes do CYP. Os principais locais de biotransformação são a degradação oxidativa da porção da morfolinona e hidrólise das ligações de amida. Com base em investigações *in vitro*, o rivaroxabano é um substrato das proteínas transportadoras gp-P (glicoproteína P) e Bcrp (proteína de resistência do cancro da mama).

O rivaroxabano inalterado é o composto mais importante no plasma humano, sem que estejam presentes outros metabolitos circulantes ativos ou de relevo. Com uma taxa de depuração sistémica de aproximadamente 10 l/h, o rivaroxabano pode ser classificado como uma substância com baixa taxa de depuração. Após a administração intravenosa de uma dose de 1 mg a semivida de eliminação é de cerca de 4,5 horas. Após a administração oral, a eliminação torna-se limitada pela taxa de absorção. A eliminação de rivaroxabano do plasma ocorre com semividas terminais de 5 a 9 horas em indivíduos jovens, e com semividas terminais de 11 a 13 horas nos idosos.

População pediátrica

Não estão disponíveis dados específicos sobre o metabolismo em crianças. Não estão disponíveis dados de farmacocinética após a administração intravenosa de rivaroxabano em crianças. A depuração estimada através de modelos de farmacocinética populacional em crianças (intervalo etário de 0 a < 18 anos de idade) após a administração oral de rivaroxabano depende do peso corporal e pode ser descrita

com uma função alométrica, com uma média de 8 l/h para um indivíduo com um peso corporal de 82,8 kg. Os valores da média geométrica para as semividas de eliminação ($t_{1/2}$) estimadas através de modelos de farmacocinética da população diminuem com a idade decrescente e variaram entre 4,2 h em adolescentes e, aproximadamente, 3 h em crianças com 2-12 anos de idade até 1,9 e 1,6 h em crianças com 0,5- < 2 anos de idade e com menos de 0,5 anos, respetivamente.

Populações especiais

Sexo

Não se verificaram diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética e farmacodinâmica em adultos, entre doentes do sexo masculino e feminino. Uma análise exploratória não revelou quaisquer diferenças relevantes na exposição ao rivaroxabano entre crianças do sexo masculino e feminino.

População idosa

Os doentes idosos apresentaram concentrações plasmáticas mais elevadas do que doentes mais jovens, com valores médios de AUC de aproximadamente 1,5 vezes superiores, devido principalmente a uma redução (aparente) na taxa de depuração total e renal. Não são necessários ajustes posológicos.

Diferentes categorias de peso

Os extremos no peso corporal (< 50 kg ou > 120 kg) tiveram apenas uma pequena influência sobre as concentrações plasmáticas do rivaroxabano (menos de 25%) em adultos. Não são necessários ajustes posológicos.

Nas crianças, a dose de rivaroxabano baseia-se no peso corporal. Uma análise exploratória não revelou haver um impacto relevante do peso inferior ao normal ou da obesidade na exposição ao rivaroxabano em crianças.

Diferenças interétnicas

Não foram observadas diferenças interétnicas clinicamente relevantes em adultos, em relação à farmacocinética e farmacodinâmica do rivaroxabano, entre os doentes Caucasianos, Afro-Americanos, Hispânicos, Japoneses ou Chineses.

Uma análise exploratória não revelou haver diferenças interétnicas relevantes na exposição ao rivaroxabano entre crianças japonesas, chinesas ou asiáticas fora do Japão e China em comparação com a respetiva população pediátrica global.

Compromisso hepático

Os doentes adultos com cirrose e com compromisso hepático ligeiro (classificados como Child Pugh A) apresentaram, apenas, pequenas alterações na farmacocinética do rivaroxabano (aumento de 1,2 vezes da AUC do rivaroxabano, em média), quase comparável ao grupo controlo saudável correspondente. Em doentes com cirrose e com compromisso hepático moderado (classificados como Child Pugh B), a média da AUC do rivaroxabano foi significativamente aumentada em 2,3 vezes, em comparação com voluntários saudáveis. A AUC não ligada aumentou 2,6 vezes. Estes doentes tiveram também diminuição da eliminação renal do rivaroxabano, semelhante aos doentes com compromisso renal moderado. Não existem dados em doentes com compromisso hepático grave.

A inibição da atividade do fator Xa aumentou de um fator de 2,6 em doentes com compromisso hepático moderado em comparação com voluntários saudáveis; de forma semelhante, o prolongamento do TP aumentou de um fator de 2,1. Doentes com compromisso hepático moderado foram mais sensíveis ao rivaroxabano resultando numa relação farmacocinética/farmacodinâmica mais acentuada entre a concentração e o TP.

O rivaroxabano é contraindicado em doentes com doença hepática associada a coagulopatia e risco de hemorragia clinicamente relevante, incluindo doentes com cirrose com Child Pugh B e C (ver secção 4.3).

Não estão disponíveis dados clínicos em crianças com compromisso hepático.

Compromisso renal

Verificou-se um aumento da exposição a rivaroxabano em adultos, correlacionado com a diminuição da função renal, avaliada através das determinações da taxa de depuração da creatinina. Nos

indivíduos com compromisso renal ligeiro (taxa de depuração da creatinina de 50 - 80 ml/min), moderado (taxa de depuração da creatinina 30 - 49 ml/min) e grave (taxa de depuração da creatinina 15 - 29 ml/min), as concentrações plasmáticas (AUC) de rivaroxabano aumentaram 1,4, 1,5 e 1,6 vezes, respetivamente. Os aumentos correspondentes nos efeitos farmacodinâmicos foram mais acentuados. Em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave a inibição total da atividade do fator Xa aumentou por um fator de 1,5, 1,9 e 2,0, respetivamente, em comparação com voluntários saudáveis; o prolongamento do TP aumentou, de forma semelhante, por um fator de 1,3, 2,2 e 2,4 respetivamente. Não existem dados em doentes com uma taxa de depuração de creatinina < 15 ml/min.

Devido à elevada ligação às proteínas plasmáticas, não se espera que o rivaroxabano seja dialisável. A utilização não é recomendada em doentes com uma taxa de depuração de creatinina < 15 ml/min. O rivaroxabano deve ser utilizado com precaução em doentes com uma taxa de depuração de creatinina entre 15 - 29 ml/min (ver secção 4.4).

Não estão disponíveis dados clínicos em crianças com idade igual ou superior a 1 ano com compromisso renal moderado ou grave (taxa de filtração glomerular < 50 ml/min/1,73 m²).

Dados farmacocinéticos em doentes

Nos doentes tratados com 20 mg, de rivaroxabano, uma vez ao dia, para o tratamento da TVP aguda, a concentração média geométrica (intervalo de previsão de 90%), 2 - 4 h e cerca de 24 h após a dose (representando, aproximadamente, concentrações máximas e mínimas durante o intervalo de doses) foi de 215 (22 - 535) e 32 (6 - 239) mcg/l, respetivamente.

No quadro 13 estão resumidas as médias geométricas das concentrações (intervalo de 90%) em intervalos de tempo de colheita de amostras representando, aproximadamente, as concentrações máximas e mínimas durante o intervalo posológico em doentes pediátricos com TEV agudo, a receber rivaroxabano ajustado ao peso corporal, levando a uma exposição semelhante à observada em doentes adultos com TVP a receberem uma dose diária de 20 mg por dia.

Quadro 13: Resumo das estatísticas (média geométrica [intervalo de 90%]) das concentrações plasmáticas do rivaroxabano no estado estacionário (mcg/l) por regime posológico e idade

Intervalos de tempo								
o.d.	N	12 - < 18 anos	N	6 - < 12 anos				
2.5-4h após	171	241.5 (105-484)	24	229.7 (91.5-777)				
20-24h após	151	20.6 (5.69-66.5)	24	15.9 (3.42-45.5)				
b.i.d.	N	6 - < 12 anos	N	2 - < 6 anos	N	0.5 - < 2 anos		
2.5-4h após	36	145.4 (46.0-343)	38	171.8 (70.7-438)	2	n.c.		
10-16h após	33	26.0 (7.99-94.9)	37	22.2 (0.25-127)	3	10.7 (n.c.-n.c.)		
t.i.d.	N	2 - < 6 anos	N	Nascimento - < 2 anos	N	0.5 - < 2 anos	N	Nascimento - < 0.5 anos
0.5-3h após	5	164.7 (108-283)	25	111.2 (22.9-320)	13	114.3 (22.9-346)	12	108.0 (19.2-320)
7-8h após	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)

o.d. = um vez por dia, b.i.d. = duas vezes por dia, t.i.d. = três vezes por dia, n.c. = não calculado
Os valores abaixo do limite inferior de quantificação (LIQ) foram substituídos por 1/2 LIQ para o cálculo das estatísticas (LIQ = 0,5 mcg/l).

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A relação farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) entre a concentração plasmática de rivaroxabano e os diversos *endpoints* farmacodinâmicos (inibição do fator Xa, TP, aPTT, Heptest) têm sido avaliados após a administração de um amplo intervalo de doses (5 - 30 mg duas vezes ao dia). A relação entre a concentração de rivaroxabano e a atividade do fator Xa foi melhor descrita por um modelo E_{max} . Para TP, os dados são, geralmente, melhor descritos pelo modelo de interseção linear. Dependendo dos diferentes reagentes TP utilizados, o declive diferiu consideravelmente. Quando foi utilizado o TP da Neoplastin, o TP no estado basal foi de cerca de 13 seg. e o declive foi de 3 a 4 seg. (100 mcg/l). Os resultados das análises PK/PD na Fase II e III foram consistentes com os dados estabelecidos nos indivíduos saudáveis.

População pediátrica

A segurança e eficácia em crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade não foram estabelecidas na indicação prevenção do acidente vascular cerebral e do embolismo sistêmico em doentes com fibrilhação auricular não valvular.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única, fototoxicidade, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade juvenil.

Os efeitos observados em estudos de toxicidade de dose repetida foram devidos principalmente à atividade farmacodinâmica exagerada do rivaroxabano. Nos ratos, o aumento dos níveis plasmáticos de IgG e IgA foram observados em níveis de exposição clinicamente relevantes.

Não foi observado nenhum efeito sobre a fertilidade masculina ou feminina em ratos. Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva relacionada com o modo de ação farmacológico de rivaroxabano (ex.: complicações hemorrágicas). Em concentrações plasmáticas clinicamente relevantes foram observados toxicidade embrio-fetal (perda pós-implantação, ossificação retardada/desenvolvida, múltiplas manchas hepáticas de cor clara) e um aumento da incidência de malformações frequentes, bem como alterações placentárias. No estudo pré- e pós-natal em ratos, observou-se redução da viabilidade da descendência em doses que foram tóxicas para as mães.

O rivaroxabano foi testado em ratos juvenis com uma duração de tratamento até 3 meses, com início no dia 4 pós-natal demonstrando um aumento não relacionado com a dose na hemorragia peri-insular. Não se observaram evidências de toxicidade específica para órgãos alvo.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada
Croscarmelose sódica (E468)
Laurilsulfato de sódio (E487)
Hipromelose 2910 (viscosidade nominal 5,1 mPa.S) (E464)
Celulose microcristalina (E460)
Sílica coloidal anidra (E551)
Estearato de magnésio (E572)

Revestimento do comprimido

Macrogol 4000 (E1521)
Hipromelose 2910 (viscosidade nominal 5,1 mPa.S) (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Comprimidos triturados

Os comprimidos triturados de rivaroxabano são estáveis na água e no puré de maçã até 4 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de condições especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC transparente/alumínio em embalagens de 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 ou 100 comprimidos revestidos por película ou blisters perfurados para dose unitária em embalagens de 10 x 1 ou 100 x 1 comprimidos revestidos por película.

Frascos de PEAD com um fecho de polipropileno branco opaco, resistente à abertura por crianças, revestido com um selo de indução. Apresentação de 30 ou 90 comprimidos revestidos por película.

Frascos de PEAD com um fecho de rosca contínua de polipropileno branco opaco, resistente à abertura por crianças, revestido com um selo de indução. Apresentação de 500 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Trituração dos comprimidos

Os comprimidos de rivaroxabano podem ser esmagados e suspensos em 50 ml de água e administrados através de uma sonda nasogástrica ou uma sonda de alimentação gástrica após confirmação da colocação gástrica da sonda. Em seguida, a sonda deve ser irrigada com água. Uma vez que a absorção do rivaroxabano depende do local de libertação da substância ativa, deverá evitar-se a administração do rivaroxabano em posição distal em relação ao estômago, o que pode resultar numa absorção reduzida e, por conseguinte, numa exposição reduzida à substância ativa. Após a administração de um comprimido esmagado de 15 mg ou 20 mg de rivaroxabano, a dose deve ser imediatamente seguida de nutrição entérica.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta,

Barcelona, 08039

Espanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1488/040-053

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de novembro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivaroxabano Accord 15 mg comprimidos revestidos por película
Rivaroxabano Accord 20 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película de 15 mg contém 15 mg de rivaroxabano.
Cada comprimido revestido por película de 20 mg contém 20 mg de rivaroxabano.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película de 15 mg contém 20,92 mg de lactose (na forma de monohidrato), ver secção 4.4.

Cada comprimido revestido por película de 20 mg contém 27,90 mg de lactose (na forma de monohidrato), ver secção 4.4.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Rivaroxabano Accord 15 mgC: comprimidos revestidos por película, biconvexos, redondos, com aproximadamente 5,00 mm de diâmetro, de cor vermelha, com a gravação “IL” numa das faces e “2” na outra face.

Rivaroxabano Accord 20 mg: comprimidos revestidos por película, biconvexos, redondos com aproximadamente 6,00 mm de diâmetro, de cor vermelho escuro, com a gravação “IL3” numa das faces e lisos na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e embolismo pulmonar (EP) e prevenção da TVP recorrente e EP em adultos (Ver secção 4.4 para doentes com EP hemodinamicamente instáveis).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Tratamento da TVP, tratamento do EP e prevenção da TVP recorrente e EP

A dose recomendada para o tratamento inicial da TVP aguda ou EP é de 15 mg duas vezes por dia durante as primeiras três semanas, seguida de 20 mg uma vez por dia para continuação do tratamento e prevenção da TVP recorrente e EP.

Deve considerar-se uma terapêutica de curta duração (pelo menos 3 meses) em doentes com TVP ou EP provocados por fatores de riscos principais, transitórios (ex.: grande cirurgia ou trauma recentes). Deve considerar-se uma maior duração da terapêutica em doentes com TVP ou EP provocados, não relacionados com fatores de risco principais, transitórios, TVP ou EP não provocados ou antecedentes de TVP ou EP recorrente.

Quando há indicação para a extensão da prevenção da TVP e EP recorrentes (depois de se completar, pelo menos, 6 meses de terapêutica para a TVP ou EP), a dose recomendada é de 10 mg uma vez por

dia. Em doentes nos quais o risco de TVP ou EP recorrente é considerado elevado, tal como naqueles com comorbilidades complicadas, ou que desenvolveram TVP ou EP recorrente durante a extensão da prevenção com Rivaroxabano Accord 10 mg uma vez por dia, deve considerar-se uma dose de Rivaroxabano Accord 20 mg, uma vez por dia,

A duração da terapêutica e a seleção da dose devem ser individualizadas após cuidadosa avaliação do benefício do tratamento em relação ao risco de hemorragia (ver secção 4.4).

	Período de tempo	Esquema posológico	Dose diária total
Tratamento e prevenção da TVP e EP recorrentes	Dia 1-21	15 mg duas vezes por dia	30 mg
	Dia 22 e seguintes	20 mg uma vez por dia	20 mg
Prevenção da TVP e EP recorrentes	Depois de se ter completado, pelo menos, 6 meses de terapêutica para a TVP ou EP	10 mg uma vez por dia ou 20 mg uma vez por dia	10 mg ou 20 mg

A embalagem de tratamento inicial de Rivaroxabano Accord para 4 semanas destina-se a doentes que vão fazer a transição de 15 mg duas vezes ao dia para 20 mg uma vez por dia, do dia 22 em diante (ver secção 6.5).

Para doentes com compromisso renal moderado ou grave nos quais foi decidido continuar o tratamento com 15 mg uma vez ao dia do dia 22 para diante, encontram-se disponíveis outras embalagens contendo apenas comprimidos revestidos a 15 mg (ver instruções posológicas na secção “Populações especiais” abaixo).

No caso de esquecimento de uma dose durante a fase de tratamento de 15 mg duas vezes por dia (dia 1 - 21), o doente deve tomar imediatamente Rivaroxabano Accord para assegurar a toma de 30 mg de rivaroxabano por dia. Neste caso podem tomar-se dois comprimidos de 15 mg ao mesmo tempo. O doente deve continuar no dia seguinte a toma diária e regular de 15 mg duas vezes por dia, conforme recomendado.

No caso de esquecimento de uma dose durante a fase de tratamento de uma toma diária, o doente deve tomar imediatamente Rivaroxabano Accord e continuar no dia seguinte com a toma diária, conforme recomendado. Não deve ser tomada uma dose a dobrar no mesmo dia para compensar uma dose esquecida.

Passagem de Antagonistas da Vitamina K (AVK) para rivaroxabano

Em doentes tratados para TVP, EP e na prevenção da recorrência, o tratamento com AVK deve ser interrompido e a terapêutica com Rivaroxabano Accord deve ser iniciada assim que o International Normalised Ratio (INR) for $\leq 2,5$.

Durante a passagem de doentes de AVK para rivaroxabano, os valores do INR estarão falsamente elevados após a toma de rivaroxabano. O INR não é uma medida válida para determinar a atividade anticoagulante de rivaroxabano, portanto, não deve ser utilizado (ver secção 4.5).

Passagem de rivaroxabano para os Antagonistas da Vitamina K (AVK)

Existe um potencial de anticoagulação inadequado durante a transição de rivaroxabano para os AVK. Deve ser assegurada uma anticoagulação contínua adequada durante a transição para um anticoagulante alternativo. Deve salientar-se que rivaroxabano pode contribuir para um INR elevado. Em doentes que passam de rivaroxabano para um AVK, o AVK deve ser administrado simultaneamente até o INR ser $\geq 2,0$. Durante os dois primeiros dias do período de passagem, deve utilizar-se a dose inicial padrão do AVK, seguida de uma dose do AVK, com base nas determinações do INR. Enquanto os doentes estiverem a tomar simultaneamente o rivaroxabano e o AVK, o INR não deve ser determinado antes das 24 horas após a dose precedente de rivaroxabano e antes da dose

seguinte. Assim que Rivaroxabano Accord for interrompido, a determinação do INR pode ser efetuada com fiabilidade pelo menos 24 horas após a última dose (ver secções 4.5 e 5.2).

Passagem de anticoagulantes parentéricos para rivaroxabano

Em doentes atualmente a serem tratados com um anticoagulante parentérico, interromper o anticoagulante parentérico e iniciar o rivaroxabano 0 a 2 horas antes da hora prevista para a administração seguinte do medicamento parentérico (ex.: heparinas de baixo peso molecular) ou na altura da interrupção de um medicamento parentérico em administração contínua (ex.: heparina não fracionada intravenosa).

Passagem de rivaroxabano para anticoagulantes parentéricos

Administrar a primeira dose do anticoagulante parentérico na altura em que deve ser tomada a dose seguinte de rivaroxabano.

Populações especiais

Compromisso renal

Dados clínicos limitados em doentes com compromisso renal grave (taxa de depuração da creatinina 15 - 29 ml/min) indicam que as concentrações plasmáticas de rivaroxabano estão significativamente aumentadas. Assim, Rivaroxabano Accord deve ser utilizado com precaução nestes doentes. Não é recomendada a utilização em doentes com taxa de depuração da creatinina < 15 ml/min (ver secções 4.4 e 5.2).

Em doentes com compromisso renal moderado (taxa de depuração da creatinina de 30 - 49 ml/min) ou grave (taxa de depuração da creatinina de 15 - 29 ml/min) devem ser seguidas as seguintes recomendações posológicas:

- No tratamento da TVP, tratamento do EP e prevenção da TVP recorrente e EP, os doentes devem ser tratados com 15 mg duas vezes por dia durante as primeiras 3 semanas. Após isto, quando a dose recomendada é de 20 mg uma vez por dia, deve considerar-se uma redução da dose de 20 mg uma vez por dia para 15 mg uma vez por dia se o risco avaliado de hemorragia do doente se sobrepõe ao risco de TVP recorrente e EP. A recomendação para utilização de 15 mg tem por base modelos farmacocinéticos, não tendo sido estudada neste contexto clínico (ver secções 4.4, 5.1 e 5.2). Quando a dose recomendada é de 10 mg uma vez por dia, não é necessário ajuste posológico da dose recomendada.

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro (taxa de depuração da creatinina 50 - 80 ml/min) (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Rivaroxabano Accord está contraindicado em doentes com doença hepática associada a coagulopatia e risco de hemorragia clinicamente relevante, incluindo doentes com cirrose com Child Pugh B e C (ver secções 4.3 e 5.2).

População idosa

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2)

Peso corporal

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2)

Sexo

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2)

População pediátrica

A embalagem de tratamento inicial de Rivaroxabano Accord não deve ser utilizada em crianças dos 0 aos 18 anos de idade, uma vez que foi concebida especificamente para o tratamento de doentes adultos e não é apropriada para utilização em doentes pediátricos.

Modo de administração

Rivaroxabano Accord é para utilização por via oral.

Os comprimidos devem ser tomados com alimentos (ver secção 5.2).

Trituração dos comprimidos

Em doentes incapazes de engolir comprimidos inteiros, o comprimido Rivaroxabano Accord pode ser esmagado e misturado com água ou puré de maçã imediatamente antes da utilização e administrado por via oral. Após a administração de Rivaroxabano Accord 15 mg ou 20 mg comprimidos revestidos por película esmagados, a dose deve ser imediatamente seguida por alimentos.

O comprimido esmagado pode também ser administrado através de sondas gástricas (ver secções 5.2 e 6.6).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hemorragia ativa clinicamente significativa.

Lesões ou condições, se consideradas como apresentando um risco significativo de grande hemorragia. Estas podem incluir úlceras gastrointestinais atuais ou recentes, presença de neoplasias malignas com elevado risco de hemorragia, lesão recente no cérebro ou na espinal medula, cirurgia cerebral, espinal ou oftálmica recente, hemorragia intracraniana recente, suspeita ou conhecimento de varizes esofágicas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou grandes anomalias vasculares intraespinais ou intracerebrais.

O tratamento concomitante com quaisquer outros anticoagulantes, ex.: heparina não fracionada (HNF), heparinas de baixo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados da heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orais (varfarina, dabigatran etexilato, apixabano, etc.), exceto nas circunstâncias específicas de mudança de terapêutica anticoagulante (ver secção 4.2) ou quando são administradas doses de HNF necessárias para manter aberto um acesso venoso central ou um cateter arterial (ver secção 4.5).

Doença hepática associada a coagulopatia e risco de hemorragia clinicamente relevante, incluindo doentes com cirrose com Child Pugh B e C (ver secção 5.2).

Gravidez e amamentação (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Recomenda-se vigilância clínica, de acordo com as práticas de anticoagulação, durante todo o período de tratamento.

Risco hemorrágico

Tal como com outros anticoagulantes, os doentes que tomam Rivaroxabano Accord devem ser cuidadosamente observados quanto a sinais de hemorragia. Recomenda-se precaução ao ser utilizado em situações com risco aumentado de hemorragia. A administração de Rivaroxabano Accord deve ser interrompida se ocorrer hemorragia grave (ver secção 4.9).

Em estudos clínicos, foram observadas com maior frequência hemorragias das mucosas (ex.: epistaxe, gengival, gastrointestinal, genitourinária incluindo hemorragia vaginal anormal ou menstrual aumentada) e anemia durante o tratamento prolongado com rivaroxabano, comparativamente ao

tratamento com AVK. Assim, para além de uma vigilância clínica adequada, testes laboratoriais de hemoglobina/hematócrito podem ser uma mais-valia para detetar hemorragias ocultas e quantificar a relevância clínica de uma hemorragia óbvia, quando considerado necessário.

Vários subgrupos de doentes, como abaixo detalhado, apresentam um risco aumentado de hemorragia. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas de complicações hemorrágicas e anemia após o início do tratamento (ver secção 4.8).

Qualquer diminuição inexplicável da hemoglobina ou da pressão sanguínea deve conduzir a uma pesquisa de um local hemorrágico.

Embora o tratamento com rivaroxabano não necessite de monitorização de rotina da exposição, a medição dos níveis de rivaroxabano pelo teste quantitativo calibrado antifator Xa pode ser útil em situações excecionais em que o conhecimento da exposição ao rivaroxabano pode ajudar a fundamentar decisões clínicas, ex.: sobredosagem e cirurgia de emergência (ver secções 5.1 e 5.2).

Compromisso renal

Em doentes com compromisso renal grave (taxa de depuração da creatinina < 30 ml/min) os níveis plasmáticos de rivaroxabano podem aumentar significativamente (em média 1,6 vezes), o que pode originar um aumento do risco de hemorragia. Rivaroxabano Accord deve ser utilizado com precaução em doentes com uma taxa de depuração de creatinina de 15 - 29 ml/min. A utilização não é recomendada em doentes com taxa de depuração de creatinina < 15 ml/min (ver secções 4.2 e 5.2). Rivaroxabano Accord deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal tratados concomitantemente com outros medicamentos que aumentam as concentrações plasmáticas do rivaroxabano (ver secção 4.5).

Interação com outros medicamentos

A utilização de Rivaroxabano Accord não é recomendada em doentes a receber tratamento sistémico concomitante com antimicóticos azólicos (tais como cetoconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol) ou inibidores da protease do VIH (ex.: ritonavir). Estas substâncias ativas são potentes inibidores do CYP3A4 e da glicoproteína P (gp-P) e por este motivo podem aumentar as concentrações plasmáticas de rivaroxabano até um grau clinicamente relevante (em média 2,6 vezes) que pode originar um risco aumentado de hemorragia (ver secção 4.5).

Deve ter-se precaução se os doentes são concomitantemente tratados com medicamentos que afetem a hemostase tais como medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), ácido acetilsalicílico e inibidores da agregação plaquetária ou inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e inibidores da recaptção da serotonina e norepinefrina (IRSN). Deve ser considerado um tratamento profilático adequado para doentes com risco de doença ulcerosa gastrointestinal (ver secção 4.5).

Outros fatores de risco hemorrágico

Tal como outros agentes antitrombóticos, rivaroxabano, não é recomendado em doentes com risco aumentado de hemorragia, tais como:

- doenças hemorrágicas congénitas ou adquiridas
- hipertensão arterial grave não controlada
- outras doenças gastrointestinais sem ulceração ativa que podem potenciar o aparecimento de complicações hemorrágicas (ex.: doença inflamatória do intestino, esofagite, gastrite e doença de refluxo gastroesofágico)
- retinopatia vascular
- bronquiectasias ou antecedentes de hemorragia pulmonar

Doentes com cancro

Doentes com doença maligna podem, simultaneamente, apresentar maior risco de hemorragia e trombose. O benefício individual do tratamento antitrombótico deve ser ponderado em relação ao risco de hemorragia em doentes com cancro ativo dependendo da localização do tumor, terapêutica

antineoplásica e estadios da doença. Os tumores localizados no trato gastrointestinal ou genitourinário têm sido associados a um risco aumentado de hemorragia durante a terapêutica com rivaroxabano. A utilização de rivaroxabano está contraindicada em doentes com neoplasias malignas com elevado risco de hemorragia (ver secção 4.3).

Doentes com válvulas protésicas

O rivaroxabano não deve ser utilizado como trombotoprofilaxia em doentes submetidos recentemente a uma substituição percutânea da válvula aórtica (TAVR). A segurança e a eficácia de rivaroxabano não foram estudadas em doentes com válvulas cardíacas protésicas; consequentemente, não existem dados que confirmem que o rivaroxabano assegura a anticoagulação adequada nesta população de doentes. O tratamento com Rivaroxabano Accord não é recomendado nestes doentes.

Doentes com síndrome antifosfolipídica

Os anticoagulantes orais de ação direta (ACOaD) incluindo o rivaroxabano não são recomendados em doentes com antecedentes de trombose diagnosticados com síndrome antifosfolipídica. Em especial, no caso de doentes triplo-positivos (para a presença dos anticorpos anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti-beta2 glicoproteína I), o tratamento com ACOaD pode estar associado a um aumento das taxas de acontecimentos tromboticos recorrentes em comparação com a terapêutica com antagonistas da vitamina K.

Doentes com EP hemodinamicamente instáveis ou doentes que necessitam de trombólise ou embolectomia pulmonar

Rivaroxabano Accord não é recomendado como alternativa à heparina não fracionada em doentes com embolismo pulmonar que são hemodinamicamente instáveis ou que possam ser sujeitos a trombólise ou embolectomia pulmonar, uma vez que a segurança e a eficácia do Rivaroxaban Accord nestas situações clínicas não foram estabelecidas.

Punção ou anestesia espinal/epidural

Quando é empregue anestesia neuraxial (anestesia epidural/espinal) ou punção epidural/espinal, os doentes tratados com agentes antitromboticos para a prevenção de complicações tromboembólicas apresentam risco de desenvolverem um hematoma espinal ou epidural, o que pode resultar em paralisia prolongada ou permanente. O risco destes acontecimentos poderá ser aumentado pela utilização pós-operatória de cateteres epidurais internos ou pela utilização concomitante de medicamentos que afetam a hemostase. O risco pode também ser aumentado pela punção espinal ou epidural repetida ou traumática. Os doentes devem ser frequentemente monitorizados relativamente a sinais e sintomas de alteração neurológica (ex.: dormência ou fraqueza das pernas, disfunção da bexiga ou intestino). Se for observada alteração neurológica, são necessários o diagnóstico e o tratamento urgentes. Antes da intervenção neuraxial, o médico deve considerar o potencial benefício versus o risco em doentes tratados com anticoagulantes ou em doentes que irão ser tratados com anticoagulantes para a trombotoprofilaxia. Nestas situações, não existe experiência clínica com a utilização de 15 mg ou 20 mg de rivaroxabano.

Para reduzir o risco potencial de hemorragia associado com a utilização concomitante de rivaroxabano e anestesia neuraxial (epidural/espinal) ou punção epidural, considerar o perfil farmacocinético do rivaroxabano. A colocação ou remoção de um cateter epidural ou punção lombar é melhor realizada quando se estima que o efeito anticoagulante do rivaroxabano é baixo. Contudo, o momento exato para atingir um efeito anticoagulante suficientemente baixo em cada doente, não é conhecido.

Para a remoção do cateter epidural e tendo por base as características farmacocinéticas gerais devem ter decorrido pelo menos 2x a semivida, isto é, pelo menos 18 horas em doentes jovens e 26 horas em doentes idosos, após a última administração de rivaroxabano (ver secção 5.2). A seguir à remoção do cateter, devem decorrer pelo menos 6 horas antes de ser administrada a dose seguinte de rivaroxabano. Se ocorrer punção traumática, a administração do rivaroxabano deve ser adiada por 24 horas.

Recomendações posológicas antes e depois de procedimentos invasivos e intervenções cirúrgicas

No caso de ser necessário um procedimento invasivo ou uma intervenção cirúrgica, Rivaroxabano Accord 15 mg/20 mg deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes da intervenção, se possível, e de acordo com o critério clínico do médico.

Se o procedimento não puder ser adiado, o risco acrescido de hemorragia deve ser avaliado em relação à urgência da intervenção.

Rivaroxabano Accord deve ser reiniciado logo que possível após o procedimento invasivo ou a intervenção cirúrgica logo, desde que a situação clínica o permita e a hemostase adequada tenha sido estabelecida conforme determinado pelo médico assistente (ver secção 5.2).

População idosa

A idade avançada pode aumentar o risco de hemorragia (ver secção 5.2).

Reações dermatológicas

Foram notificadas reações cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica e síndrome de DRESS, durante a vigilância pós-comercialização, associadas à utilização de rivaroxabano (ver secção 4.8). Os doentes parecem estar em maior risco para estas reações no início da terapêutica: o início da reação ocorre na maioria dos casos nas primeiras semanas de tratamento. O rivaroxabano deve ser interrompido na primeira manifestação de uma erupção cutânea grave (ex.: disseminação intensa e/ou formação de bolhas) ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade em associação com lesões da mucosa.

Informação sobre excipientes

Rivaroxabano Accord contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Inibidores do CYP3A4 e da gp-P

A coadministração de rivaroxabano com cetoconazol (400 mg uma vez ao dia) ou ritonavir (600 mg duas vezes ao dia) originou um aumento de 2,6 vezes / 2,5 vezes da média da AUC do rivaroxabano e um aumento de 1,7 vezes / 1,6 vezes da média da C_{max} do rivaroxabano, com aumentos significativos nos efeitos farmacodinâmicos o que pode originar um risco aumentado de hemorragia. Deste modo, a utilização de rivaroxabano não é recomendada em doentes submetidos a tratamento sistémico concomitante com antimicóticos azólicos tais como cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol ou inibidores da protease do VIH. Estas substâncias ativas são potentes inibidores do CYP3A4 e da gp-P (ver secção 4.4).

Prevê-se que substâncias ativas que inibam fortemente apenas uma das vias de eliminação de rivaroxabano, quer o CYP3A4 quer a gp-P, aumentem em menor grau as concentrações plasmáticas de rivaroxabano. A claritromicina (500 mg duas vezes ao dia), por exemplo, considerada como um potente inibidor do CYP3A4 e um inibidor moderado da gp-P, originou um aumento de 1,5 vezes da média da AUC do rivaroxabano e um aumento de 1,4 vezes na C_{max} . Provavelmente, a interação com a claritromicina não é clinicamente relevante na maioria dos doentes, mas pode ser potencialmente significativa em doentes de alto risco (para doentes com compromisso renal: ver secção 4.4).

A eritromicina (500 mg três vezes ao dia), que inibe moderadamente o CYP3A4 e a gp-P, originou um aumento de 1,3 vezes da média da AUC e da C_{max} do rivaroxabano. Provavelmente, a interação com a eritromicina não é clinicamente relevante na maioria dos doentes, mas pode ser potencialmente significativa em doentes de alto risco.

A eritromicina (500 mg três vezes ao dia) originou um aumento de 1,8 vezes da média da AUC do rivaroxabano e de 1,6 vezes da C_{max} em indivíduos com compromisso renal ligeiro quando comparados com indivíduos com função renal normal. Em indivíduos com compromisso renal moderado, a eritromicina originou um aumento de 2,0 vezes da média da AUC do rivaroxabano e de 1,6 vezes na C_{max} quando comparados com indivíduos com função renal normal. O efeito da eritromicina é aditivo ao do compromisso renal (ver secção 4.4).

O fluconazol (400 mg uma vez por dia) considerado como um inibidor moderado da CYP3A4, originou um aumento de 1,4 vezes da AUC média do rivaroxabano e um aumento de 1,3 vezes da C_{max} média. Provavelmente, a interação com o fluconazol não é clinicamente relevante na maioria dos doentes, mas pode ser potencialmente significativa em doentes de alto risco (para doentes com compromisso renal: ver secção 4.4).

Face aos dados clínicos disponíveis com dronedarona serem limitados, a coadministração com rivaroxabano deve ser evitada.

Anticoagulantes

Após a administração combinada de enoxaparina (dose única de 40 mg) com rivaroxabano (dose única de 10 mg), foi observado um efeito aditivo sobre a atividade do antifator Xa, sem quaisquer efeitos adicionais sobre os testes de coagulação (TP, aPTT). A enoxaparina não afetou as propriedades farmacocinéticas do rivaroxabano.

Devido ao risco aumentado de hemorragia, deve ter-se precaução se os doentes são tratados concomitantemente com quaisquer outros anticoagulantes (ver secções 4.3 e 4.4).

AINEs/inibidores da agregação plaquetária

Não foi observado nenhum prolongamento, clinicamente relevante, do tempo de hemorragia, após a administração concomitante de rivaroxabano (15 mg) e de 500 mg de naproxeno. Contudo, poderão existir indivíduos com uma resposta farmacodinâmica mais pronunciada.

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

O clopidogrel (dose de carga de 300 mg, seguida da dose de manutenção de 75 mg) não mostrou nenhuma interação farmacocinética com o rivaroxabano (15 mg), contudo, foi observado um aumento relevante no tempo de hemorragia num subgrupo de doentes não correlacionado com a agregação plaquetária, nem com os níveis de P-selectina ou dos recetores GPIIb/IIIa.

Deve ter-se precaução nos doentes tratados concomitantemente com AINEs (incluindo ácido acetilsalicílico) e inibidores da agregação plaquetária, porque estes medicamentos aumentam, normalmente, o risco de hemorragia (ver secção 4.4).

ISRS/IRSN

Assim como com outros anticoagulantes, poderá existir a possibilidade dos doentes apresentarem um maior risco de hemorragia em caso de utilização concomitante com ISRS ou IRSN, devido ao seu efeito relatado sobre as plaquetas. Quando utilizados concomitantemente no programa clínico do rivaroxabano, observaram-se taxas numericamente superiores de hemorragias principais ou não principais, clinicamente relevantes, em todos os grupos de tratamento.

Varfarina

A passagem de doentes da varfarina, um antagonista da vitamina K (INR 2,0 a 3,0) para rivaroxabano (20 mg) ou de rivaroxabano (20 mg) para varfarina (INR 2,0 a 3,0) aumentou o tempo de protrombina/INR (Neoplastin) de forma mais do que aditiva (podem observar-se valores individuais do INR até 12), enquanto que os efeitos sobre o aPTT, a inibição da atividade do fator Xa e o potencial da trombina endógena foram aditivos.

Se se desejar testar os efeitos farmacodinâmicos do rivaroxabano durante o período de passagem, podem utilizar-se a atividade antifator Xa, PiCT e Heptest dado que estes testes não foram afetados

pela varfarina. No quarto dia após a última dose de varfarina, todos os testes (incluindo TP, aPTT, inibição da atividade do fator Xa e PTE) refletiram apenas o efeito do rivaroxabano.

Se se desejar testar os efeitos farmacodinâmicos da varfarina durante o período de passagem, pode utilizar-se a determinação do INR na C_{\min} do rivaroxabano (24 horas após a toma anterior de rivaroxabano) dado que este teste é minimamente afetado pelo rivaroxabano neste ponto.

Não se observaram interações farmacocinéticas entre a varfarina e o rivaroxabano.

Indutores do CYP3A4

A coadministração de rivaroxabano com rifampicina, um potente indutor do CYP3A4, originou uma diminuição aproximada de 50% da média da AUC do rivaroxabano, com diminuições paralelas nos seus efeitos farmacodinâmicos. O uso concomitante de rivaroxabano com outros indutores potentes do CYP3A4 (ex.: fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou hipericão (*Hypericum perforatum*)) pode originar também a redução das concentrações plasmáticas do rivaroxabano. Por este motivo, a administração concomitante de indutores potentes do CYP3A4 deve ser evitada a menos que o doente seja observado atentamente quanto a sinais e sintomas de trombose.

Outros tratamentos concomitantes

Não foram observadas interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas clinicamente relevantes quando o rivaroxabano foi coadministrado com midazolam (substrato do CYP3A4), digoxina (substrato da gp-P), atorvastatina (substrato do CYP3A4 e da gp-P) ou omeprazol (inibidor da bomba de prótons). O rivaroxabano não inibe nem induz nenhuma isoforma importante do CYP, como o CYP3A4.

Parâmetros laboratoriais

Os parâmetros de coagulação (ex.: TP, aPTT, HepTest) são afetados conforme esperado pelo modo de ação do rivaroxabano (ver secção 5.1).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A segurança e eficácia de rivaroxabano não foram estabelecidas em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Devido à potencial toxicidade reprodutiva, ao risco intrínseco de hemorragia e à evidência de que o rivaroxabano atravessa a placenta, o rivaroxabano é contra-indicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

As mulheres em idade fértil devem evitar engravidar durante o tratamento com rivaroxabano.

Amamentação

A segurança e eficácia de rivaroxabano não foram estabelecidas em mães que estão a amamentar. Os dados obtidos em animais indicam que rivaroxabano é excretado no leite. Deste modo, o rivaroxabano é contra-indicado durante a amamentação (ver secção 4.3). Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica.

Fertilidade

Não se realizaram estudos específicos com rivaroxabano para avaliar os efeitos sobre a fertilidade no ser humano. Não se observaram quaisquer efeitos num estudo de fertilidade masculina e feminina realizado em ratos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do rivaroxabano sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Foram notificadas reações adversas como síncope (frequência: pouco frequentes) e tonturas (frequência:

frequentes) (ver secção 4.8). Os doentes com estas reações adversas não devem conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança do rivaroxabano foi avaliada em treze estudos de referência de fase III (ver Quadro 1).

Globalmente, foram expostos ao rivaroxabano 69.608 doentes adultos em dezanove estudos de fase III e 488 doentes pediátricos em dois estudos pediátricos de fase II e dois estudos de fase III.

Quadro 1: Número de doentes estudados, dose diária total e duração máxima do tratamento em estudos de fase III

Indicação	Número de doentes*	Dose diária total	Duração máxima do tratamento
Prevenção do tromboembolismo venoso (TEV) em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho	6.097	10 mg	39 dias
Prevenção do TEV em doentes não cirúrgicos	3.997	10 mg	39 dias
Tratamento da trombose venosa profunda (TVP), embolismo pulmonar (EP) e prevenção da recorrência	6,790	Dias 1 - 21: 30 mg Dia 22 e seguintes: 20 mg Depois de pelo menos 6 meses: 10 mg ou 20 mg	21 meses
Tratamento do TEV e prevenção da recorrência de TEV em recém-nascidos de termo e em crianças com menos de 18 anos de idade após o início do tratamento anticoagulante padrão	329	Dose ajustada em função do peso corporal de modo a se atingir uma exposição semelhante à observada em adultos tratados para TVP com 20 mg de rivaroxabano uma vez por dia	12 meses

Indicação	Número de doentes*	Dose diária total	Duração máxima do tratamento
Prevenção do acidente vascular cerebral e do embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não-valvular	7.750	20 mg	41 meses
Prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes após uma síndrome coronária aguda (SCA)	10.225	5 mg ou 10 mg respetivamente, coadministrados com AAS ou AAS com clopidogrel ou ticlopidina	31 meses
Prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes com DAC/DAP	18.244	5 mg coadministrados com AAS ou 10 mg isoladamente	47 meses
	3.256**	5 mg coadministrados com AAS	42 meses

*Doentes expostos a pelo menos uma dose de rivaroxabano

** Do estudo VOYAGER PAD

As reações adversas notificadas com maior frequência em doentes aos quais foi administrado rivaroxabano foram hemorragias (Quadro 2) (ver também a secção 4.4 e “Descrição das reações adversas selecionadas” abaixo). As hemorragias notificadas com maior frequência foram epistaxe (4,5%) e hemorragia do trato gastrointestinal (3,8%).

Quadro 2: Taxas de acontecimentos hemorrágicos* e anemia em doentes expostos ao rivaroxabano nos estudos de fase III em doentes adultos e pediátricos concluídos

Indicação	Qualquer hemorragia	Anemia
Prevenção tromboembolismo venoso (TEV) em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho	6,8% dos doentes	5,9% dos doentes
Prevenção do tromboembolismo venoso em doentes com patologias médicas	12,6% dos doentes	2,1% dos doentes
Tratamento da TVP, EP e prevenção de recorrências	23% dos doentes	1,6% dos doentes
Tratamento do TEV e prevenção da recorrência de TEV em recém-nascidos de termo e em crianças com menos de 18 anos de idade após o início do tratamento anticoagulante padrão	39,5% dos doentes	4,6% dos doentes

Indicação	Qualquer hemorragia	Anemia
Prevenção de AVC e embolismo sistêmico em doentes com fibrilhação auricular não valvular	28 por 100 doentes-ano	2,5 por 100 doentes-ano
Prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes após um SCA	22 por 100 doentes-ano	1,4 por 100 doentes-ano
Prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes com DAC/DAP	6,7 por 100 doentes-ano	0,15 por 100 doentes-ano**
	8,38 por 100 doentes-ano [#]	0,74 por 100 doentes-ano*** [#]

* Para todos os estudos com rivaroxabano foram recolhidos, notificados e adjudicados todos os acontecimentos hemorrágicos.

** No estudo COMPASS, existe uma incidência baixa de anemia dado ter sido utilizada uma abordagem seletiva para recolha de acontecimentos adversos

*** Aplicou-se uma abordagem seletiva para recolha de acontecimentos adversos

Do estudo VOYAGER PAD

Lista tabelada de reações adversas

As frequências de reações adversas notificadas com o rivaroxabano em doentes adultos e pediátricos estão resumidas abaixo no Quadro 3 por classe de sistemas de órgãos (classificação MedDRA) e por frequência.

As frequências são definidas como:

muito frequentes ($\geq 1/10$)

frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

muito raros ($< 1/10.000$)

desconhecido (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Quadro 3: Todas as reações adversas notificadas em doentes adultos em estudos clínicos de fase III ou por utilização pós-comercialização* e em dois estudos de fase II e dois estudos de fase III em doentes pediátricos

Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático				
Anemia (incl. parâmetros laboratoriais respetivos)	Trombocitose (incl. aumento da contagem de plaquetas) ^A , Trombocitopenia			
Doenças do sistema imunitário				
	Reação alérgica, dermatite alérgica, Angiodema e edema alérgico		Reações anafiláticas, incluindo choque anafilático	
Doenças do sistema nervoso				
Tonturas, cefaleias	Hemorragia cerebral e intracraniana, síncope			
Afeções oculares				

Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)				
Cardiopatias				
	Taquicardia			
Vasculopatias				
Hipotensão, hematoma				
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				
Epistaxe, hemoptise			Pneumonia eosinofílica	
Doenças gastrointestinais				
Hemorragia gengival, hemorragia do trato gastrointestinal (incl. hemorragia retal), dores gastrointestinais e abdominais, dispepsia, náuseas, obstipação ^A , diarreia, vômitos ^A	Xerostomia			
Afeções hepatobiliares				
Aumento das transaminases	Compromisso hepático, Aumento da bilirrubina, aumento da fosfatase alcalina sérica ^A , aumento da GGT ^A	Icterícia, Bilirrubina conjugada aumentada (com ou sem aumento concomitante da ALT), Colestase, Hepatite (incl. lesão hepatocelular)		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
Prurido (incl. casos pouco frequentes de prurido generalizado), exantema cutâneo, equimose, hemorragia cutânea e subcutânea	Urticária		Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólise Epidérmica Tóxica, Síndrome de DRESS	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				
Dor nas extremidades ^A	Hemartrose	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundária a hemorragia

Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Doenças renais e urinárias				
Hemorragia do trato urogenital (incluindo hematuria e menorragia ^B), compromisso renal (incl. aumento da creatinina no sangue, aumento de ureia no sangue)				Insuficiência renal/insuficiência renal aguda secundária a hemorragia suficiente para causar hipoperfusão, Nefropatia relacionada com anticoagulante
Perturbações gerais e alterações no local de administração				
Febre ^A , edema periférico, diminuição da força e energia de um modo geral (incl. fadiga, astenia)	Sensação de mal-estar	Edema localizado ^A		
Exames complementares de diagnóstico				
	Aumento da HDL ^A , aumento da lipase ^A , aumento da amilase ^A			
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações				
Hemorragia pós-procedimento (incl. anemia pós-operatória e hemorragia da ferida), contusão, secreção da ferida ^A		Pseudoaneurisma vascular ^C		

A: observados na prevenção do TEV em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho

B: observados no tratamento da TVP, EP e prevenção da recorrência como muito frequentes em mulheres com < 55 anos

C: observados como pouco frequentes na prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes após um SCA (após intervenção coronária percutânea)

* Aplicou-se uma abordagem seletiva pré-especificada para a recolha de acontecimentos adversos em estudos de fase III selecionados. A incidência de reações adversas não aumentou e não foi identificada nenhuma reação adversa medicamentosa nova após a análise destes estudos.

Descrição das reações adversas selecionadas

Devido ao modo de ação farmacológico, a utilização de rivaroxabano pode estar associada a um risco acrescido de hemorragia, oculta ou evidente, de qualquer tecido ou órgão, que pode resultar em anemia pós-hemorrágica. Os sinais, sintomas e gravidade (incluindo desfecho fatal) irão variar de acordo com a localização e o grau ou a extensão da hemorragia e/ou anemia (ver secção 4.9 Controlo da hemorragia). Nos estudos clínicos, foram observadas com maior frequência hemorragias das mucosas (ex.: epistaxe, gengival, gastrointestinal, genitourinária incluindo hemorragia vaginal anormal ou menstrual aumentada) e anemia durante o tratamento prolongado com rivaroxabano, comparativamente ao tratamento com AVK. Assim, para além de uma vigilância clínica adequada, testes laboratoriais de hemoglobina/hematócrito podem ser uma mais-valia para detetar hemorragias ocultas e quantificar a relevância clínica de uma hemorragia óbvia, quando considerado necessário. O

risco de hemorragias pode estar aumentado em certos grupos de doentes, como por exemplo, os doentes com hipertensão arterial grave não controlada e/ou em tratamento concomitante, afetando a hemostase (ver secção 4.4 “Risco hemorrágico”). A hemorragia menstrual pode estar intensificada e/ou prolongada. As complicações hemorrágicas poderão apresentar-se como fraqueza, palidez, tonturas, cefaleias ou edema inexplicável, dispneia e choque inexplicável. Em alguns casos, observaram-se, como consequência da anemia, sintomas de isquémia cardíaca como dor no peito ou angina de peito.

Foram notificadas com o rivaroxabano complicações secundárias conhecidas à hemorragia grave, tais como síndrome compartimental e insuficiência renal devidas à hipoperfusão ou nefropatia relacionada com anticoagulante. Por este motivo, ao avaliar-se o estado de qualquer doente tratado com anticoagulantes, deverá ser considerada a possibilidade de hemorragia.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Foram notificados casos raros de sobredosagem com doses até 1960 mg. Em casos de sobredosagem, o doente deve ser cuidadosamente observado quanto a complicações hemorrágicas ou outras reações adversas (ver secção “Controlo da hemorragia”). Devido à absorção limitada, prevê-se um efeito máximo sem aumento adicional da exposição plasmática média em doses supraterapêuticas de 50 mg ou mais de rivaroxabano.

Está disponível um agente de reversão específico (andexanet alfa) que antagoniza o efeito farmacodinâmico do rivaroxabano (ver o Resumo das Características do Medicamento andexanet alfa).

Em caso de sobredosagem com rivaroxabano poderá ser considerada a utilização de carvão ativado para reduzir a absorção.

Controlo da hemorragia

Se ocorrer uma complicação hemorrágica num doente tratado com rivaroxabano, a administração seguinte de rivaroxabano deve ser adiada ou o tratamento interrompido, se se considerar adequado. O rivaroxabano tem uma semivida de aproximadamente 5 a 13 horas (ver secção 5.2). O tratamento deve ser individualizado de acordo com a gravidade e localização da hemorragia. Pode utilizar-se o tratamento sintomático apropriado, conforme necessário, como por exemplo, compressão mecânica (ex.: na epistaxe grave), hemostase cirúrgica com procedimentos de controlo de hemorragia, reposição hídrica e suporte hemodinâmico, produtos derivados do sangue (concentrado de eritrócitos ou plasma fresco congelado, dependendo se está associada uma anemia ou uma coagulopatia) ou plaquetas. Se a hemorragia não puder ser controlada com as medidas anteriores, deve considerar-se a administração de um agente de reversão do inibidor do fator Xa específico (andexanet alfa), que antagoniza o efeito farmacodinâmico do rivaroxabano ou de um agente procoagulante específico, como por exemplo, concentrado de complexo de protrombina (CCP), concentrado de complexo de protrombina ativado (CCPA) ou fator VIIa recombinante (FVIIa-r). Contudo, existe atualmente uma experiência clínica muito limitada com a utilização destes medicamentos em indivíduos tratados com rivaroxabano. A recomendação também é baseada nos dados não clínicos limitados. O ajuste da dose de fator VIIa recombinante deve ser considerado e titulado em função da melhoria da hemorragia. Dependendo da disponibilidade local, em caso de grandes hemorragias deve considerar-se a consulta de um especialista em coagulação (ver secção 5.1).

Não se espera que o sulfato de protamina e a vitamina K afetem a atividade anticoagulante do rivaroxabano. Existe uma experiência limitada com ácido tranexâmico e não existe experiência com ácido aminocapróico e aprotinina em indivíduos tratados com rivaroxabano. Não existe nem justificação científica sobre o benefício nem experiência com a utilização do hemostático sistémico

desmopressina em indivíduos tratados com rivaroxabano. Devido à elevada ligação às proteínas plasmáticas, não é esperado que o rivaroxabano seja dialisável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antitrombóticos, inibidores diretos do fator Xa, código ATC: B01AF01

Mecanismo de ação

O rivaroxabano é um inibidor direto do fator Xa, altamente seletivo, com biodisponibilidade oral. A inibição do fator Xa interrompe as vias intrínseca e extrínseca da cascata de coagulação sanguínea, inibindo a formação de trombina e o desenvolvimento de trombos. O rivaroxabano não inibe a trombina (fator II ativado) e não foram demonstrados efeitos sobre as plaquetas.

Efeitos farmacodinâmicos

No ser humano foi observada inibição dose-dependente da atividade do fator Xa. O tempo de protrombina (TP) é influenciado pelo rivaroxabano de uma forma dependente da dose, com uma estreita correlação com as concentrações plasmáticas (valor r igual a 0,98) quando se emprega Neoplastin para o ensaio. Outros reagentes originariam resultados diferentes. A leitura do TP deve ser feita em segundos, porque o INR está apenas calibrado e validado para os cumarínicos e não pode ser usado para nenhum outro anticoagulante.

Em doentes tratados com rivaroxabano para tratamento da TVP e EP e na prevenção da recorrência, os percentis 5/95 de TP (Neoplastin) 2 - 4 horas após a ingestão do comprimido (ou seja, no momento do efeito máximo) variaram entre 17 e 32 seg. com 15 mg de rivaroxabano duas vezes por dia e entre 15 e 30 seg. com 20 mg de rivaroxabano uma vez por dia. No valor mínimo (8 - 16h após a ingestão do comprimido) os percentis 5/95 variaram entre 14 a 24 seg. com 15 mg duas vezes por dia e entre 13 a 20 seg. com 20 mg uma vez por dia (18 - 30 h após a ingestão do comprimido).

Em doentes com fibrilhação auricular não-valvular tratados com rivaroxabano para prevenção do acidente vascular cerebral e embolismo sistêmico, os percentis 5/95 do TP (Neoplastin) 1 - 4 horas após a ingestão do comprimido (i.e. na altura do efeito máximo) variaram entre 14 e 40 seg. nos doentes tratados com 20 mg de rivaroxabano uma vez por dia e entre 10 e 50 seg. nos doentes com compromisso renal moderado tratados com 15 mg uma vez por dia. No valor mínimo (16 - 36 h após a ingestão do comprimido) os percentis 5/95 variaram de 12 a 26 seg. nos doentes tratados com 20 mg uma vez por dia e entre 12 a 26 seg. nos doentes com compromisso renal moderado tratados com 15 mg uma vez por dia.

Num estudo de farmacologia clínica sobre a farmacodinâmica de reversão do rivaroxabano em doentes adultos saudáveis (n=22), foram avaliados os efeitos de doses únicas (50 UI/Kg) de dois tipos diferentes de CCPs, um CCP de 3 fatores (Fatores II, IX e X) e um CCP de 4 fatores (Fatores II, VII, IX e X). O CCP de 3 fatores reduziu os valores médios de TP de Neoplastin de aproximadamente 1,0 segundo em 30 minutos em comparação com reduções de aproximadamente 3,5 segundos observadas com o CCP de 4 fatores. Por outro lado, o CCP de 3 fatores teve um melhor e mais rápido efeito global na reversão das alterações na formação da trombina endógena que o CCP de 4 fatores (ver secção 4.9).

O tempo de trombotoplastina parcial ativada (aPTT) e o HepTest são igualmente prolongados, de forma dose-dependente; contudo, não são recomendados para avaliar o efeito farmacodinâmico do rivaroxabano. Não há necessidade de monitorização dos parâmetros da coagulação durante o tratamento com rivaroxabano na prática clínica.

Contudo, se clinicamente indicado, podem determinar-se os níveis de rivaroxabano através de testes quantitativos calibrados de antifator Xa (ver secção 5.2).

Eficácia e segurança clínicas

Tratamento da TVP, EP e prevenção da TVP recorrente e EP

O programa clínico de rivaroxabano foi concebido para demonstrar a eficácia de rivaroxabano no início e continuação do tratamento da TVP aguda e EP e da prevenção da recorrência.

Foram estudados mais de 12.800 doentes em quatro estudos clínicos controlados aleatorizados de fase III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension e Einstein Choice) e adicionalmente, foi realizada uma análise agrupada pré-definida dos estudos Einstein DVT e Einstein PE. A duração de tratamento total combinada de todos os estudos atingiu um máximo de 21 meses.

No estudo Einstein DVT, 3.449 doentes com TVP foram estudados no tratamento da TVP e da prevenção da TVP recorrente e EP (doentes que se apresentaram com EP sintomático foram excluídos deste estudo). A duração do tratamento foi de 3, 6 ou 12 meses dependendo do critério clínico do investigador.

No tratamento inicial de 3 semanas da TVP aguda foram administrados 15 mg de rivaroxabano duas vezes por dia. Esta dose foi seguida de 20 mg de rivaroxabano uma vez por dia.

No Einstein PE, 4.832 doentes com EP agudo foram estudados no tratamento do EP e na prevenção da TVP recorrente e EP. A duração do tratamento foi de 3, 6 ou 12 meses dependendo do critério clínico do investigador.

No tratamento inicial do EP agudo foram administrados 15 mg de rivaroxabano duas vezes por dia durante três semanas. Esta dose foi seguida de 20 mg de rivaroxabano uma vez por dia.

Em ambos os estudos, Einstein DVT e Einstein PE, o regime de tratamento comparador foi constituído por enoxaparina administrada durante pelo menos 5 dias em associação com um tratamento com um antagonista da vitamina K até que TP/INR estivesse no intervalo terapêutico ($\geq 2,0$). O tratamento continuou com a dose do antagonista da vitamina K ajustada para manter os valores de TP/INR no intervalo terapêutico de 2,0 a 3,0.

No estudo Einstein Extension, 1.197 doentes com TVP ou EP foram estudados na prevenção da TVP recorrente e EP. A duração do tratamento foi de 6 ou 12 meses adicionais nos doentes que completaram 6 a 12 meses de tratamento para o tromboembolismo venoso dependendo do critério clínico do investigador. O rivaroxabano na dose de 20 mg uma vez por dia foi comparado com um placebo.

Os estudos Einstein DVT, PE e Extension utilizaram os mesmos objetivos primários e secundários de avaliação da eficácia pré-definidos. O objetivo primário da eficácia consistiu no TEV sintomático recorrente, definido como composto da TVP recorrente ou do EP fatal ou não-fatal. O objetivo secundário da eficácia foi definido como composto da TVP recorrente, EP não-fatal e mortalidade por todas as causas.

No estudo Einstein Choice, foram estudados 3.396 doentes com TVP e/ou EP sintomático, confirmado, que completaram 6-12 meses de tratamento anticoagulante para a prevenção do EP fatal ou EP ou TVP não fatal, sintomático, recorrente. Os doentes com indicação para anticoagulação com dose terapêutica continuada foram excluídos do estudo. A duração do tratamento foi de até 12 meses conforme a data individual de aleatorização (mediana: 351 dias). Comparou-se o rivaroxabano na dose de 20 mg uma vez por dia e o rivaroxabano na dose de 10 mg uma vez por dia com 100 mg de ácido acetilsalicílico uma vez por dia.

O objetivo primário da eficácia foi o TEV recorrente, sintomático, definido como composto da TVP recorrente, EP fatal ou não fatal.

No estudo Einstein DVT (ver Quadro 4), o rivaroxabano demonstrou ser não inferior à enoxaparina/AVK em relação ao objetivo primário da eficácia ($p < 0,0001$ (teste de não-inferioridade); Razão de Risco (RR): 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (teste de superioridade)). O benefício clínico efetivo pré-especificado (objetivo primário da eficácia mais acontecimentos hemorrágicos principais) foi notificado com uma RR de 0,67 (IC 95%: 0,47 - 0,95), valor-p nominal com $p=0,027$) a favor do rivaroxabano. Os valores de INR foram no intervalo terapêutico uma média de 60,3% do tempo para uma duração média de tratamento de 189 dias, e 55,4%, 60,1% e 62,8% do tempo nos grupos de duração de tratamento previsto de 3, 6 e 12 meses, respetivamente. No grupo enoxaparina/AVK, não

existe uma relação clara entre o nível do centro TTR médio (Tempo no Intervalo do INR Alvo de 2,0 a 3,0) em tercís de igual tamanho e a incidência de TEV recorrente ($P=0,932$ para interação). No maior tercil de acordo com o centro, a RR com rivaroxabano versus varfarina foi de 0,69 (IC 95%: 0,35 - 1,35).

As taxas de incidência do objetivo primário de segurança (acontecimentos hemorrágicos principais e não principais clinicamente relevantes) assim como do objetivo secundário de segurança (acontecimentos hemorrágicos principais) foram semelhantes nos dois grupos de tratamento.

Quadro 4: Resultados de eficácia e segurança do estudo de fase III Einstein DVT

População do estudo	3.449 doentes com trombose venosa profunda sintomática aguda	
Doses e duração do tratamento	Rivaroxabano ^{a)} 3, 6 ou 12 meses N=1.731	Enoxaparina/AVK ^{b)} 3, 6 ou 12 meses N=1.718
TEV sintomático recorrente*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP sintomático recorrente	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP sintomática recorrente	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP e TVP sintomáticos	1 (0,1%)	0
EP fatal/morte na qual não se pode excluir EP	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Hemorragia principal ou não principal clinicamente relevante	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Acontecimentos hemorrágicos principais	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxabano 15 mg duas vezes por dia durante 3 semanas seguido de 20 mg uma vez por dia

b) Enoxaparina durante pelo menos 5 dias, sobreposta com e seguida de AVK

* $p < 0,0001$ (não inferioridade para uma RR pré-especificada de 2,0); RR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (superioridade)

No estudo Einstein PE (ver Quadro 5) o rivaroxabano demonstrou ser não inferior à enoxaparina/AVK em relação ao objetivo primário da eficácia ($p=0,0026$ (teste de não-inferioridade); razão de risco (RR): 1,123 (0,749 - 1,684)). O benefício clínico efetivo pré-especificado (objetivo primário da eficácia mais acontecimentos hemorrágicos principais) foi notificado com uma RR de 0,849 (IC 95%: 0,633 - 1,139), valor-p nominal com $p=0,275$). Os valores de INR foram no intervalo terapêutico uma média de 63% do tempo para uma duração média de tratamento de 215 dias, e 57%, 62% e 65% do tempo nos grupos de duração de tratamento previsto de 3, 6 e 12 meses, respetivamente. No grupo enoxaparina/AVK, não existe uma relação clara entre o nível do centro TTR médio (Tempo no Intervalo do INR Alvo de 2,0 a 3,0) em tercís de igual tamanho e a incidência de TEV recorrente ($p=0,082$ para interação). No maior tercil de acordo com o centro, a RR com rivaroxabano versus varfarina foi de 0,642 (IC 95%: 0,277 - 1,484).

As taxas de incidência do objetivo primário de segurança (acontecimentos hemorrágicos principais e não principais clinicamente relevantes) foram ligeiramente inferiores no grupo de tratamento do rivaroxabano (10,3% (249/2412)) do que no grupo de tratamento enoxaparina/AVK (11,4% (274/2405)). A incidência do objetivo secundário de segurança (acontecimentos hemorrágicos principais) foi inferior no grupo do rivaroxabano (1,1% (26/2412)) do que no grupo de tratamento enoxaparina/AVK (2,2% (52/2405)) com uma RR de 0,493 (IC 95%: 0,308 - 0,789).

Quadro 5: Resultados de eficácia e segurança do estudo de fase III Einstein PE

População do estudo	4.832 doentes com EP sintomático agudo	
Doses e duração do tratamento	Rivaroxabano ^{a)} 3, 6 ou 12 meses N=2.419	Enoxaparina/AVK ^{b)} 3, 6 ou 12 meses N=2.413
TEV sintomático recorrente*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP sintomático recorrente	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP sintomática recorrente	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP e TVP sintomáticos	0	2 (<0,1%)
EP fatal/morte na qual não se pode excluir EP	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Hemorragia principal ou não principal clinicamente relevante	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Acontecimentos hemorrágicos principais	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroxabano 15 mg duas vezes por dia durante 3 semanas seguido de 20 mg uma vez por dia

b) Enoxaparina durante pelo menos 5 dias, sobreposta com e seguida de AVK

* p < 0,0026 (não inferioridade para uma RR pré-especificada de 2,0); RR: 1,123 (0,749 - 1,624)

Foi realizada uma análise agrupada pré-especificada do resultado dos estudos Einstein DVT e PE (ver Quadro 6).

Quadro 6: Resultados de eficácia e segurança da análise agrupada do estudos de fase III Einstein DVT e Einstein PE

População do estudo	8.281 doentes com TVP sintomática aguda ou EP	
Doses e duração do tratamento	Rivaroxabano ^{a)} 3, 6 ou 12 meses N=4.150	Enoxaparina/AVK ^{b)} 3, 6 ou 12 meses N=4.131
TEV sintomático recorrente*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP sintomático recorrente	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP sintomática recorrente	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP e TVP sintomáticos	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
EP fatal/morte na qual não se pode excluir EP	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Hemorragia principal ou não principal clinicamente relevante	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Acontecimentos hemorrágicos principais	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Rivaroxabano 15 mg duas vezes por dia durante 3 semanas seguido de 20 mg uma vez por dia

b) Enoxaparina durante pelo menos 5 dias, sobreposta com e seguida de AVK

* p < 0,0001 (não inferioridade para uma RR pré-especificada de 1,75); RR: 0,886 (0,661 - 1,186)

O benefício clínico efetivo pré-especificado (objetivo primário da eficácia mais acontecimentos hemorrágicos principais) de uma análise agrupada foi notificado com uma RR de 0,771 ((IC 95%: 0,614 - 0,967), valor-p nominal com p = 0,0244).

No estudo Einstein Extension (ver Quadro 7) o rivaroxabano foi superior ao placebo no que respeita aos objetivos primários e secundários da eficácia. Em relação ao objetivo primário de segurança (acontecimentos hemorrágicos principais) verificou-se uma taxa de incidência numericamente mais elevada não significativa em doentes tratados com 20 mg de rivaroxabano uma vez por dia em comparação com o placebo. O objetivo secundário de segurança (acontecimentos hemorrágicos principais ou não principais clinicamente relevantes) apresentou taxas mais elevadas em doentes tratados com 20 mg de rivaroxabano uma vez por dia em comparação com o placebo.

Quadro 7: Resultados de eficácia e segurança do estudo de fase III Einstein Extension

População do estudo	1.197 doentes submetidos a tratamento continuado e prevenção do tromboembolismo venoso recorrente	
Doses e duração do tratamento	Rivaroxabano^{a)} 6 ou 12 meses N=602	Placebo 6 ou 12 meses N=594
TEV sintomático recorrente*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP sintomático recorrente	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP sintomática recorrente	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP fatal/morte na qual não se pode excluir EP	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Acontecimentos hemorrágicos principais	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Hemorragia principal ou não principal clinicamente relevante	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxabano 20 mg uma vez por dia

* $p < 0,0001$ (superioridade); RR: 0,185 (0,087 - 0,393)

No estudo Einstein Choice (ver Quadro 8), as doses de 20 mg e 10 mg de rivaroxabano foram ambas superiores aos 100 mg de ácido acetilsalicílico para o objetivo primário da eficácia. O objetivo principal da segurança (acontecimentos hemorrágicos principais) foi semelhante para os doentes tratados com rivaroxabano nas doses de 20 mg e 10 mg uma vez por dia, em comparação com 100 mg de ácido acetilsalicílico.

Quadro 8: Resultados da eficácia e segurança do estudo de fase III Einstein Choice

População do estudo	3.396 doentes continuaram a fazer prevenção do tromboembolismo venoso recorrente		
Doses do tratamento	Rivaroxabano 20 mg uma vez por dia N=1.107	Rivaroxabano 10 mg uma vez por dia N=1.127	AAS 100 mg uma vez por dia N=1.131
Duração mediana do tratamento [intervalo interquartil]	349 [189-362] dias	353 [190-362] dias	350 [186-362] dias
TEV sintomático recorrente	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
EP sintomático recorrente	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP sintomática recorrente	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP fatal/morte na qual não se pode excluir EP	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
TEV sintomático recorrente, EM, AVC ou embolismo sistémico não do SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Acontecimentos hemorrágicos principais	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Hemorragia não principal clinicamente relevante	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
TEV sintomático recorrente ou hemorragia principal (benefício clínico efetivo)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

* $p < 0,001$ (superioridade) rivaroxabano 20 mg uma vez por dia vs AAS 100 mg uma vez por dia; RR=0,34 (0,20-0,59)

** $p < 0,001$ (superioridade) rivaroxabano 10 mg uma vez por dia vs AAS 100 mg uma vez por dia; RR=0,26 (0,14-0,47)

+ Rivaroxabano 20 mg uma vez por dia vs. AAS 100 mg uma vez por dia; RR=0,44 (0,27-0,71), $p=0,0009$ (nominal)

++ Rivaroxabano 10 mg uma vez por dia vs. AAS 100 mg uma vez por dia; RR=0,32 (0,18-0,55), $p < 0,0001$ (nominal)

Adicionalmente ao programa de fase III EINSTEIN, foi realizado um estudo de coorte prospectivo, não intervencional, aberto (XALIA) com adjudicação central do resultado incluindo TEV recorrente, acontecimentos hemorrágicos principais e morte. Foram incluídos 5,142 doentes com TVP aguda para investigar a segurança a longo prazo do rivaroxabano comparado com a terapêutica anticoagulante padrão na prática clínica. As taxas de acontecimentos hemorrágicos principais, TEV recorrente e mortalidade de todas as causas para o rivaroxabano foram de 0,7%, 1,4% e 0,5% respectivamente. Houve diferenças nas características basais dos doentes incluindo idade, cancro e compromisso renal. Uma análise pré-especificada e estratificada por *propensity score* foi utilizada para ajustar as diferenças basais quantificadas mas o confundimento residual pode, apesar disso, influenciar os resultados. As RR ajustadas comparando rivaroxabano e a terapêutica padrão para acontecimentos hemorrágicos principais, TEV recorrente e mortalidade de todas as causas foram de 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.

Estes resultados observados em doentes na prática clínica são consistentes com o perfil de segurança estabelecido para esta indicação.

Num estudo pós-autorização, não intervencional em mais de 40.000 doentes oriundos de quatro países, sem história de cancro, o rivaroxabano foi prescrito para o tratamento ou prevenção do TVP e EP. As taxas de acontecimentos por 100 doentes-ano, para os acontecimentos tromboembólicos/TEV sintomáticos/clinicamente aparentes, que levaram à hospitalização variaram de 0,64 (IC 95% 0,40 - 0,97) no Reino Unido a 2,30 (IC 95% 2,11 - 2,51) para a Alemanha. As hemorragias resultando em hospitalização ocorreram em taxas de acontecimentos por 100 doentes-ano de 0,31 (IC 95% 0,23 - 0,42) para a hemorragia intracraniana, 0,89 (IC 95% 0,67 - 1,17) para a hemorragia gastrointestinal, 0,44 (IC 95% 0,26 - 0,74) para a hemorragia urogenital e 0,41 (IC 95% 0,31 - 0,54) para outras hemorragias.

Doentes de alto risco com síndrome antifosfolipídica triplo positivos

Foi realizado um estudo multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação, promovido pelo investigador, com avaliação em ocultação do parâmetro de avaliação final para comparar o rivaroxabano com a varfarina em doentes com antecedentes de trombose, diagnosticados com síndrome antifosfolipídica e com risco elevado de acontecimentos tromboembólicos (positivos para a presença dos 3 anticorpos antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti-beta2 glicoproteína-I). Após o recrutamento de 120 doentes o estudo foi prematuramente terminado devido a um excesso de acontecimentos entre os doentes no braço do rivaroxabano. O tempo de seguimento médio do estudo foi de 569 dias. Foram aleatorizados 59 doentes para o tratamento com 20 mg de rivaroxabano (15 mg para doentes com depuração da creatinina (CrCl) <50 ml/min) e 61 doentes para o tratamento com varfarina (INR 2,0-3,0). Ocorreram acontecimentos tromboembólicos (4 acidentes vasculares cerebrais isquémicos e 3 enfartes do miocárdio) em 12% dos doentes aleatorizados para o tratamento com rivaroxabano. Não foram notificados acontecimentos nos doentes aleatorizados para o tratamento com varfarina. Ocorreram hemorragias graves em 4 doentes (7%) do grupo do rivaroxabano e em 2 doentes (3%) do grupo da varfarina.

População pediátrica

A embalagem de tratamento inicial de Rivaroxabano Accord foi concebida especificamente para o tratamento de doentes adultos e não é apropriada para utilização em doentes pediátricos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O rivaroxabano é rapidamente absorvido e atinge as concentrações máximas (C_{max}) 2 a 4 horas após a ingestão do comprimido.

A absorção oral de rivaroxabano é quase completa e a biodisponibilidade oral é elevada (80 - 100%) com o comprimido de 2,5 mg e 10 mg independentemente do estado de jejum/pós-prandial. A ingestão com alimentos não afeta a AUC ou a C_{max} da dose de 2,5 mg e 10 mg de rivaroxabano.

Devido a uma absorção menos extensa, foi determinada uma biodisponibilidade oral de 66% para o comprimido de 20 mg em jejum. Quando o rivaroxabano 20 mg comprimidos é tomado juntamente com alimentos observou-se um aumento da AUC de 39% em comparação com a ingestão do comprimido em jejum, indicando uma absorção quase completa e uma biodisponibilidade oral elevada. Os comprimidos de rivaroxabano de 15 mg e de 20 mg devem ser tomados com alimentos (ver secção 4.2).

A farmacocinética do rivaroxabano é aproximadamente linear até cerca de 15 mg uma vez ao dia no estado de jejum. Em condições pós-prandiais, Rivaroxabano Accord 10 mg, 15 mg e 20 mg comprimidos demonstrou uma proporcionalidade com a dose. Em doses superiores, o rivaroxabano revela uma absorção limitada pela dissolução com uma diminuição da biodisponibilidade e uma diminuição da taxa de absorção com o aumento da dose.

A variabilidade na farmacocinética do rivaroxabano é moderada com variabilidade interindividual (CV%) variando entre os 30% e os 40%.

A absorção de rivaroxabano depende do local da sua libertação no trato gastrointestinal. Foi notificada uma diminuição de 29% e 56% na AUC e na C_{max} comparativamente com o comprimido quando o rivaroxabano granulado é libertado no intestino delgado proximal. A exposição é ainda mais reduzida quando rivaroxabano é libertado no intestino delgado distal, ou no cólon ascendente. Por isso, a administração de rivaroxabano distal ao estômago deve ser evitada uma vez que pode resultar na absorção reduzida e na relacionada exposição ao rivaroxabano.

A biodisponibilidade (AUC e C_{max}) foi comparável para 20 mg de rivaroxabano administrado por via oral na forma de comprimido esmagado misturado com puré de maçã ou suspenso em água e administrado por meio de sonda gástrica seguido por uma refeição líquida, comparativamente com o comprimido inteiro. Dado o perfil farmacocinético previsível e proporcional à dose de rivaroxabano, os resultados de biodisponibilidade deste estudo são provavelmente aplicáveis a doses mais baixas de rivaroxabano.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas no Homem é elevada, de aproximadamente 92% a 95%, sendo a albumina sérica o principal componente de ligação. O volume de distribuição é moderado sendo o V_d de aproximadamente 50 litros.

Biotransformação e eliminação

Da dose de rivaroxabano administrada, aproximadamente 2/3 sofre degradação metabólica, da qual metade é eliminada por via renal e a outra metade eliminada por via fecal. O 1/3 final da dose administrada sofre excreção renal direta como substância ativa inalterada na urina, principalmente por secreção renal ativa.

O rivaroxabano é metabolizado através do CYP3A4, CYP2J2 e por mecanismos independentes do CYP. Os principais locais de biotransformação são a degradação oxidativa da porção da morfolinona e hidrólise das ligações de amida. Com base em investigações *in vitro*, o rivaroxabano é um substrato das proteínas transportadoras gp-P (glicoproteína P) e Bcrp (proteína de resistência do cancro da mama).

O rivaroxabano inalterado é o composto mais importante no plasma humano, sem que estejam presentes outros metabolitos circulantes ativos ou relevo. Com uma taxa de depuração sistémica de aproximadamente 10 l/h, o rivaroxabano pode ser classificado como uma substância com baixa taxa de depuração. Após a administração intravenosa de uma dose de 1 mg a semivida de eliminação é de cerca de 4,5 horas. Após a administração oral, a eliminação torna-se limitada pela taxa de absorção. A eliminação de rivaroxabano do plasma ocorre com semividas terminais de 5 a 9 horas em indivíduos jovens, e com semividas terminais de 11 a 13 horas nos idosos.

Populações especiais

Sexo

Não se verificaram diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética e farmacodinâmica entre doentes do sexo masculino e feminino.

População idosa

Os doentes idosos apresentaram concentrações plasmáticas mais elevadas do que doentes mais jovens, com valores médios de AUC de aproximadamente 1,5 vezes superiores, devido principalmente a uma redução (aparente) na taxa de depuração total e renal. Não são necessários ajustes posológicos.

Diferentes categorias de peso

Os extremos no peso corporal (< 50 kg ou > 120 kg) tiveram apenas uma pequena influência sobre as concentrações plasmáticas do rivaroxabano (menos de 25%). Não são necessários ajustes posológicos.

Diferenças interétnicas

Não foram observadas diferenças interétnicas clinicamente relevantes em relação à farmacocinética e farmacodinâmica do rivaroxabano, entre os doentes Caucásianos, Afro-Americanos, Hispânicos, Japoneses ou Chineses.

Compromisso hepático

Os doentes com cirrose e com compromisso hepático ligeiro (classificados como Child Pugh A) apresentaram, apenas, pequenas alterações na farmacocinética do rivaroxabano (aumento de 1,2 vezes da AUC do rivaroxabano, em média), quase comparável ao grupo controlo saudável correspondente. Em doentes com cirrose e com compromisso hepático moderado (classificados como Child Pugh B), a média da AUC do rivaroxabano foi significativamente aumentada em 2,3 vezes, em comparação com voluntários saudáveis. A AUC não ligada aumentou 2,6 vezes. Estes doentes tiveram também diminuição da eliminação renal do rivaroxabano, semelhante aos doentes com compromisso renal moderado. Não existem dados em doentes com compromisso hepático grave.

A inibição da atividade do fator Xa aumentou de um fator de 2,6 em doentes com compromisso hepático moderado em comparação com voluntários saudáveis; de forma semelhante, o prolongamento do TP aumentou de um fator de 2,1. Doentes com compromisso hepático moderado foram mais sensíveis ao rivaroxabano resultando numa relação farmacocinética/farmacodinâmica mais acentuada entre a concentração e o TP.

O rivaroxabano é contraindicado em doentes com doença hepática associada a coagulopatia e risco de hemorragia clinicamente relevante, incluindo doentes com cirrose com Child Pugh B e C (ver secção 4.3).

Compromisso renal

Verificou-se um aumento da exposição a rivaroxabano correlacionado com a diminuição da função renal, avaliada através das determinações da taxa de depuração da creatinina. Nos indivíduos com compromisso renal ligeiro (taxa de depuração da creatinina de 50 - 80 ml/min), moderado (taxa de depuração da creatinina 30 - 49 ml/min) e grave (taxa de depuração da creatinina 15 - 29 ml/min), as concentrações plasmáticas (AUC) de rivaroxabano aumentaram 1,4, 1,5 e 1,6 vezes, respetivamente. Os aumentos correspondentes nos efeitos farmacodinâmicos foram mais acentuados. Em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave a inibição total da atividade do fator Xa aumentou por um fator de 1,5, 1,9 e 2,0, respetivamente, em comparação com voluntários saudáveis; o prolongamento do TP aumentou, de forma semelhante, por um fator de 1,3, 2,2 e 2,4 respetivamente. Não existem dados em doentes com uma taxa de depuração de creatinina < 15 ml/min.

Devido à elevada ligação às proteínas plasmáticas, não se espera que o rivaroxabano seja dialisável. A utilização não é recomendada em doentes com uma taxa de depuração de creatinina < 15 ml/min. O rivaroxabano deve ser utilizado com precaução em doentes com uma taxa de depuração de creatinina entre 15 - 29 ml/min (ver secção 4.4).

Dados farmacocinéticos em doentes

Nos doentes tratados com 20 mg, de rivaroxabano, uma vez ao dia, para o tratamento da TVP aguda, a concentração média geométrica (intervalo de previsão de 90%), 2 - 4 h e cerca de 24 h após a dose (representando, aproximadamente, concentrações máximas e mínimas durante o intervalo de doses) foi de 215 (22 - 535) e 32 (6 - 239) mcg/l, respetivamente.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A relação farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) entre a concentração plasmática de rivaroxabano e os diversos *endpoints* farmacodinâmicos (inibição do fator Xa, TP, aPTT, Heptest) têm sido avaliados após a administração de um amplo intervalo de doses (5 - 30 mg duas vezes ao dia). A relação entre a concentração de rivaroxabano e a atividade do fator Xa foi melhor descrita por um modelo E_{max} . Para TP, os dados são, geralmente, melhor descritos pelo modelo de interseção linear. Dependendo dos diferentes reagentes TP utilizados, o declive diferiu consideravelmente. Quando foi utilizado o TP da Neoplastin, o TP no estado basal foi de cerca de 13 seg. e o declive foi de 3 a 4 seg. (100 mcg/l). Os resultados das análises PK/PD na Fase II e III foram consistentes com os dados estabelecidos nos indivíduos saudáveis.

População pediátrica

A embalagem de tratamento inicial de Rivaroxabano Accord foi concebida especificamente para o tratamento de doentes adultos e não é apropriada para utilização em doentes pediátricos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única, fototoxicidade, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade juvenil.

Os efeitos observados em estudos de toxicidade de dose repetida foram devidos principalmente à atividade farmacodinâmica exagerada do rivaroxabano. Nos ratos, o aumento dos níveis plasmáticos de IgG e IgA foram observados em níveis de exposição clinicamente relevantes.

Não foi observado nenhum efeito sobre a fertilidade masculina ou feminina em ratos. Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva relacionada com o modo de ação farmacológico de rivaroxabano (ex.: complicações hemorrágicas). Em concentrações plasmáticas clinicamente relevantes foram observados toxicidade embrio-fetal (perda pós-implantação, ossificação retardada/desenvolvida, múltiplas manchas hepáticas de cor clara) e um aumento da incidência de malformações frequentes, bem como alterações placentárias. No estudo pré- e pós-natal em ratos, observou-se redução da viabilidade da descendência em doses que foram tóxicas para as mães.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada
Croscarmelose sódica (E468)
Laurilsulfato de sódio (E487)
Hipromelose 2910 (viscosidade nominal 5,1 mPa.S) (E464)
Celulose microcristalina (E460)
Sílica coloidal anidra (E551)
Estearato de magnésio (E572)

Revestimento do comprimido

Macrogol 4000 (E1521)
Hipromelose 2910 (viscosidade nominal 5,1 mPa.S) (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Comprimidos triturados

Os comprimidos triturados de rivaroxabano são estáveis na água e no puré de maçã até 4 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de condições especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem de tratamento inicial para as primeiras 4 semanas:

Blisters de PVC transparente /folha alumínio em carteira de cartão contendo 49 comprimidos revestidos por película:

42 comprimidos revestidos por película de Rivaroxabano Accord 15 mg e 7 comprimidos revestidos por película de Rivaroxabano Accord 20 mg.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Trituração dos comprimidos

Os comprimidos de rivaroxabano podem ser esmagados e suspensos em 50 ml de água e administrados através de uma sonda nasogástrica ou uma sonda de alimentação gástrica após confirmação da colocação gástrica da sonda. Em seguida, a sonda deve ser irrigada com água. Uma vez que a absorção do rivaroxabano depende do local de libertação da substância ativa, deverá evitar-se a administração do rivaroxabano em posição distal em relação ao estômago, o que pode resultar numa absorção reduzida e, por conseguinte, numa exposição reduzida à substância ativa. Após a administração de um comprimido esmagado de 15 mg ou 20 mg de rivaroxabano, a dose deve ser imediatamente seguida de nutrição entérica.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta,

Barcelona, 08039

Espanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1488/039

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de novembro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Polónia

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Espanha

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Países Baixos

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da AIM deve disponibilizar um material educacional antes do lançamento, destinado a todos os médicos que poderão prescrever/usar Rivaroxabano Accord. O material educacional tem como objetivo aumentar o conhecimento sobre o potencial risco de hemorragia durante o tratamento com Rivaroxabano Accord e disponibilizar orientações sobre como gerir esse risco.

O material educacional médico deve conter:

- Resumo das Características do Medicamento
- Guia do Prescritor
- Cartões de Alerta do Doente [Texto incluído no Anexo III]

O Titular da AIM deve acordar o conteúdo e o formato do Guia do Prescritor, juntamente com um plano de comunicação, com a autoridade nacional competente em cada Estado Membro, antes da distribuição do material educacional no seu país.

O Guia do Prescritor deve conter as seguintes mensagens de segurança importantes:

- Detalhes de populações com risco de hemorragia potencialmente aumentado
- Recomendações para redução de dose em populações de risco
- Orientações relativas à passagem da, ou para a terapêutica com rivaroxabano
- Necessidade de tomar os comprimidos de 15 mg e 20 mg com alimentos
- Gestão de situações de sobredosagem
- A utilização de teste de coagulação e sua interpretação
- Todos os doentes devem ser esclarecidos sobre:
 - Sinais ou sintomas de hemorragia e quando devem procurar um profissional de saúde.
 - Importância de adesão ao tratamento
 - Necessidade de tomar os comprimidos de 15 mg e 20 mg com alimentos
 - Necessidade de ter sempre consigo o Cartão de Alerta do Doente que está incluído em cada embalagem
 - Necessidade de informar os Profissionais de Saúde de que estão a tomar Rivaroxabano Accord, caso tenham que ser submetidos a qualquer cirurgia ou procedimento invasivo.

O Titular de AIM deve disponibilizar também um Cartão de Alerta do Doente em cada embalagem do medicamento, o texto deste está incluído no Anexo III.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA 2,5 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rivaroxabano Accord 2,5 mg comprimidos revestidos por película
rivaroxabano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 2,5 mg de rivaroxabano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película
168 comprimidos revestidos por película
196 comprimidos revestidos por película
10 x 1 comprimidos revestidos por película
100 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifíci Est 6ª planta,
Barcelona, 08039
Espanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1488/001-008

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

rivaroxabano accord 2,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER PARA 2,5 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivaroxabano Accord 2,5 mg comprimidos
rivaroxabano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

**EMBALAGEM BLISTER PARA DOSE UNITÁRIA (10 X 1 COMPRIMIDOS,
100 X 1 COMPRIMIDOS) PARA 2,5 MG**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivaroxabano Accord 2,5 mg comprimidos

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER”

BLISTER PARA 2,5 MG (EMBALAGEM CALENDÁRIO - 14 COMPRIMIDOS)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivaroxabano Accord 2,5 mg comprimidos
rivaroxabano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sab
Dom

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR E RÓTULO PARA FRASCO DE PEAD PARA 2,5 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivaroxabano Accord 2,5 mg comprimidos revestidos por película
rivaroxabano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 2,5 mg de rivaroxabano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película.
90 comprimidos revestidos por película
500 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Espanha (apenas aplicável para a embalagem exterior, não aplicável para o rótulo do frasco)

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1488/009-011 (apenas aplicável para a embalagem exterior, não aplicável para o rótulo do frasco)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

rivaroxabano accord 2,5 mg (apenas aplicável para a embalagem exterior, não aplicável para o rótulo do frasco)

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído. (apenas aplicável para a embalagem exterior, não aplicável para o rótulo do frasco)

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC (apenas aplicável para a embalagem exterior, não aplicável para o rótulo do frasco)
SN (apenas aplicável para a embalagem exterior, não aplicável para o rótulo do frasco)
NN (apenas aplicável para a embalagem exterior, não aplicável para o rótulo do frasco)

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA 10 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rivaroxabano Accord 10 mg comprimidos revestidos por película
rivaroxabano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de rivaroxabano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5 comprimidos revestidos por película
10 comprimidos revestidos por película
14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película
10 x 1 comprimidos revestidos por película
100 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Espanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1488/012-020

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

rivaroxabano accord 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER PARA 10 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivaroxabano Accord 10 mg comprimidos
rivaroxabano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

**EMBALAGEM BLISTER PARA DOSE UNITÁRIA (10 X 1 COMPRIMIDOS,
100 X 1 COMPRIMIDOS) PARA 10 MG**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivaroxabano Accord 10 mg comprimidos

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER PARA 10 MG (EMBALAGEM CALENDÁRIO - 14 COMPRIMIDOS)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivaroxabano Accord 10 mg comprimidos
rivaroxabano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sab
Dom

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR E RÓTULO PARA FRASCOS DE PEAD PARA 10 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivaroxabano Accord 10 mg comprimidos revestidos por película
rivaroxabano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de rivaroxabano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
500 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE E DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Espanha (apenas aplicável para a embalagem exterior, não aplicável para o rótulo do frasco)

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1488/021-023 (apenas aplicável para a embalagem exterior, não aplicável para o rótulo do frasco)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

rivaroxabano accord 10 mg (apenas aplicável para a embalagem exterior, não aplicável para o rótulo do frasco)

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído. (apenas aplicável para a embalagem exterior, não aplicável para o rótulo do frasco)

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC (apenas aplicável para a embalagem exterior, não aplicável para o rótulo do frasco)
SN (apenas aplicável para a embalagem exterior, não aplicável para o rótulo do frasco)
NN (apenas aplicável para a embalagem exterior, não aplicável para o rótulo do frasco)

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA 15 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rivaroxabano Accord 15 mg comprimidos revestidos por película
rivaroxabano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 15 mg de rivaroxabano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos revestidos por película
14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
42 comprimidos revestidos por película
48 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película
10 x 1 comprimidos revestidos por película
100 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE E DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Espanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1488/024-035

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

rivaroxabano accord 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER PARA 15 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivaroxabano Accord 15 mg comprimidos
rivaroxabano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

**EMBALAGEM BLISTER PARA DOSE UNITÁRIA (10 X 1 COMPRIMIDOS,
100 X 1 COMPRIMIDOS) PARA 15 MG**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivaroxabano Accord 15 mg comprimidos

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER PARA 15 MG (EMBALAGEM CALENDÁRIO - 14 COMPRIMIDOS)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivaroxabano Accord 15 mg comprimidos
rivaroxabano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sab
Dom

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR E RÓTULO PARA FRASCOS DE PEAD PARA 15 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivaroxabano Accord 15 mg comprimidos revestidos por película
rivaroxabano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 15 mg de rivaroxabano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
500 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE E DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Espanha (apenas aplicável para a embalagem exterior, não aplicável para o rótulo do frasco)

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1488/036-038 (apenas aplicável para a embalagem exterior, não aplicável para o rótulo do frasco)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

rivaroxabano accord 15 mg (apenas aplicável para a embalagem exterior, não aplicável para o rótulo do frasco)

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído. (apenas aplicável para a embalagem exterior, não aplicável para o rótulo do frasco)

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC (apenas aplicável para a embalagem exterior, não aplicável para o rótulo do frasco)
SN (apenas aplicável para a embalagem exterior, não aplicável para o rótulo do frasco)
NN (apenas aplicável para a embalagem exterior, não aplicável para o rótulo do frasco)

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA 20 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rivaroxabano Accord 20 mg comprimidos revestidos por película
rivaroxabano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de rivaroxabano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos revestidos por película
14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
42 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película
10 x 1 comprimidos revestidos por película
100 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Espanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1488/040-050

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

rivaroxabano accord 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER PARA 20 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivaroxabano Accord 20 mg comprimidos
rivaroxabano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

**EMBALAGEM BLISTER PARA DOSE UNITÁRIA (10 X 1 COMPRIMIDOS,
100 X 1 COMPRIMIDOS) PARA 20 MG**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivaroxabano Accord 20 mg comprimidos

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER PARA 20 MG (EMBALAGEM CALENDÁRIO - 14 COMPRIMIDOS)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivaroxabano Accord 20 mg comprimidos
rivaroxabano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sab
Dom

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR E RÓTULO PARA FRASCOS DE PEAD PARA 20 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivaroxabano Accord 20 mg comprimidos revestidos por película
rivaroxabano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de rivaroxabano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
500 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE E DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Espanha (apenas aplicável para a embalagem exterior, não aplicável para o rótulo do frasco)

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1488/051-053 (apenas aplicável para a embalagem exterior, não aplicável para o rótulo do frasco)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

rivaroxabano accord 20 mg (apenas aplicável para a embalagem exterior, não aplicável para o rótulo do frasco)

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído. (apenas aplicável para a embalagem exterior, não aplicável para o rótulo do frasco)

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC (apenas aplicável para a embalagem exterior, não aplicável para o rótulo do frasco)
SN (apenas aplicável para a embalagem exterior, não aplicável para o rótulo do frasco)
NN (apenas aplicável para a embalagem exterior, não aplicável para o rótulo do frasco)

**EMBALAGEM SECUNDÁRIA DA EMBALAGEM DE TRATAMENTO INICIAL
(42 COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 15 MG E 7 COMPRIMIDOS
REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 20 MG) (INCLUINDO BLUE BOX)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivaroxabano Accord 15 mg
Rivaroxabano Accord 20 mg
comprimidos revestidos por película
rivaroxabano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película vermelho para a semana 1, 2 e 3 contém 15 mg de rivaroxabano.
Cada comprimido revestido por película vermelho escuro para a semana 4 contém 20 mg de rivaroxabano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cada embalagem de 49 comprimidos revestidos por película contém:
42 comprimidos revestidos por película de 15 mg de rivaroxabano.
7 comprimidos revestidos por película de 20 mg de rivaroxabano.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

Embalagem de tratamento inicial

Esta embalagem de tratamento inicial destina-se apenas às primeiras 4 semanas de tratamento.

DOSE:

Do dia 1 ao dia 21: um comprimido de 15 mg duas vezes ao dia (um comprimido de 15 mg de manhã e um comprimido à noite) com alimentos.

A partir do dia 22: um comprimido de 20 mg uma vez ao dia (tomado sempre à mesma hora) com alimentos.

Do dia 1 ao dia 21: 1 comprimido de 15 mg duas vezes ao dia (um comprimido de 15 mg de manhã e um comprimido à noite) com alimentos.

A partir do dia 22: 1 comprimido de 20 mg uma vez ao dia (tomado sempre à mesma hora) com alimentos.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Espanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1488/039

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Rivaroxabano accord 15 mg
Rivaroxabano accord 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**CARTEIRA DE CARTÃO PARA EMBALAGEM DE TRATAMENTO INICIAL
(42 COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 15 MG E 7 COMPRIMIDOS
REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 20 MG) (SEM BLUE BOX)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivaroxabano Accord 15 mg
Rivaroxabano Accord 20 mg
comprimidos revestidos por película
rivaroxabano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película vermelho para a semana 1, 2 e 3 contém 15 mg de rivaroxabano.
Cada comprimido revestido por película vermelho escuro para a semana 4 contém 20 mg de rivaroxabano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cada embalagem de 49 comprimidos revestidos por película contém:
42 comprimidos revestidos por película de 15 mg de rivaroxabano.
7 comprimidos revestidos por película de 20 mg de rivaroxabano.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Embalagem de tratamento inicial

Esta embalagem de tratamento inicial destina-se apenas às primeiras 4 semanas de tratamento.

Do dia 1 ao dia 21: 1 comprimido de 15 mg duas vezes ao dia (um comprimido de 15 mg de manhã e um comprimido à noite) com alimentos.

A partir do dia 22: 1 comprimido de 20 mg uma vez ao dia (tomado sempre à mesma hora) com alimentos.

DOSAGEM e ESQUEMA POSOLÓGICO:

Do dia 1 ao dia 21: um comprimido de 15 mg duas vezes ao dia (um comprimido de 15 mg de manhã e um comprimido à noite).

A partir do dia 22: um comprimido de 20 mg uma vez ao dia (tomado sempre à mesma hora).

Tratamento inicial Rivaroxabano Accord 15 mg duas vezes ao dia Primeiras 3 semanas

Tratamento contínuo Rivaroxabano Accord 20 mg uma vez ao dia
Consulte o seu médico para garantir a continuação do tratamento.
Tomar com alimentos.

A partir da semana 4

Rivaroxabano Accord 15 mg
Início da terapêutica
15 mg
Duas vezes ao dia
Data de início
SEMANA 1, SEMANA 2, SEMANA 3
DIA 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

Símbolo do sol
Símbolo da lua

Alteração da dose
Rivaroxabano Accord 20 mg
20 mg
Uma vez ao dia
Data da alteração da dosagem
SEMANA 4
DIA 22 DIA 23 DIA 24 DIA 25 DIA 26 DIA 27 DIA 28

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Espanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Justificação para não inclusão de Braille aceite.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

**BLISTER PARA EMBALAGEM DE TRATAMENTO INICIAL EM CARTEIRA DE
CARTÃO (42 COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 15 MG E 7
COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 20 MG)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivaroxabano Accord 15 mg
Rivaroxabano Accord 20 mg
rivaroxabano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

CARTÃO DE ALERTA DO DOENTE

Cartão de alerta do doente

Rivaroxabano Accord 2,5 mg (assinale a caixa para assinalar a dose prescrita)

Rivaroxabano Accord 10 mg (assinale a caixa para assinalar a dose prescrita)

Rivaroxabano Accord 15 mg (assinale a caixa para assinalar a dose prescrita)

Rivaroxabano Accord 20 mg (assinale a caixa para assinalar a dose prescrita)

◆ **Conserve sempre consigo este cartão**

◆ **Mostre este cartão a todos os médicos ou médicos dentistas antes do tratamento**

Estou sob tratamento anticoagulante com Rivaroxabano Accord (rivaroxabano)

Nome:

Morada:

Data de nascimento:

Peso:

Outros medicamentos / condições:

Em caso de emergência, notifique:

Nome do médico:

Telefone do médico:

Carimbo do médico:

Notifique também:

Nome:

Telefone:

Parentesco:

Informação para os profissionais de saúde:

◆ Os valores de INR não devem ser utilizados uma vez que não são uma medida fiável da atividade anticoagulante do Rivaroxabano Accord.

O que devo saber sobre Rivaroxabano Accord?

◆ Rivaroxabano Accord torna o seu sangue mais fluido, o que o previne de ter coágulos de sangue perigosos.

◆ Rivaroxabano Accord deve ser tomado exatamente como indicado pelo seu médico. Para garantir uma ótima proteção contra os coágulos de sangue, **nunca salte uma dose**.

◆ Não deve parar de tomar Rivaroxabano Accord sem falar primeiro com o seu médico dado que o risco de coágulos de sangue pode aumentar.

◆ Fale com o seu profissional de saúde se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar quaisquer outros medicamentos, antes de tomar Rivaroxabano Accord.

◆ Fale com o seu profissional de saúde que está a tomar Rivaroxabano Accord antes de qualquer cirurgia ou procedimento invasivo.

Quando é que devo consultar o meu profissional de saúde?

Quando estiver a tomar um fluidificante como Rivaroxabano Accord é importante que conheça os efeitos secundários possíveis. A hemorragia é o efeito secundário mais frequente. Se sabe que tem um risco de hemorragia não comece a tomar Rivaroxabano Accord sem falar primeiro com o seu médico. Informe imediatamente o seu profissional de saúde se tiver quaisquer sinais ou sintomas de hemorragia como os seguintes:

◆ dor

◆ inchaço ou desconforto

◆ dores de cabeça, tonturas ou fraqueza

◆ nódoas negras involgares, hemorragia nasal, hemorragia das gengivas, cortes que demoram muito tempo a parar a hemorragia

◆ fluxo menstrual ou hemorragia vaginal que é mais intensa que o normal

- ◆ sangue na urina que pode ser cor-de-rosa ou castanho, fezes vermelhas ou negras
- ◆ tosse com sangue ou vômito de sangue ou de uma substância semelhante a borras de café

Como é que tomo Rivaroxabano Accord?

- ◆ Para garantir uma ótima proteção, Rivaroxabano Accord
 - 2,5 mg pode ser tomado com ou sem alimentos
 - 10 mg pode ser tomado com ou sem alimentos
 - 15 mg deve ser tomado com alimentos
 - 20 mg deve ser tomado com alimentos

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Rivaroxabano Accord 2,5 mg comprimidos revestidos por película ribaroxabano

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Rivaroxabano Accord e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Rivaroxabano Accord
3. Como tomar Rivaroxabano Accord
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Rivaroxabano Accord
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Rivaroxabano Accord e para que é utilizado

Foi-lhe administrado Rivaroxabano Accord porque

- foi-lhe diagnosticada uma síndrome coronária aguda (um conjunto de situações que inclui ataque cardíaco e angina instável, um tipo grave de dor no peito) e demonstrou ter tido um aumento em determinados testes sanguíneos cardíacos.

Rivaroxabano Accord reduz o risco em adultos de terem outro ataque cardíaco ou reduz o risco de morte por uma doença relacionada com o seu coração ou com os seus vasos sanguíneos.

Rivaroxabano Accord não lhe será administrado isoladamente. O seu médico também lhe dirá para tomar:

- ácido acetilsalicílico ou
- ácido acetilsalicílico mais clopidogrel ou ticlopidina.

ou

- foi diagnosticado como tendo um risco elevado de ter um coágulo sanguíneo devido a uma doença arterial coronária ou uma doença arterial periférica que causa sintomas.

Rivaroxabano Accord reduz o risco em adultos de terem coágulos sanguíneos (acontecimentos aterotrombóticos).Rivaroxabano Accord não lhe será administrado isoladamente. O seu médico também lhe dirá para tomar ácido acetilsalicílico.

Em alguns casos, se receber Rivaroxabano Accord após um procedimento para abrir uma artéria estreitada ou fechada na sua perna para restaurar o fluxo de sangue, o seu médico poderá também receitar clopidogrel para tomar durante um curto período de tempo, para além do ácido acetilsalicílico.

Rivaroxabano Accord contém a substância ativa rivaroxabano e pertence a um grupo de medicamentos chamados agentes antitrombóticos. Atua através do bloqueio de um fator de coagulação sanguínea (fator Xa) reduzindo assim a tendência do sangue para formar coágulos.

2. O que precisa de saber antes de tomar Rivaroxabano Accord

Não tome Rivaroxabano Accord

- se tem alergia ao rivaroxabano ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se está a sangrar excessivamente
- se tem uma doença ou uma situação num órgão do corpo que aumente o risco de hemorragia grave (ex.: úlcera no estômago, lesão ou hemorragia no cérebro, cirurgia recente do cérebro ou dos olhos)
- se está a tomar medicamentos para prevenir a coagulação sanguínea (ex.: varfarina, dabigatran, apixabano ou heparina), exceto quando estiver a mudar de tratamento anticoagulante ou enquanto receber heparina através de uma linha venosa ou arterial para a manter aberta
- se tiver uma síndrome coronária aguda e teve anteriormente uma hemorragia ou um coágulo sanguíneo no cérebro (acidente vascular cerebral)
- se tem doença arterial coronária ou doença arterial periférica e teve anteriormente uma hemorragia no cérebro (acidente vascular cerebral) ou se houve um bloqueio das pequenas artérias que fornecem sangue aos tecidos profundos do cérebro (acidente vascular lacunar) ou se teve um coágulo de sangue no seu cérebro (acidente vascular isquémico, não vascular) no mês precedente
- se tem uma doença no fígado, que leva a um aumento do risco de hemorragias
- se está grávida ou a amamentar

Não tome Rivaroxabano Accord e informe o seu médico se alguma destas situações se aplica a si.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Rivaroxabano Accord.

Rivaroxabano Accord não deve ser utilizado em combinação com determinados medicamentos que reduzam a coagulação sanguínea tais como prasugrel ou ticagrelor com exceção do ácido acetilsalicílico e clopidogrel/ticlopidina.

Tome especial cuidado com Rivaroxabano Accord

- se tem um risco aumentado de hemorragia, uma vez que pode ser o caso de situações como:
 - doença grave dos rins, uma vez que a sua função renal pode afetar a quantidade de medicamento que funciona no seu corpo
 - se está a tomar outros medicamentos para prevenir coágulos de sangue (ex.: varfarina, dabigatran, apixabano ou heparina), quando estiver a mudar de tratamento anticoagulante ou enquanto receber heparina através de uma linha venosa ou arterial para a manter aberta (ver secção "Outros medicamentos e Rivaroxabano Accord")
 - doenças hemorrágicas
 - tensão arterial muito alta, não controlada por tratamento médico
 - doenças do seu estômago ou intestinos que podem resultar em hemorragia, ex.: inflamação dos intestinos ou estômago, ou inflamação do esófago ex.: devido à doença de refluxo gastroesofágico (doença em que o ácido do estômago sobe para o esófago) ou tumores localizados no estômago ou intestinos ou trato genital ou trato urinário
 - um problema com os vasos sanguíneos do fundo do olho (retinopatia)
 - uma doença dos pulmões em que os seus brônquios estão alargados e cheios de pús (bronquiectasias) ou anterior hemorragia dos pulmões
 - se tem mais de 75 anos de idade
 - se pesa menos de 60 kg
 - se tem uma doença arterial coronária com insuficiência cardíaca sintomática grave
- se tem uma válvula cardíaca protésica
- se tem uma doença chamada síndrome antifosfolípídica (uma doença do sistema imunitário que provoca um aumento do risco de coágulos sanguíneos), informe o seu médico, que decidirá se o tratamento necessita de ser alterado

Se alguma das situações acima se aplicar a si, informe o seu médico antes de tomar Rivaroxabano Accord. O seu médico decidirá se deve ser tratado com este medicamento e se deve ser mantido sob uma observação mais atenta.

Se necessitar de ser operado

- é muito importante tomar Rivaroxabano Accord antes e após a cirurgia, exatamente às horas que o seu médico lhe indicou.
- se a cirurgia envolve a colocação de um cateter ou injeção na coluna vertebral (ex.: anestesia epidural ou espinal ou redução da dor):
 - é muito importante tomar Rivaroxabano Accord exatamente às horas que o seu médico lhe indicou, antes e após injeção ou remoção do cateter
 - informe imediatamente o seu médico se apresentar adormecimento ou fraqueza das pernas ou problemas com o seu intestino ou bexiga após terminar a anestesia, porque é necessário um cuidado urgente.

Crianças e adolescentes

Rivaroxabano Accord **não é recomendado para pessoas com menos de 18 anos de idade**. Não existe informação suficiente sobre a sua utilização em crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e Rivaroxabano Accord

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos não sujeitos a receita médica.

- Se está a tomar

- alguns medicamentos para as infeções fúngicas (ex.: fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), a menos que seja apenas aplicado na pele
- comprimidos de cetoconazol (utilizados para tratar a síndrome de Cushing – quando o organismo produz um excesso de cortisol)
- alguns medicamentos para infeções bacterianas (ex.: claritromicina, eritromicina)
- alguns medicamentos anti-virais para VIH / SIDA (ex.: ritonavir)
- outros medicamentos para diminuir a coagulação sanguínea (ex.: enoxaparina, clopidogrel ou antagonistas da vitamina K tais como a varfarina e o acenocumarol, prasugrel e ticagrelor (ver a secção “Advertências e precauções”))
- anti-inflamatórios e medicamentos para aliviar a dor (ex.: naproxeno ou ácido acetilsalicílico)
- dronedarona, um medicamento para tratar o batimento cardíaco anormal
- alguns medicamentos para tratar a depressão (inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) ou inibidores da recaptção da serotonina e norepinefrina (IRSN)).

Se alguma das situações acima se aplicar a si, informe o seu médico antes de tomar Rivaroxabano Accord, porque o efeito de Rivaroxabano Accord pode estar aumentado. O seu médico decidirá se deve ser tratado com este medicamento e se deve ser mantido sob uma observação mais atenta. Se o seu médico considerar que corre risco de desenvolver úlceras do estômago ou intestino, poderá prescrever-lhe também um tratamento preventivo de úlcera.

- Se está a tomar

- alguns medicamentos para o tratamento da epilepsia (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital)
- hipericão (*Hypericum perforatum*), um produto à base de plantas utilizado para a depressão
- rifampicina, um antibiótico

Se alguma das situações acima se aplicar a si, informe o seu médico antes de tomar Rivaroxabano Accord, porque o efeito de Rivaroxabano Accord pode estar diminuído. O seu médico decidirá se deve ser tratado com Rivaroxabano Accord e se deve ser mantido sob uma observação mais atenta.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar não tome Rivaroxabano Accord. Se existe a possibilidade de poder ficar grávida, utilize um contraceptivo fiável, enquanto toma Rivaroxabano Accord. Se engravidar, enquanto está a tomar este medicamento, informe imediatamente o seu médico, que decidirá como deverá ser tratada.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Rivaroxabano Accord pode causar tonturas (efeito indesejável frequente) ou desmaio (efeito indesejável pouco frequente) (ver secção 4, “Efeitos indesejáveis possíveis”). Não deve conduzir, andar de bicicleta ou utilizar qualquer ferramenta ou máquinas se for afetado por estes sintomas.

Rivaroxabano Accord contém lactose e sódio

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Rivaroxabano Accord

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Que quantidade tomar

A dose recomendada é de um comprimido de 2,5 mg duas vezes ao dia. Tome Rivaroxabano Accord por volta da mesma hora, todos os dias (por exemplo, um comprimido de manhã e um à noite). Este medicamento pode ser tomado com ou sem alimentos.

Se tiver dificuldade em engolir o comprimido inteiro, fale com o seu médico sobre outras formas de tomar Rivaroxabano Accord. O comprimido pode ser esmagado e misturado com água ou puré de maçã imediatamente antes de o tomar.

Se necessário, o seu médico pode administrar-lhe também o comprimido Rivaroxabano Accord esmagado através de uma sonda gástrica.

Rivaroxabano Accord não lhe será administrado isoladamente.

O seu médico também lhe dirá para tomar ácido acetilsalicílico. Se lhe for receitado Rivaroxabano Accord após uma síndrome coronária aguda, o seu médico pode dizer-lhe para tomar também ticlopidina.

Se receber Rivaroxabano Accord após um procedimento para abrir uma artéria estreitada ou fechada na sua perna para restaurar o fluxo de sangue, o seu médico poderá também receitar clopidogrel para tomar durante um curto período de tempo, para além do ácido acetilsalicílico

O seu médico dir-lhe-á quantos destes tomar (normalmente entre 75 e 100 mg de ácido acetilsalicílico ao dia ou uma dose diária entre 75 e 100 mg de ácido acetilsalicílico mais a dose diária de 75 mg de clopidogrel ou a dose diária normal de ticlopidina).

Quando iniciar Rivaroxabano Accord

O tratamento com Rivaroxabano Accord após uma síndrome coronária aguda deve ser iniciado logo que possível após a estabilização da síndrome coronária aguda, pelo menos 24 horas após a admissão hospitalar e na altura em que é normalmente parada a terapêutica anticoagulante parentérica (via injeção).

O seu médico informá-lo-á sobre quando deverá iniciar o tratamento com Rivaroxabano Accord se lhe tiver sido diagnosticada doença arterial coronária ou doença arterial periférica.

O seu médico decidirá durante quanto tempo deve continuar o tratamento.

Se tomar mais Rivaroxabano Accord do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico se tiver tomado demasiados comprimidos de Rivaroxabano Accord. Tomar Rivaroxabano Accord em excesso aumenta o risco de hemorragia.

Caso se tenha esquecido de tomar Rivaroxabano Accord

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Se se tiver esquecido de uma dose, tome a dose seguinte à hora normal.

Se parar de tomar Rivaroxabano Accord

Tome Rivaroxabano Accord regularmente e durante o tempo que o seu médico lhe prescrever.

Não pare de tomar Rivaroxabano Accord sem falar primeiro com o seu médico. Se parar de tomar este medicamento, pode aumentar o risco de ter outro ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral ou morrer de uma doença relacionada com o coração ou os vasos sanguíneos.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Como outros medicamentos similares para reduzir a formação de coágulos sanguíneos, Rivaroxabano Accord pode causar uma hemorragia que pode potencialmente causar risco de vida. Uma hemorragia excessiva pode levar a uma queda súbita da tensão arterial (*choque*). Em alguns casos, a hemorragia pode não ser óbvia.

Informe imediatamente o seu médico, se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Sinais de hemorragia

- hemorragia no cérebro ou interior do crânio (sintomas podem incluir dor de cabeça, fraqueza de um dos lados, vômitos, tonturas, diminuição do nível de consciência e rigidez do pescoço. Uma emergência médica grave. Procure ajuda médica imediatamente!)
- perda de sangue prolongada ou excessiva
- sensação anormal de fraqueza, cansaço, palidez, tonturas, dores de cabeça, inchaço inexplicável, falta de ar, dor no peito ou angina de peito

O seu médico pode decidir mantê-lo sob uma observação mais atenta ou alterar o tratamento.

Sinais de reações cutâneas graves

- disseminação intensa da erupção cutânea, bolhas ou lesões das mucosas, ex.: na boca ou olhos (síndrome Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica).
- uma reação medicamentosa que causa erupção cutânea, febre, inflamação dos órgãos internos, anormalidades sanguíneas e doença sistémica (síndrome de DRESS).

A frequência destes efeitos indesejáveis é muito rara (até 1 em 10.000 pessoas).

Sinais de reações alérgicas graves

- inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta; dificuldade em engolir; urticária e dificuldades respiratórias; queda súbita da pressão arterial.

A frequência de reações alérgicas graves é muito rara (reações anafiláticas, incluindo choque anafilático; podem afetar até 1 em 10.000 pessoas) e pouco frequentes (angioedema e edema alérgico; podem afetar até 1 em cada 100 pessoas).

Lista global dos efeitos indesejáveis possíveis

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- diminuição dos glóbulos vermelhos, o que pode provocar palidez da pele e causar fraqueza ou falta de ar
- hemorragia no estômago ou intestino, hemorragia urogenital (incluindo sangue na urina e período menstrual intenso), hemorragia pelo nariz, hemorragia das gengivas
- hemorragia nos olhos (incluindo hemorragia da parte branca dos olhos)
- hemorragia num tecido ou uma cavidade do corpo (hematoma, nódoas negras)
- tossir sangue
- hemorragia da pele ou sob a pele
- hemorragia após uma cirurgia

- secreção de sangue ou fluido de uma ferida cirúrgica
- inchaço dos membros
- dor nos membros
- função dos rins diminuída (pode ser observada em testes realizados pelo seu médico)
- febre
- dor de estômago, indigestão, má disposição, prisão de ventre, diarreia
- tensão arterial baixa (os sintomas podem ser sensação de tonturas ou desmaio ao levantar-se)
- diminuição da força e energia de um modo geral (fraqueza, cansaço), dores de cabeça, tonturas
- erupção na pele, comichão na pele
- testes sanguíneos poderão demonstrar um aumento de algumas enzimas hepáticas

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- hemorragia no cérebro ou no interior do crânio (ver acima, sinais de hemorragia)
- hemorragia numa articulação causando dor e inchaço
- trombocitopenia (baixo número de plaquetas, que são células que ajudam o sangue a coagular)
- reações alérgicas, incluindo reações alérgicas da pele
- função do fígado diminuída (pode ser observada em testes efetuados pelo seu médico)
- testes sanguíneos poderão demonstrar um aumento da bilirrubina, de algumas enzimas pancreáticas ou do número de plaquetas
- desmaio
- sensação de mal-estar
- batimento cardíaco mais rápido
- boca seca
- urticária (erupção da pele com comichão)

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- hemorragia num músculo
- colestase (diminuição do fluxo biliar), hepatite incl. Lesão hepatocelular (inflamação do fígado incl. lesão do fígado)
- amarelecimento da pele e dos olhos (icterícia)
- inchaço localizado
- acumulação de sangue (hematoma) na sua virilha como uma complicação de um procedimento cardíaco no qual um cateter é inserido na artéria da sua perna (pseudoaneurisma)

Muito raros (podem afetar até 1 em 10 000 pessoas)

- acumulação de eosinófilos, um tipo de glóbulos brancos, granulócitos, no sangue que causam inflamação no pulmão (pneumonia eosinofílica)

Desconhecido (frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- insuficiência renal após uma hemorragia grave
- hemorragia no rim, por vezes com presença de sangue na urina, levando à incapacidade dos rins funcionarem adequadamente (nefropatia relacionada com anticoagulante)
- aumento da pressão nos músculos das suas pernas ou braços após uma hemorragia, que pode causar dor, inchaço, sensação alterada, adormecimento ou paralisia (síndrome compartimental após uma hemorragia)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Rivaroxabano Accord

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e em cada blister ou frasco após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de condições especiais de conservação.

Trituração dos comprimidos

Os comprimidos triturados são estáveis em água ou puré de maçã até 4 horas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Rivaroxabano Accord

- A substância ativa é o rivaroxabano. Cada comprimido contém 2,5 mg de rivaroxabano.
- Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada
Croscarmelose sódica (E468)
Laurilsulfato de sódio (E487)
Hipromelose 2910 (viscosidade nominal 5,1 mPa.S) (E464)
Celulose microcristalina (E460)
Sílica coloidal anidra (E551)
Estearato de magnésio (E572)

Revestimento por película:

Macrogol 4000 (E1521)
Hipromelose 2910 (viscosidade nominal 5,1 mPa.S) (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E 172).

Qual o aspeto de Rivaroxabano Accord e conteúdo da embalagem

Rivaroxabano Accord 2,5 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película, biconvexos, redondos, com aproximadamente 6,00 mm de diâmetro, de cor amarelo claro, com a gravação "IL4" numa das faces e lisos na outra face.

Rivaroxabano Accord comprimidos revestidos por película são acondicionados em blisters de PVC transparente/alumínio disponíveis:

- em blisters de 28, 56, 98, 100, 168 ou 196 comprimidos ou
- em blisters perfurados para dose unitária de 10 x 1 ou 100 x 1 comprimidos.

Rivaroxabano Accord comprimidos revestidos por película também estão disponíveis em frascos de PEAD contendo 30, 90 ou 500 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta,
Barcelona, 08039
Espanha

Fabricante

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomska 50,
95-200 Pabianice, Polónia

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Espanha

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Países Baixos

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Rivaroxabano Accord 10 mg comprimidos revestidos por película rivaroxabano

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Rivaroxabano Accord e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Rivaroxabano Accord
3. Como tomar Rivaroxabano Accord
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Rivaroxabano Accord
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Rivaroxabano Accord e para que é utilizado

Rivaroxabano Accord contém a substância ativa rivaroxabano e é usado em adultos para

- prevenir a formação de coágulos de sangue nas veias após artoplastia da anca ou joelho. O seu médico receitou-lhe este medicamento porque após uma cirurgia tem um risco aumentado de formação de coágulos de sangue.
- tratar coágulos de sangue nas veias das suas pernas (trombose venosa profunda) e nos vasos sanguíneos dos seus pulmões (embolismo pulmonar) e para prevenir o reaparecimento de coágulos de sangue nos vasos sanguíneos das suas pernas e/ou pulmões.

Rivaroxabano Accord pertence a um grupo de medicamentos chamados agentes antitrombóticos. Atua através do bloqueio de um fator de coagulação sanguínea (fator Xa) reduzindo assim a tendência do sangue para formar coágulos.

2. O que precisa de saber antes de tomar Rivaroxabano Accord

Não tome Rivaroxabano Accord

- se tem alergia ao rivaroxabano ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se está a sangrar excessivamente
- se tem uma doença ou uma situação num órgão do corpo que aumente o risco de hemorragia grave (ex.: úlcera no estômago, lesão ou hemorragia no cérebro, cirurgia recente do cérebro ou dos olhos)
- se está a tomar medicamentos para prevenir a coagulação sanguínea (ex.: varfarina, dabigatran, apixabano ou heparina), exceto quando estiver a mudar de tratamento anticoagulante ou enquanto receber heparina através de uma linha venosa ou arterial para a manter aberta
- se tem uma doença no fígado, que leva a um aumento do risco de hemorragias
- se está grávida ou a amamentar

Não tome Rivaroxabano Accord e informe o seu médico se alguma destas situações se aplica a si.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Rivaroxabano Accord.

Tome especial cuidado com Rivaroxabano Accord

- se tem um risco aumentado de hemorragia, uma vez que pode ser o caso de situações como:
 - doença moderada ou grave dos rins, uma vez que a sua função renal pode afetar a quantidade de medicamento que funciona no seu corpo
 - se está a tomar outros medicamentos para prevenir coágulos de sangue (ex.: varfarina, dabigatran, apixabano ou heparina), quando estiver a mudar de tratamento anticoagulante ou enquanto receber heparina através de uma linha venosa ou arterial para a manter aberta (ver secção "Outros medicamentos e Rivaroxabano Accord")
 - doenças hemorrágicas
 - tensão arterial muito alta, não controlada por tratamento médico
 - doenças do seu estômago ou intestinos que podem resultar em hemorragia, ex.: inflamação dos intestinos ou estômago, ou inflamação do esófago ex.: devido à doença de refluxo gastroesofágico (doença em que o ácido do estômago sobe para o esófago) ou tumores localizados no estômago ou intestinos ou trato genital ou trato urinário
 - um problema com os vasos sanguíneos do fundo do olho (retinopatia)
 - uma doença dos pulmões em que os seus brônquios estão alargados e cheios de pús (bronquiectasias) ou hemorragia anterior dos pulmões
- se tem uma válvula cardíaca protésica
- se o seu médico determinar que a sua tensão arterial é instável ou está planeado outro tratamento ou procedimento cirúrgico para remover o coágulo de sangue dos seus pulmões.
- se tem uma doença chamada síndrome antifosfolípídica (uma doença do sistema imunitário que provoca um aumento do risco de coágulos sanguíneos), informe o seu médico, que decidirá se o tratamento necessita de ser alterado

Se algumas das situações acima se aplicar a si, informe o seu médico antes de tomar Rivaroxabano Accord. O seu médico decidirá se deve ser tratado com este medicamento e se deve ser mantido sob uma observação mais atenta.

Se necessitar de ser operado

- é muito importante tomar Rivaroxabano Accord antes e após a cirurgia, exatamente às horas que o seu médico lhe indicou.
- Se a cirurgia envolve a colocação de um cateter ou injeção na coluna vertebral (ex.: anestesia epidural ou espinal ou redução da dor):
 - é muito importante tomar Rivaroxabano Accord exatamente às horas que o seu médico lhe indicou
 - informe imediatamente o seu médico se apresentar adormecimento ou fraqueza das pernas ou problemas com o seu intestino ou bexiga após terminar a anestesia, porque é necessário um cuidado urgente.

Crianças e adolescentes

Rivaroxabano Accord **não é recomendado para pessoas com menos de 18 anos de idade**. Não existe informação suficiente sobre a sua utilização em crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e Rivaroxabano Accord

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos não sujeitos a receita médica.

Se está a tomar

- alguns medicamentos para as infeções fúngicas (ex.: fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), a menos que seja apenas aplicado na pele
- comprimidos de cetoconazol (utilizados para tratar a síndrome de Cushing – quando o organismo produz um excesso de cortisol)
- alguns medicamentos para infeções bacterianas (ex.: claritromicina, eritromicina)
- alguns medicamentos antivirais para VIH / SIDA (ex.: ritonavir)
- outros medicamentos para diminuir a coagulação sanguínea (ex.: enoxaparina, clopidogrel ou antagonistas da vitamina K como a varfarina e o acenocumarol)

- anti-inflamatórios e medicamentos para aliviar a dor (ex.: naproxeno ou ácido acetilsalicílico)
- dronedarona, um medicamento para tratar o batimento cardíaco anormal
- alguns medicamentos para tratar a depressão (inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) ou inibidores da recaptção da serotonina e norepinefrina (IRSN))

Se alguma das situações acima se aplicar a si, informe o seu médico antes de tomar Rivaroxabano Accord, porque o efeito de Rivaroxabano Accord pode estar aumentado. O seu médico decidirá se deve ser tratado com este medicamento e se deve ser mantido sob uma observação mais atenta.

Se o seu médico considerar que corre risco de desenvolver úlceras do estômago ou intestino, poderá prescrever-lhe também um tratamento preventivo de úlcera.

- **Se está a tomar**

- alguns medicamentos para o tratamento da epilepsia (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital)
- hipericão (*Hypericum perforatum*), um produto à base de plantas utilizado para a depressão
- rifampicina, um antibiótico

Se alguma das situações acima se aplicar a si, informe o seu médico antes de tomar Rivaroxabano Accord, porque o efeito de Rivaroxabano Accord pode estar diminuído. O seu médico decidirá se deve ser tratado com Rivaroxabano Accord e se deve ser mantido sob uma observação mais atenta.

Gravidez e amamentação

Não tome Rivaroxabano Accord se está grávida ou a amamentar. Se existe a possibilidade de poder ficar grávida, utilize um contraceptivo fiável, enquanto toma Rivaroxabano Accord. Se engravidar, enquanto está a tomar este medicamento, informe o seu médico imediatamente, que decidirá como deverá ser tratada.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Rivaroxabano Accord pode causar tonturas (efeito indesejável frequente) ou desmaio (efeito indesejável pouco frequente) (ver secção 4, “Efeitos indesejáveis possíveis”). Não deve conduzir, andar de bicicleta ou utilizar qualquer ferramenta ou máquinas se for afetado por estes sintomas.

Rivaroxabano Accord contém lactose e sódio

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Rivaroxabano Accord

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Que quantidade tomar

- Para prevenir a formação de coágulos de sangue nas veias após artoplastia da anca ou joelho
A dose recomendada é 1 comprimido de Rivaroxabano Accord 10 mg uma vez ao dia.
- Para tratar coágulos de sangue nas veias das suas pernas e coágulos de sangue nos vasos sanguíneos dos seus pulmões e para prevenir o reaparecimento de coágulos de sangue
Após pelo menos 6 meses de tratamento dos coágulos de sangue, a dose recomendada é de um comprimido de 10 mg uma vez ao dia ou um comprimido de 20 mg uma vez ao dia. O seu médico receitou-lhe Rivaroxabano Accord 10 mg uma vez ao dia.

Engolir o comprimido de preferência com água.
Rivaroxabano Accord pode ser tomado com ou sem alimentos.

Se tiver dificuldade em engolir o comprimido inteiro, fale com o seu médico sobre outras formas de tomar Rivaroxabano Accord. O comprimido pode ser esmagado e misturado com água ou puré de maçã imediatamente antes de o tomar.

Se necessário, o seu médico pode administrar-lhe também o comprimido Rivaroxabano Accord esmagado através de uma sonda gástrica.

Quando tomar Rivaroxabano Accord

Tome o comprimido todos os dias, até que o seu médico lhe diga para parar.

Tente tomar o comprimido sempre à mesma hora, todos os dias, para ajudá-lo a lembrar-se da sua toma.

O seu médico decidirá durante quanto tempo deve continuar o tratamento.

Para prevenir a formação de coágulos de sangue nas veias após artoplastia da anca ou joelho:

Tome o primeiro comprimido 6 - 10 horas após a sua cirurgia.

Se foi submetido a uma grande cirurgia da anca, tomará normalmente os comprimidos durante 5 semanas.

Se foi submetido a uma grande cirurgia do joelho, tomará normalmente os comprimidos durante 2 semanas.

Se tomar mais Rivaroxabano Accord do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico se tiver tomado demasiados comprimidos de Rivaroxabano Accord. Tomar Rivaroxabano Accord em excesso aumenta o risco de hemorragia.

Caso se tenha esquecido de tomar Rivaroxabano Accord

Caso se tenha esquecido de uma dose, tome-a assim que se lembrar. Tome o próximo comprimido no dia seguinte e, em seguida, continue a tomar o comprimido uma vez ao dia como habitualmente.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Rivaroxabano Accord

Não pare de tomar Rivaroxabano Accord sem falar primeiro com o seu médico, porque Rivaroxabano Accord impede o desenvolvimento de uma situação grave.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Como outros medicamentos similares para reduzir a formação de coágulos sanguíneos, Rivaroxabano Accord pode causar hemorragia que podem potencialmente causar risco de vida. Uma hemorragia excessiva pode levar a uma queda súbita da tensão arterial (choque). Em alguns casos, a hemorragia pode não ser óbvia.

Informe imediatamente o seu médico, se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Sinais de hemorragia

- hemorragia no cérebro ou interior do crânio (sintomas podem incluir dor de cabeça, fraqueza de um dos lados, vômitos, tonturas, diminuição do nível de consciência e rigidez do pescoço. Uma urgência médica grave. Procure ajuda médica imediatamente!)

- perda de sangue prolongada ou excessiva
- sensação anormal de fraqueza, cansaço, palidez, tonturas, dores de cabeça, inchaço inexplicável, falta de ar, dor no peito ou angina de peito

O seu médico pode decidir mantê-lo sob uma observação mais atenta ou alterar o tratamento.

Sinais de reações cutâneas graves

- disseminação intensa da erupção cutânea, bolhas ou lesões das mucosas, ex.: na boca ou olhos (síndrome Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica).
- uma reação medicamentosa que causa erupção cutânea, febre, inflamação dos órgãos internos, anormalidades no sangue e doença sistémica (síndrome de DRESS).

A frequência destes efeitos indesejáveis é muito rara (até 1 em 10 000 pessoas).

Sinais de reações alérgicas graves

- inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta; dificuldade em engolir; urticária e dificuldades respiratórias; queda súbita da pressão arterial.

A frequência de reações alérgicas graves é muito rara (reações anafiláticas, incluindo choque anafilático; podem afetar até 1 em 10.000 pessoas) e pouco frequentes (angioedema e edema alérgico; podem afetar até 1 em cada 100 pessoas).

Lista global dos efeitos indesejáveis possíveis

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- diminuição dos glóbulos vermelhos o que pode provocar palidez da pele e causar fraqueza ou falta de ar
- hemorragia no estômago ou intestino, hemorragia urogenital (incluindo sangue na urina e período menstrual intenso), hemorragia pelo nariz, hemorragia das gengivas
- hemorragia nos olhos (incluindo hemorragia na parte branca dos olhos)
- hemorragia num tecido ou cavidade do seu corpo (hematoma, nódoas negras)
- tossir sangue
- hemorragia da pele ou sob a pele
- hemorragia após uma cirurgia
- secreção de sangue ou fluído de uma ferida cirúrgica
- inchaço dos membros
- dor nos membros
- função dos rins diminuída (pode ser observada em testes realizados pelo seu médico)
- febre
- dor de estômago, indigestão, má disposição, prisão de ventre, diarreia
- tensão arterial baixa (os sintomas podem ser sensação de tonturas ou desmaio ao levantar-se)
- diminuição da força e energia de um modo geral (fraqueza, cansaço), dores de cabeça, tonturas
- erupção na pele, comichão na pele
- testes sanguíneos poderão demonstrar um aumento das enzimas do fígado

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- hemorragia no cérebro ou no interior do crânio (ver acima, sinais de hemorragia)
- hemorragia numa articulação causando dor e inchaço
- trombocitopenia (baixo número de plaquetas, que são células que ajudam o sangue a coagular)
- reações alérgicas, incluindo reações alérgicas da pele
- função do fígado diminuída (pode ser observada em testes efetuados pelo seu médico)
- testes sanguíneos poderão demonstrar um aumento da bilirrubina, de algumas enzimas pancreáticas ou do fígado ou do número de plaquetas
- desmaio
- sensação de mal-estar
- batimento cardíaco mais rápido
- boca seca
- urticária (erupção da pele com comichão)

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- hemorragia num músculo
- colestase (diminuição do fluxo biliar), hepatite incl. lesão hepatocelular (inflamação do fígado incl. lesão do fígado)
- amarelecimento da pele e dos olhos (icterícia)
- inchaço localizado
- acumulação de sangue (hematoma) na sua virilha como uma complicação de um procedimento cardíaco no qual um cateter é inserido no interior de uma artéria da sua perna (pseudoaneurisma)

Muito raros (podem afetar até 1 em 10 000 pessoas)

- acumulação de eosinófilos, um tipo de glóbulos brancos, granulócitos, no sangue que causam inflamação no pulmão (pneumonia eosinofílica)

Desconhecido (frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- insuficiência renal após uma hemorragia grave
- hemorragia no rim, por vezes com presença de sangue na urina, levando à incapacidade dos rins funcionarem adequadamente (nefropatia relacionada com anticoagulante)
- aumento da pressão nos músculos das pernas ou braços após uma hemorragia, que pode causar dor, inchaço, sensação alterada, adormecimento ou paralisia (síndrome compartimental após uma hemorragia)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Appendix V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Rivaroxabano Accord

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e em cada blister ou frasco após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de condições especiais de conservação.

Trituração dos comprimidos

Os comprimidos triturados são estáveis em água ou puré de maçã até 4 horas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Rivaroxabano Accord

- A substância ativa é o rivaroxabano. Cada comprimido contém 10 mg de rivaroxabano.
- Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada
Croscarmellose sódica (E468)
Laurilsulfato de sódio (E487)
Hipromelose 2910 (viscosidade nominal 5,1 mPa.S) (E464)
Celulose microcristalina (E460)
Sílica coloidal anidra (E551)
Estearato de magnésio (E572)

Revestimento por película

Macrogol 4000 (E1521)
Hipromelose 2910 (viscosidade nominal 5,1 mPa.S) (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172).

Qual o aspeto de Rivaroxabano Accord e conteúdo da embalagem

Rivaroxabano Accord 10 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película, biconvexos, redondos, com aproximadamente 6,00 mm de diâmetro, cor de rosa a cor de rosa claro, com a gravação "IL1" numa das faces e lisos na outra face.

Rivaroxabano Accord comprimidos revestidos por película são acondicionados em blisters de PVC transparente/alumínio disponíveis:

- em blisters de 5, 10, 14, 28, 30, 98 ou 100 comprimidos ou
- em blisters perfurados para dose unitária de 10 x 1 ou 100 x 1 comprimidos.

Rivaroxabano Accord comprimidos revestidos por película também estão disponíveis em frascos de PEAD contendo 30, 90 ou 500 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta,
Barcelona, 08039
Espanha

Fabricante

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Polónia

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Espanha

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Países Baixos

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Rivaroxabano Accord 15 mg comprimidos revestidos por película **Rivaroxabano Accord 20 mg comprimidos revestidos por película** rivaroxabano

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Rivaroxabano Accord e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Rivaroxabano Accord
3. Como tomar Rivaroxabano Accord
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Rivaroxabano Accord
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Rivaroxabano Accord e para que é utilizado

Rivaroxabano Accord contém a substância ativa rivaroxabano e é usado em adultos para:

- prevenir a formação de coágulos de sangue no cérebro (acidente vascular cerebral) e noutros vasos sanguíneos do seu corpo se tiver uma forma de ritmo cardíaco irregular chamado fibrilhação auricular não-valvular.
- tratar coágulos de sangue nas veias das suas pernas (trombose venosa profunda) e nos vasos sanguíneos dos seus pulmões (embolismo pulmonar) e para prevenir o reaparecimento de coágulos de sangue nos vasos sanguíneos das suas pernas e/ou pulmões.

Rivaroxabano Accord é utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade e com peso corporal igual ou superior a 30 kg para:

- tratar coágulos de sangue e prevenir a reocorrência de coágulos de sangue nas veias ou nos vasos sanguíneos dos pulmões, após o tratamento inicial durante, pelo menos, 5 dias com medicamentos injetáveis utilizados para tratar coágulos de sangue.

Rivaroxabano Accord pertence a um grupo de medicamentos chamados agentes antitrombóticos. Atua através do bloqueio de um fator de coagulação sanguínea (fator Xa) reduzindo assim a tendência do sangue para formar coágulos.

2. O que precisa de saber antes de tomar Rivaroxabano Accord

Não tome Rivaroxabano Accord

- se tem alergia ao rivaroxabano ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se está a sangrar excessivamente
- se tem uma doença ou situação num órgão do corpo que aumente o risco de hemorragia grave (ex.: úlcera no estômago, lesão ou hemorragia no cérebro, cirurgia recente do cérebro ou dos olhos)

- se está a tomar medicamentos para prevenir a coagulação sanguínea (ex.: varfarina, dabigatran, apixabano ou heparina), exceto quando estiver a mudar de tratamento anticoagulante ou enquanto receber heparina através de uma linha venosa ou arterial para a manter aberta
- se tem uma doença no fígado, que leva a um aumento do risco de hemorragias
- se está grávida ou a amamentar

Não tome Rivaroxabano Accord e informe o seu médico se alguma destas situações se aplica a si.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Rivaroxabano Accord.

Tome especial cuidado com Rivaroxabano Accord

- se tem um risco aumentado de hemorragia, uma vez que pode ser o caso de situações como:
 - doença grave dos rins em adultos e doença renal moderada ou grave em crianças e adolescentes, uma vez que a sua função renal pode afetar a quantidade de medicamento que funciona no seu corpo
 - se está a tomar outros medicamentos para prevenir coágulos de sangue (ex.: varfarina, dabigatran, apixabano ou heparina), quando estiver a mudar de tratamento anticoagulante ou enquanto receber heparina através de uma linha venosa ou arterial para a manter aberta (ver secção "Outros medicamentos e Rivaroxabano Accord")
 - doenças hemorrágicas
 - tensão arterial muito alta, não controlada por tratamento médico
 - doenças do seu estômago ou intestinos que podem resultar em hemorragia, ex.: inflamação dos intestinos ou estômago, ou inflamação do esófago ex.: devido à doença de refluxo gastroesofágico (doença em que o ácido do estômago sobe para o esófago) ou tumores localizados no estômago ou intestinos ou trato genital ou trato urinário
 - um problema com os vasos sanguíneos do fundo do olho (retinopatia)
 - uma doença dos pulmões em que os seus brônquios estão alargados e cheios de pús (bronquiectasias) ou anterior hemorragia dos pulmões
- se tem uma válvula cardíaca protésica
- se o seu médico determinar que a sua tensão arterial é instável ou está planeado outro tratamento ou procedimento cirúrgico para remover o coágulo de sangue dos seus pulmões
- se tem uma doença chamada síndrome antifosfolipídica (uma doença do sistema imunitário que provoca um aumento do risco de coágulos sanguíneos), informe o seu médico, que decidirá se o tratamento necessita de ser alterado

Se algumas das situações acima se aplicar a si, informe o seu médico antes de tomar Rivaroxabano Accord. O seu médico decidirá se deve ser tratado com este medicamento e se deve ser mantido sob uma observação mais atenta.

Se necessitar de ser operado

- é muito importante tomar Rivaroxabano Accord antes e após a cirurgia, exatamente às horas que o seu médico lhe indicou.
- se a cirurgia envolve a colocação de um cateter ou injeção na coluna vertebral (ex.: anestesia epidural ou espinal ou redução da dor):
 - é muito importante tomar Rivaroxabano Accord exatamente às horas que o seu médico lhe indicou, antes e após injeção ou remoção do cateter
 - informe imediatamente o seu médico se apresentar adormecimento ou fraqueza das pernas ou problemas com o seu intestino ou bexiga após terminar a anestesia, porque é necessário um cuidado urgente.

Crianças e adolescentes

Rivaroxabano Accord **não é recomendado para crianças com peso corporal inferior a 30 kg**. Não existe informação suficiente sobre a sua utilização de Rivaroxabano Accord em crianças e adolescentes nas indicações para adultos.

Outros medicamentos e Rivaroxabano Accord

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos não sujeitos a receita médica.

- **Se está a tomar**

- alguns medicamentos para as infeções fúngicas (ex.: fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), a menos que seja apenas aplicado na pele
- comprimidos de cetoconazol (utilizados para tratar a síndrome de Cushing – quando o organismo produz um excesso de cortisol)
- alguns medicamentos para infeções bacterianas (ex.: claritromicina, eritromicina)
- alguns medicamentos anti-virais para VIH / SIDA (ex.: ritonavir)
- outros medicamentos para diminuir a coagulação sanguínea (ex.: enoxaparina, clopidogrel ou antagonistas da vitamina K tais como a varfarina e o acenocumarol)
- anti-inflamatórios e medicamentos para aliviar a dor (ex.: naproxeno ou ácido acetilsalicílico)
- dronedarona, um medicamento para tratar o batimento cardíaco anormal
- alguns medicamentos para tratar a depressão (inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) ou inibidores da recaptção da serotonina e norepinefrina (IRSN))

Se algumas das situações acima se aplicar a si, informe o seu médico antes de tomar Rivaroxabano Accord, porque o efeito de Rivaroxabano Accord pode estar aumentado. O seu médico decidirá se deve ser tratado com este medicamento e se deve ser mantido sob uma observação mais atenta.

Se o seu médico considerar que corre risco de desenvolver úlceras do estômago ou intestino, poderá prescrever-lhe também um tratamento preventivo de úlcera.

- **Se está a tomar**

- alguns medicamentos para o tratamento da epilepsia (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital)
- hipericão (*Hypericum perforatum*), um produto à base de plantas utilizado para a depressão
- rifampicina, um antibiótico

Se algumas das situações acima se aplicar a si, informe o seu médico antes de tomar Rivaroxabano Accord, porque o efeito de Rivaroxabano Accord pode estar diminuído. O seu médico decidirá se deve ser tratado com Rivaroxabano Accord e se deve ser mantido sob uma observação mais atenta.

Gravidez e amamentação

Não tome Rivaroxabano Accord se está grávida ou a amamentar. Se existe a possibilidade de poder ficar grávida, utilize um contraceptivo fiável, enquanto toma Rivaroxabano Accord. Se engravidar, enquanto está a tomar este medicamento, informe o seu médico imediatamente, que decidirá como deverá ser tratada.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Rivaroxabano Accord pode causar tonturas (efeito indesejável frequente) ou desmaio (efeito indesejável pouco frequente) (ver secção 4, “Efeitos indesejáveis possíveis”). Não deve conduzir, andar de bicicleta ou utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas se for afetado por estes sintomas.

Rivaroxabano Accord contém lactose e sódio

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Rivaroxabano Accord

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Tem de tomar Rivaroxabano Accord juntamente com uma refeição.
Engolir o(s) comprimido(s) de preferência com água.

Se tiver dificuldade em engolir o comprimido inteiro, fale com o seu médico sobre outras formas de tomar Rivaroxabano Accord. O comprimido pode ser esmagado e misturado com água ou puré de maçã imediatamente antes de o tomar. Esta mistura deve ser imediatamente seguida por alimentos. Se necessário, o seu médico pode administrar-lhe também o comprimido Rivaroxabano Accord esmagado através de uma sonda gástrica.

Que quantidade tomar

Adultos

- Para prevenir a formação de coágulos de sangue no cérebro (acidente vascular cerebral) e noutros vasos sanguíneos do seu corpo
A dose recomendada é de um comprimido de Rivaroxabano Accord 20 mg uma vez ao dia.
Se tiver problemas nos rins, a dose pode ser reduzida para um comprimido de Rivaroxabano Accord 15 mg uma vez ao dia.

Se precisa de um procedimento para tratar vasos sanguíneos bloqueados no seu coração (chamado intervenção coronária percutânea - ICP com colocação de *stent*), existe uma evidência limitada para reduzir a dose para um comprimido de Rivaroxabano Accord 15 mg uma vez ao dia (ou um comprimido de Rivaroxabano Accord 10 mg uma vez ao dia no caso dos seus rins não estarem a funcionar corretamente) juntamente com um medicamento antiplaquetário como o clopidogrel.

- Para tratar coágulos de sangue nas veias das suas pernas e coágulos de sangue nos vasos sanguíneos dos seus pulmões e para prevenir o reaparecimento de coágulos de sangue
A dose recomendada é de um comprimido de Rivaroxabano Accord 15 mg duas vezes ao dia durante as primeiras 3 semanas. Para o tratamento após as 3 semanas, a dose recomendada é de um comprimido de Rivaroxabano Accord 20 mg uma vez ao dia.
Após pelo menos 6 meses de tratamento para os coágulos de sangue, o seu médico poderá decidir continuar com o tratamento com um comprimido de 10 mg uma vez ao dia ou um comprimido de 20 mg uma vez ao dia.
Se tiver problemas nos rins e estiver a tomar um comprimido de Rivaroxabano Accord 20 mg uma vez ao dia, o seu médico pode decidir reduzir a dose para um comprimido de Rivaroxabano Accord 15 mg uma vez ao dia, após 3 semanas de tratamento, se o risco de hemorragia for superior ao risco de ter outro coágulo no sangue.

Crianças e adolescentes

A dose de Rivaroxabano Accord depende do peso corporal e será calculada pelo médico.

- A dose recomendada em crianças e adolescentes com **peso corporal entre 30 kg e menos de 50 kg** é de um comprimido de **15 mg de Rivaroxabano Accord** uma vez por dia.
- A dose recomendada em crianças e adolescentes com **peso corporal de 50 kg ou mais** é de um comprimido de **20 mg de Rivaroxabano Accord** uma vez por dia.

Tome cada dose de Rivaroxabano Accord com uma bebida (ex.: água ou sumo) durante uma refeição. Tome os comprimidos todos os dias, aproximadamente, à mesma hora. Considere pôr um alarme para se lembrar.

Para os familiares ou cuidadores: observe, por favor, a criança de forma a assegurar que a dose completa é tomada.

Como a dose de Rivaroxabano Accord se baseia no peso corporal, é importante manter as consultas agendadas com o médico, uma vez que a dose poderá ter de ser ajustada à medida que o peso vai mudando.

Nunca ajuste a dose de Rivaroxabano Accord sozinho. O médico ajustará a dose, se necessário.

Não divida o comprimido numa tentativa de obter uma fração de uma dose do comprimido. Se for necessária uma dose mais baixa, queira utilizar a apresentação alternativa de rivaroxabano granulado para suspensão oral disponível no mercado. Utilize, por favor, rivaroxabano granulado para suspensão oral em crianças e adolescentes que não são capazes de engolir os comprimidos inteiros.

Se a suspensão oral não estiver disponível, pode esmagar-se o comprimido de Rivaroxabano Accord e misturá-lo com água ou puré de maçã imediatamente antes de ser tomado. Esta mistura deve ser imediatamente seguida de comida. Se necessário, o seu médico poderá também administrar-lhe o comprimido de Rivaroxabano Accord esmagado através de um tubo até ao estômago (sonda gástrica).

Se cuspir a dose ou se vomitar

- menos de 30 minutos depois de ter tomado Rivaroxabano Accord, tome uma nova dose.
- mais de 30 minutos depois de ter tomado Rivaroxabano Accord, não tome uma nova dose. Neste caso, tome a dose seguinte de Rivaroxabano Accord à hora habitual.

Contacte o médico se cuspir a dose ou se vomitar repetidamente depois de tomar Rivaroxabano Accord.

Quando tomar Rivaroxabano Accord

Tome o(s) comprimido(s) todos os dias, até que o seu médico lhe diga para parar.

Tente tomar o(s) comprimido(s) sempre à mesma hora, todos os dias, para ajudá-lo a lembrar-se da sua toma.

O seu médico decidirá durante quanto tempo deverá continuar o tratamento.

Para prevenir a formação de coágulos de sangue no cérebro (acidente vascular cerebral) e noutros vasos sanguíneos do seu corpo:

Se for necessário restabelecer o seu batimento cardíaco para o normal, por um procedimento chamado cardioversão, tome Rivaroxabano Accord às horas que o seu médico lhe indicou.

Se tomar mais Rivaroxabano Accord do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico se tiver tomado demasiados comprimidos de Rivaroxabano Accord. Tomar Rivaroxabano Accord em excesso aumenta o risco de hemorragia.

Caso se tenha esquecido de tomar Rivaroxabano Accord

- Adultos, crianças e adolescentes:

Se estiver a tomar um comprimido de 20 mg ou um comprimido de 15 mg uma vez ao dia e se tiver esquecido de uma dose, tome-a assim que se lembrar. Não tome mais do que um comprimido no mesmo dia para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome o próximo comprimido no dia seguinte e, em seguida, continue a tomar um comprimido uma vez ao dia.

- Adultos:

Se estiver a tomar um comprimido de 15 mg duas vezes ao dia e se tiver esquecido de uma dose, tome-a assim que se lembrar. Não tome mais do que dois comprimidos de 15 mg no mesmo dia. Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, pode tomar dois comprimidos de 15 mg ao mesmo tempo para perfazer o total de dois comprimidos (30 mg) num dia. No dia seguinte deve continuar a tomar um comprimido de 15 mg duas vezes ao dia.

Se parar de tomar Rivaroxabano Accord

Não pare de tomar Rivaroxabano Accord sem falar primeiro com o seu médico, porque Rivaroxabano Accord trata e previne situações graves.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Como outros medicamentos similares para reduzir a formação de coágulos sanguíneos, Rivaroxabano Accord pode causar uma hemorragia que pode potencialmente causar risco de vida. Uma hemorragia excessiva pode levar a uma queda súbita da tensão arterial (choque). Em alguns casos, a hemorragia pode não ser óbvia.

Informe imediatamente o seu médico, se sentir ou a sua criança sentir, algum dos seguintes efeitos indesejáveis

Sinais de hemorragia

- hemorragia no cérebro ou interior do crânio (sintomas podem incluir dor de cabeça, fraqueza de um dos lados, vômitos, tonturas, diminuição do nível de consciência e rigidez do pescoço. Uma urgência médica grave. Procure ajuda médica imediatamente!)
- perda de sangue prolongada ou excessiva
- sensação anormal de fraqueza, cansaço, palidez, tonturas, dores de cabeça, inchaço inexplicável, falta de ar, dor no peito ou angina de peito

O seu médico pode decidir mantê-lo sob uma observação mais atenta ou alterar o tratamento.

Sinais de reações cutâneas graves

- disseminação intensa da erupção cutânea, bolhas ou lesões das mucosas, ex.: na boca ou olhos (síndrome Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica).
- uma reação medicamentosa que causa erupção cutânea, febre, inflamação dos órgãos internos, anormalidades hematológicas e doença sistêmica (síndrome de DRESS).

A frequência destes efeitos indesejáveis é muito rara (até 1 em 10.000 pessoas).

Sinais de reações alérgicas graves

- inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta; dificuldade em engolir; urticária e dificuldades respiratórias; queda súbita da pressão arterial.

A frequência de reações alérgicas graves é muito rara (reações anafiláticas, incluindo choque anafilático; podem afetar até 1 em 10.000 pessoas) e pouco frequentes (angioedema e edema alérgico; podem afetar até 1 em cada 100 pessoas).

Lista global dos efeitos indesejáveis possíveis observados em adultos, crianças e adolescentes

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- diminuição dos glóbulos vermelhos, o que pode provocar palidez da pele e causar fraqueza ou falta de ar
- hemorragia no estômago ou intestino, hemorragia urogenital (incluindo sangue na urina e período menstrual intenso), hemorragia pelo nariz, hemorragia das gengivas
- hemorragia nos olhos (incluindo hemorragia da parte branca dos olhos)
- hemorragia num tecido ou uma cavidade do corpo (hematoma, nódulos negros)
- tossir sangue
- hemorragia da pele ou sob a pele
- hemorragia após uma cirurgia
- secreção de sangue ou fluido de uma ferida cirúrgica
- inchaço dos membros
- dor nos membros
- função dos rins diminuída (pode ser observada em testes realizados pelo seu médico)
- febre
- dor de estômago, indigestão, má disposição, prisão de ventre, diarreia
- tensão arterial baixa (os sintomas podem ser sensação de tonturas ou desmaio ao levantar-se)
- diminuição da força e energia de um modo geral (fraqueza, cansaço), dores de cabeça, tonturas

- erupção na pele, comichão na pele
- testes sanguíneos poderão demonstrar um aumento de algumas enzimas hepáticas

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- hemorragia no cérebro ou no interior do crânio (ver acima, sinais de hemorragia)
- hemorragia numa articulação causando dor e inchaço
- trombocitopenia (baixo número de plaquetas, que são células que ajudam o sangue a coagular)
- reações alérgicas, incluindo reações alérgicas da pele
- função do fígado diminuída (pode ser observada em testes efetuados pelo seu médico)
- testes sanguíneos poderão demonstrar um aumento da bilirrubina, de algumas enzimas pancreáticas ou do número de plaquetas
- desmaio
- sensação de mal-estar
- batimento cardíaco mais rápido
- boca seca
- urticária (erupção da pele com comichão)

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- hemorragia num músculo
- colestase (diminuição do fluxo biliar), hepatite incl. lesão hepatocelular (inflamação do fígado incl. lesão do fígado)
- amarelecimento da pele e dos olhos (icterícia)
- inchaço localizado
- acumulação de sangue (hematoma) na sua virilha como uma complicação de um procedimento cardíaco no qual um cateter é inserido no interior de uma artéria da sua perna (pseudoaneurisma)

Muito raros (podem afetar até 1 em 10 000 pessoas)

- acumulação de eosinófilos, um tipo de glóbulos brancos, granulócitos, no sangue que causam inflamação no pulmão (pneumonia eosinofílica)

Desconhecido (frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- insuficiência renal após uma hemorragia grave
- hemorragia no rim, por vezes com presença de sangue na urina, levando à incapacidade dos rins funcionarem adequadamente (nefropatia relacionada com anticoagulante)
- aumento da pressão nos músculos das suas pernas ou braços após uma hemorragia, que pode causar dor, inchaço, sensação alterada, adormecimento ou paralisia (síndrome compartimental após uma hemorragia)

Efeitos indesejáveis em crianças e adolescentes

Em geral, os efeitos indesejáveis observados em crianças e adolescentes tratados com Rivaroxabano Accord foram semelhantes, em tipo, aos observados em adultos, e foram principalmente de intensidade ligeira a moderada.

Efeitos indesejáveis que foram mais frequentemente observados em crianças e adolescentes:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- dores de cabeça,
- febre,
- hemorragia pelo nariz,
- vômitos

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- aumento do batimento cardíaco,
- as análises ao sangue poderão revelar um aumento da bilirrubina (pigmento da biliar)
- trombocitopenia (número baixo de plaquetas que são as células que ajudam o sangue a coagular)
- hemorragia menstrual intensa

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- as análises ao sangue poderão revelar um aumento numa subcategoria da bilirrubina (bilirrubina direta, pigmento da biliar)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Rivaroxabano Accord

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e em cada blister ou frasco após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de condições especiais de conservação.

Trituração dos comprimidos

Os comprimidos triturados são estáveis em água ou puré de maçã até 4 horas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Rivaroxabano Accord

- A substância ativa é o rivaroxabano. Cada comprimido contém 15 ou 20 mg de rivaroxabano.
- Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada
Croscarmelose sódica (E468)
Laurilsulfato de sódio (E487)
Hipromelose 2910 (viscosidade nominal 5,1 mPa.S) (E464)
Celulose microcristalina (E460)
Sílica coloidal anidra (E551)
Estearato de magnésio (E572)

Revestimento por película

Macrogol 4000 (E1521)
Hipromelose 2910 (viscosidade nominal 5,1 mPa.S) (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)

Qual o aspeto de Rivaroxabano Accord e conteúdo da embalagem

Rivaroxabano Accord 15 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película, biconvexos, redondos, com aproximadamente 5,00 mm de diâmetro, de cor vermelha, com a gravação "IL" numa das faces e lisos na outra face.

Rivaroxabano Accord comprimidos revestidos por película são acondicionados em blisters de PVC transparente/alumínio disponíveis:

- em blisters 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 ou 100 comprimidos ou
 - em blisters perfurados para dose unitária de 10 x 1 ou 100 x 1 comprimidos.
- Rivaroxabano Accord comprimidos revestidos por película também estão disponíveis em frascos de PEAD contendo 30, 90 ou 500 comprimidos.

Rivaroxabano Accord 20 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película, biconvexos, redondos, com aproximadamente 6,00 mm de diâmetro, de cor vermelho acastanhado, com a gravação "IL3" numa das faces e lisos na outra face.

Rivaroxabano Accord comprimidos revestidos por película são acondicionados em blisters de PVC transparente/alumínio disponíveis:

- em blisters de 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 ou 100 comprimidos ou
- em blisters perfurados para dose unitária de 10 x 1 ou 100 x 1 comprimidos.

Rivaroxabano Accord comprimidos revestidos por película também estão disponíveis em frascos de PEAD contendo 30, 90 ou 500 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifíci Est 6ª planta,
Barcelona, 08039
Espanha

Fabricante

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Polónia

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Espanha

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Países Baixos

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Rivaroxabano Accord 15 mg comprimidos revestidos por película Rivaroxabano Accord 20 mg comprimidos revestidos por película

Embalagem de Tratamento Inicial

Não utilizar em crianças
rivaroxabano

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Rivaroxabano Accord e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Rivaroxabano Accord
3. Como tomar Rivaroxabano Accord
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Rivaroxabano Accord
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Rivaroxabano Accord e para que é utilizado

Rivaroxabano Accord contém a substância ativa rivaroxabano e é usado em adultos para:

- tratar coágulos de sangue nas veias das suas pernas (trombose venosa profunda) e nos vasos sanguíneos dos seus pulmões (embolismo pulmonar) e para prevenir o reaparecimento de coágulos de sangue nos vasos sanguíneos das suas pernas e/ou pulmões.

Rivaroxabano Accord pertence a um grupo de medicamentos chamados agentes antitrombóticos. Atua através do bloqueio de um fator de coagulação sanguínea (fator Xa) reduzindo assim a tendência do sangue para formar coágulos.

2. O que precisa de saber antes de tomar Rivaroxabano Accord

Não tome Rivaroxabano Accord

- se tem alergia ao rivaroxabano ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se está a sangrar excessivamente
- se tem uma doença ou situação num órgão do corpo que aumente o risco de hemorragia grave (ex.: úlcera no estômago, lesão ou hemorragia no cérebro, cirurgia recente do cérebro ou dos olhos)
- se está a tomar medicamentos para prevenir a coagulação sanguínea (ex.: varfarina, dabigatran, apixabano ou heparina), exceto quando estiver a mudar de tratamento anticoagulante ou enquanto receber heparina através de uma linha venosa ou arterial para a manter aberta
- se tem uma doença no fígado, que leva a um aumento do risco de hemorragias
- se está grávida ou a amamentar

Não tome Rivaroxabano Accord e informe o seu médico se alguma destas situações se aplica a si.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Rivaroxabano Accord.

Tome especial cuidado com Rivaroxabano Accord

- se tem um risco aumentado de hemorragia, uma vez que pode ser o caso de situações como:
 - doença grave dos rins, uma vez que a sua função renal pode afetar a quantidade de medicamento que funciona no seu corpo
 - se está a tomar outros medicamentos para prevenir coágulos de sangue (ex.: varfarina, dabigatran, apixabano ou heparina), quando estiver a mudar de tratamento anticoagulante ou enquanto receber heparina através de uma linha venosa ou arterial para a manter aberta (ver secção "Outros medicamentos e Rivaroxabano Accord")
 - doenças hemorrágicas
 - tensão arterial muito alta, não controlada por tratamento médico
 - doenças do seu estômago ou intestinos que podem resultar em hemorragia, ex.: inflamação dos intestinos ou estômago, ou inflamação do esófago ex.: devido à doença de refluxo gastroesofágico (doença em que o ácido do estômago sobe para o esófago) ou tumores localizados no estômago ou intestinos ou trato genital ou trato urinário
 - um problema com os vasos sanguíneos do fundo do olho (retinopatia)
 - uma doença dos pulmões em que os seus brônquios estão alargados e cheios de pús (bronquiectasias) ou anterior hemorragia dos pulmões
- se tem uma válvula cardíaca protésica
- se o seu médico determinar que a sua tensão arterial é instável ou está planeado outro tratamento ou procedimento cirúrgico para remover o coágulo de sangue dos seus pulmões
- se tem uma doença chamada síndrome antifosfolipídica (uma doença do sistema imunitário que provoca um aumento do risco de coágulos sanguíneos), informe o seu médico, que decidirá se o tratamento necessita de ser alterado

Se algumas das situações acima se aplicar a si, informe o seu médico antes de tomar Rivaroxabano Accord. O seu médico decidirá se deve ser tratado com este medicamento e se deve ser mantido sob uma observação mais atenta.

Se necessitar de ser operado

- é muito importante tomar Rivaroxabano Accord antes e após a cirurgia, exatamente às horas que o seu médico lhe indicou.
- se a cirurgia envolve a colocação de um cateter ou injeção na coluna vertebral (ex.: anestesia epidural ou espinal ou redução da dor):
 - é muito importante tomar Rivaroxabano Accord exatamente às horas que o seu médico lhe indicou, antes e após injeção ou remoção do cateter
 - informe imediatamente o seu médico se apresentar adormecimento ou fraqueza das pernas ou problemas com o seu intestino ou bexiga após terminar a anestesia, porque é necessário um cuidado urgente.

Crianças e adolescentes

A embalagem de tratamento inicial de Rivaroxabano Accord **não é recomendado para pessoas com menos de 18 anos de idade**, uma vez que foi concebida especificamente para o tratamento de doentes adultos e não é apropriada para utilização em crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e Rivaroxabano Accord

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos não sujeitos a receita médica.

- **Se está a tomar**
 - alguns medicamentos para as infeções fúngicas (ex.: fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), a menos que seja apenas aplicado na pele
 - comprimidos de cetoconazol (utilizados para tratar a síndrome de Cushing – quando o organismo produz um excesso de cortisol)
 - alguns medicamentos para infeções bacterianas (ex.: claritromicina, eritromicina)
 - alguns medicamentos anti-virais para VIH / SIDA (ex.: ritonavir)

- outros medicamentos para diminuir a coagulação sanguínea (ex.: enoxaparina, clopidogrel ou antagonistas da vitamina K tais como a varfarina e o acenocumarol)
- anti-inflamatórios e medicamentos para aliviar a dor (ex.: naproxeno ou ácido acetilsalicílico)
- dronedarona, um medicamento para tratar o batimento cardíaco anormal
- alguns medicamentos para tratar a depressão (inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) ou inibidores da recaptação da serotonina e norepinefrina (IRSN))

Se algumas das situações acima se aplicar a si, informe o seu médico antes de tomar Rivaroxabano Accord, porque o efeito de Rivaroxabano Accord pode estar aumentado. O seu médico decidirá se deve ser tratado com este medicamento e se deve ser mantido sob uma observação mais atenta.

Se o seu médico considerar que corre risco de desenvolver úlceras do estômago ou intestino, poderá prescrever-lhe também um tratamento preventivo de úlcera.

- **Se está a tomar**

- alguns medicamentos para o tratamento da epilepsia (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital)
- hipericão (*Hypericum perforatum*), um produto à base de plantas utilizado para a depressão
- rifampicina, um antibiótico

Se algumas das situações acima se aplicar a si, informe o seu médico antes de tomar Rivaroxabano Accord, porque o efeito de Rivaroxabano Accord pode estar diminuído. O seu médico decidirá se deve ser tratado com Rivaroxabano Accord e se deve ser mantido sob uma observação mais atenta.

Gravidez e amamentação

Não tome Rivaroxabano Accord se está grávida ou a amamentar. Se existe a possibilidade de poder ficar grávida, utilize um contraceptivo fiável, enquanto toma Rivaroxabano Accord. Se engravidar, enquanto está a tomar este medicamento, informe o seu médico imediatamente, que decidirá como deverá ser tratada.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Rivaroxabano Accord pode causar tonturas (efeito indesejável frequente) ou desmaio (efeito indesejável pouco frequente) (ver secção 4, “Efeitos indesejáveis possíveis”). Não deve conduzir, andar de bicicleta ou utilizar qualquer ferramenta ou máquinas se for afetado por estes sintomas.

Rivaroxabano Accord contém lactose e sódio

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Rivaroxabano Accord

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Tem de tomar Rivaroxabano Accord juntamente com uma refeição.
Engolir o(s) comprimido(s) de preferência com água.

Se tiver dificuldade em engolir o comprimido inteiro, fale com o seu médico sobre outras formas de tomar Rivaroxabano Accord. O comprimido pode ser esmagado e misturado com água ou puré de maçã imediatamente antes de o tomar. Esta mistura deve ser imediatamente seguida por alimentos.

Se necessário, o seu médico pode administrar-lhe também o comprimido Rivaroxabano Accord esmagado através de uma sonda gástrica.

Que quantidade tomar

A dose recomenda é um comprimido de Rivaroxabano Accord 15 mg 2 vezes ao dia para as primeiras 3 semanas. Após as 3 semanas o tratamento, a dose recomendada é um comprimido de Rivaroxabano Accord 20 mg uma vez por dia.

Esta embalagem de tratamento inicial de 15 mg e 20 mg de Rivaroxabano Accord é apenas para as 4 primeiras semanas de tratamento.

Após terminar esta embalagem o tratamento continuará com Rivaroxabano Accord 20 mg uma vez por dia como o seu médico o informou.

Se tiver problemas nos rins, o seu médico pode decidir reduzir a dose para um comprimido de Rivaroxabano Accord 15 mg uma vez ao dia, após 3 semanas de tratamento, se o risco de hemorragia for superior ao risco de ter outro coágulo no sangue.

Quando tomar Rivaroxabano Accord

Tome o(s) comprimido(s) todos os dias, até que o seu médico lhe diga para parar.

Tente tomar o(s) comprimido(s) sempre à mesma hora, todos os dias, para ajudá-lo a lembrar-se da sua toma.

O seu médico decidirá durante quanto tempo deverá continuar o tratamento.

Se tomar mais Rivaroxabano Accord do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico se tiver tomado demasiados comprimidos de Rivaroxabano Accord. Tomar Rivaroxabano Accord em excesso aumenta o risco de hemorragia.

Caso se tenha esquecido de tomar Rivaroxabano Accord

- Se estiver a tomar um comprimido de 15 mg duas vezes ao dia e se tiver esquecido de uma dose, tome-a assim que se lembrar. Não tome mais do que dois comprimidos de 15 mg no mesmo dia. Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, pode tomar dois comprimidos de 15 mg ao mesmo tempo para perfazer o total de dois comprimidos (30 mg) num dia. No dia seguinte deve continuar a tomar um comprimido de 15 mg duas vezes ao dia.
- Se estiver a tomar um comprimido de 20 mg uma vez ao dia e se tiver esquecido de uma dose, tome-a assim que se lembrar. Não tome mais do que um comprimido no mesmo dia para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome o próximo comprimido no dia seguinte e, em seguida, continue a tomar um comprimido uma vez ao dia.

Se parar de tomar Rivaroxabano Accord

Não pare de tomar Rivaroxabano Accord sem falar primeiro com o seu médico, porque Rivaroxabano Accord trata e previne situações graves.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Como outros medicamentos similares para reduzir a formação de coágulos sanguíneos, Rivaroxabano Accord pode causar uma hemorragia que pode potencialmente causar risco de vida. Uma hemorragia excessiva pode levar a uma queda súbita da tensão arterial (choque). Em alguns casos, a hemorragia pode não ser óbvia.

**Informe imediatamente o seu médico, se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis:
Sinais de hemorragia**

- hemorragia no cérebro ou interior do crânio (sintomas podem incluir dor de cabeça, fraqueza de um dos lados, vômitos, tonturas, diminuição do nível de consciência e rigidez do pescoço. Uma urgência médica grave. Procure ajuda médica imediatamente!)
- perda de sangue prolongada ou excessiva
- sensação anormal de fraqueza, cansaço, palidez, tonturas, dores de cabeça, inchaço inexplicável, falta de ar, dor no peito ou angina de peito

O seu médico pode decidir mantê-lo sob uma observação mais atenta ou alterar o tratamento.

Sinais de reações cutâneas graves

- disseminação intensa da erupção cutânea, bolhas ou lesões das mucosas, ex.: na boca ou olhos (síndrome Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica).
- uma reação medicamentosa que causa erupção cutânea, febre, inflamação dos órgãos internos, anormalidades no sangue e doença sistêmica (síndrome de DRESS).

A frequência destes efeitos indesejáveis é muito rara (até 1 em 10.000 pessoas).

Sinais de reações alérgicas graves

- inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta; dificuldade em engolir; urticária e dificuldades respiratórias; queda súbita da pressão arterial.

A frequência de reações alérgicas graves é muito rara (reações anafiláticas, incluindo choque anafilático; podem afetar até 1 em 10.000 pessoas) e pouco frequentes (angioedema e edema alérgico; podem afetar até 1 em cada 100 pessoas).

Lista global dos efeitos indesejáveis possíveis

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- diminuição dos glóbulos vermelhos, o que pode provocar palidez da pele e causar fraqueza ou falta de ar
- hemorragia no estômago ou intestino, hemorragia urogenital (incluindo sangue na urina e período menstrual intenso), hemorragia pelo nariz, hemorragia das gengivas
- hemorragia nos olhos (incluindo hemorragia da parte branca dos olhos)
- hemorragia num tecido ou uma cavidade do corpo (hematoma, nódoas negras)
- tossir sangue
- hemorragia da pele ou sob a pele
- hemorragia após uma cirurgia
- secreção de sangue ou fluido de uma ferida cirúrgica
- inchaço dos membros
- dor nos membros
- função dos rins diminuída (pode ser observada em testes realizados pelo seu médico)
- febre
- dor de estômago, indigestão, má disposição, prisão de ventre, diarreia
- tensão arterial baixa (os sintomas podem ser sensação de tonturas ou desmaio ao levantar-se)
- diminuição da força e energia de um modo geral (fraqueza, cansaço), dores de cabeça, tonturas
- erupção na pele, comichão na pele
- testes sanguíneos poderão demonstrar um aumento de algumas enzimas hepáticas

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- hemorragia no cérebro ou no interior do crânio (ver acima, sinais de hemorragia)
- hemorragia numa articulação causando dor e inchaço
- trombocitopenia (baixo número de plaquetas, que são células que ajudam o sangue a coagular)
- reações alérgicas, incluindo reações alérgicas da pele
- função do fígado diminuída (pode ser observada em testes efetuados pelo seu médico)
- testes sanguíneos poderão demonstrar um aumento da bilirrubina, de algumas enzimas pancreáticas ou do número de plaquetas
- desmaio
- sensação de mal-estar
- batimento cardíaco mais rápido
- boca seca

- urticária (erupção da pele com comichão)

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- hemorragia num músculo
- colestase (diminuição do fluxo biliar), hepatite incl. lesão hepatocelular (inflamação do fígado incl. lesão do fígado)
- amarelecimento da pele e dos olhos (icterícia)
- inchaço localizado
- acumulação de sangue (hematoma) na sua virilha como uma complicação de um procedimento cardíaco no qual um cateter é inserido no interior de uma artéria da sua perna (pseudoaneurisma)

Muito raros (podem afetar até 1 em 10 000 pessoas)

- acumulação de eosinófilos, um tipo de glóbulos brancos, granulócitos, no sangue que causam inflamação no pulmão (pneumonia eosinofílica)

Desconhecido (frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- insuficiência renal após uma hemorragia grave
- hemorragia no rim, por vezes com presença de sangue na urina, levando à incapacidade dos rins funcionarem adequadamente (nefropatia relacionada com anticoagulante)
- aumento da pressão nos músculos das suas pernas ou braços após uma hemorragia, que pode causar dor, inchaço, sensação alterada, adormecimento ou paralisia (síndrome compartimental após uma hemorragia)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Rivaroxabano Accord

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de condições especiais de conservação.

Trituração dos comprimidos

Os comprimidos triturados são estáveis em água ou puré de maçã até 4 horas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Rivaroxabano Accord

- A substância ativa é o rivaroxabano. Cada comprimido contém 15 ou 20 mg de rivaroxabano, respetivamente.
- Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada
Croscarmelose sódica (E468)
Laurilsulfato de sódio (E487)
Hipromelose 2910 (viscosidade nominal 5,1 mPa.S) (E464)
Celulose microcristalina (E460)
Sílica coloidal anidra (E551)
Estearato de magnésio (E572)

Revestimento por película

Macrogol 4000 (E1521)
Hipromelose 2910 (viscosidade nominal 5,1 mPa.S) (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172).

Qual o aspeto de Rivaroxabano Accord e conteúdo da embalagem

Rivaroxabano Accord 15 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película, biconvexos, redondos, com aproximadamente 5,00 mm de diâmetro, de cor vermelha, com a gravação "IL" numa das faces e "2" na outra face..

Rivaroxabano Accord 20 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película, biconvexos, redondos, com aproximadamente 6,00 mm de diâmetro, de cor vermelho escuro, com a gravação "IL3" numa das faces e lisos na outra face..

Embalagem de tratamento inicial para as primeiras 4 semanas: cada embalagem de 49 comprimidos revestidos por película para as primeiras 4 semanas de tratamento contém:

42 comprimidos comprimidos revestidos por película de 15 mg de rivaroxabano e 7 comprimidos revestidos de 20 mg de rivaroxabano numa carteira de cartão.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifíci Est 6ª planta,
Barcelona, 08039
Espanha

Fabricante

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Polónia

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Espanha

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Países Baixos

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.