

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO PRODUTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivaroxaban Koanaa 10 mg Comprimidos orodispersíveis

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada película orodispersível contém 10 mg de Rivaroxaban

Excipiente com efeito conhecido

Cada película orodispersível contém 0,125 mg de Hidroxistearato de macrogolglicerilo, ver secção 4.4.

Para a lista completa de excipientes, consulte a secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Filme orodispersível

Filme fino de cor vermelha clara, de forma retangular, que se dissolve na boca. Cada filme tem aproximadamente 20 x 28 mm e **0,080 mm de espessura**.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Prevenção de TEV em doentes adultos submetidos a cirurgia eletiva de substituição da anca ou do joelho

A dose recomendada é de 10 mg de rivaroxabano por via oral uma vez ao dia. A dose inicial deve ser tomada 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, que é determinado pelo tipo de cirurgia ortopédica.

- Para doentes submetidos a cirurgia major do quadril, recomenda-se uma duração de tratamento de 5 semanas.
- Para doentes submetidos a cirurgia major do joelho, recomenda-se um tratamento com duração de 2 semanas.

Se uma dose for esquecida, o doente deve tomar Rivaroxaban Koanaa imediatamente e, em seguida, continuar no dia seguinte com a ingestão diária, como antes.

Tratamento de TVP, tratamento de EP e prevenção de TVP e EP recorrentes

A dose recomendada para o tratamento inicial de TVP ou EP aguda é de 15 mg duas vezes ao dia durante as primeiras três semanas, seguida de 20 mg uma vez ao dia para o tratamento contínuo e prevenção de TVP e EP recorrentes.

Deve ser considerada uma terapia de curta duração (pelo menos 3 meses) em doentes com TVP ou EP provocadas por fatores de risco transitórios importantes (ou seja, cirurgia major ou traumatismo recente). Deve ser considerada uma terapia de duração mais longa em doentes com TVP ou EP provocados e não relacionadas com fatores de risco transitórios importantes, TVP ou EP não provocadas ou um historial de TVP ou EP recorrentes.

Quando for indicada a prevenção prolongada de TVP e EP recorrentes (após a conclusão de pelo menos 6 meses de terapia para TVP ou EP), a dose recomendada é de 10 mg uma vez ao dia. Em doentes nos quais o risco de TVP ou EP recorrente é considerado elevado, tais como aqueles com comorbidades complicadas, ou que desenvolveram TVP ou EP recorrente durante a prevenção prolongada com Rivaroxaban Koanaa 10 mg uma vez ao dia, deve ser considerada uma dose de Rivaroxaban Koanaa 20 mg uma vez ao dia.

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

	Período de tempo	Esquema posológico	Dose diária total
Tratamento e prevenção de TVP e EP recorrentes	Dia 1-21	15 mg duas vezes ao dia	30 mg
	A partir do dia 22	20 mg uma vez ao dia	20 mg
Prevenção de TVP e EP recorrentes	Após conclusão de pelo menos 6 meses de terapia para TVP ou EP	10 mg uma vez ao dia ou 20 mg uma vez ao dia	10 mg ou 20 mg

Se uma dose for esquecida durante a fase de tratamento com 15 mg duas vezes ao dia (dia 1 - 21), o doente deve tomar Rivaroxaban Koanaa imediatamente para garantir a ingestão de 30 mg de Rivaroxaban Koanaa por dia. Neste caso, dois comprimidos orodispersíveis de 15 mg podem ser tomados de uma só vez. O doente deve continuar com a ingestão regular de 15 mg duas vezes ao dia, conforme recomendado, no dia seguinte.

Se uma dose for esquecida durante a fase de tratamento de uma vez ao dia, o doente deve tomar Rivaroxaban Koanaa imediatamente e continuar no dia seguinte com a ingestão de uma vez ao dia, conforme recomendado. A dose não deve ser duplicada no mesmo dia para compensar uma dose esquecida.

Conversão de antagonistas da vitamina K (AVK) para Rivaroxaban Koanaa

Para doentes tratados para TVP, EP e prevenção de recorrência, o tratamento com AVK deve ser interrompido e a terapia com Rivaroxaban Koanaa deve ser iniciada assim que o INR for $\leq 2,5$.

Ao converter doentes de doentes para Rivaroxaban Koanaa, os valores da razão normalizada internacional (INR) ficarão falsamente elevados após a ingestão de Rivaroxaban Koanaa. O INR não é válido para medir a atividade anticoagulante do Rivaroxaban Koanaa e, portanto, não deve ser usado (ver secção 4.5).

Conversão de Rivaroxaban Koanaa para antagonistas da vitamina K (AVK)

Existe a possibilidade de anticoagulação inadequada durante a transição do Rivaroxaban Koanaa para AVK. Deve ser assegurada uma anticoagulação adequada e contínua durante qualquer transição para um anticoagulante alternativo. Deve ter-se em atenção que o Rivaroxaban Koanaa pode contribuir para um INR elevado.

Em doentes que estão a converter Rivaroxaban Koanaa para AVK, o AVK deve ser administrado concomitantemente até que o INR seja $\geq 2,0$. Durante os primeiros dois dias do período de conversão, deve ser utilizada a dosagem inicial padrão de AVK, seguida da dosagem de AVK, conforme orientado pelo teste de INR. Enquanto os doentes estiverem a tomar Rivaroxaban Koanaa e AVK, o INR não deve ser testado antes de 24 horas após a dose anterior, mas antes da dose seguinte de Rivaroxaban Koanaa. Uma vez interrompido o Rivaroxaban Koanaa, o teste de INR pode ser realizado de forma fiável pelo menos 24 horas após a última dose (ver secções 4.5 e 5.2).

Conversão de anticoagulantes parenterais para Rivaroxaban Koanaa

Para doentes que estão atualmente a receber um anticoagulante parenteral, interrompa o anticoagulante parenteral e inicie o Rivaroxaban Koanaa 0 a 2 horas antes do horário da próxima administração programada do medicamento parenteral (por exemplo, heparinas de baixo peso molecular) ou no momento da interrupção de um medicamento parenteral administrado continuamente (por exemplo, heparina não fracionada intravenosa).

Conversão de Rivaroxaban Koanaa para anticoagulantes parenterais

Administre a primeira dose do anticoagulante parenteral no momento em que a próxima dose de Rivaroxaban Koanaa seria tomada.

Populações especiais

Compromisso renal

Dados clínicos limitados para doentes com Compromisso renal grave (depuração da creatinina 15-29 ml/min) indicam que as concentrações plasmáticas de rivaroxabano estão significativamente aumentadas. Por conseguinte, Rivaroxaban Koanaa deve ser utilizado com precaução nestes doentes. A utilização não é recomendada em doentes com depuração da creatinina < 15 ml/min (ver secções 4.4 e 5.2).

- Para a prevenção de TEV em doentes adultos submetidos a cirurgia eletiva de substituição da anca ou do joelho, não é necessário ajustar a dose em doentes com Compromisso renal ligeira (depuração da creatinina 50-80 ml/min) ou Compromisso renal moderada (depuração da creatinina 30-49 ml/min) (ver secção 5.2).
- Para o tratamento da TVP, tratamento da EP e prevenção da TVP e EP recorrentes, não é necessário ajustar a dose recomendada em doentes com Compromisso renal ligeira (depuração da creatinina 50-80 ml/min) (ver secção 5.2).
Em doentes com Compromisso renal moderada (depuração da creatinina 30-49 ml/min) ou grave (depuração da creatinina 15-29 ml/min): os doentes devem ser tratados com 15 mg duas vezes ao dia durante as primeiras 3 semanas. Posteriormente, quando a dose recomendada for de 20 mg uma vez ao dia, deve-se considerar uma redução da dose de 20 mg uma vez ao dia para 15 mg uma vez ao dia se o risco avaliado de hemorragia do doente superar o risco de TVP e EP recorrentes. A recomendação para o uso de 15 mg baseia-se em modelos farmacocinéticos e não foi estudada neste contexto clínico (ver secções 4.4, 5.1 e 5.2).
Quando a dose recomendada é de 10 mg uma vez ao dia, não é necessário ajustar a dose recomendada.

Compromisso hepático

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

População idosa

Não é necessário ajustar a dose (ver secção 5.2)

Peso corporal

Não é necessário ajustar a dose (ver secção 5.2)

Sexo

Sem ajuste da dose (ver secção 5.2)

População pediátrica

A segurança e eficácia de Rivaroxaban Koanaa 10 mg Comprimidos Orodispersíveis em crianças com idades compreendidas entre os 0 e os 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Por conseguinte, Rivaroxaban Koanaa 10 mg Comprimidos Orodispersíveis não é recomendado para utilização em crianças com idades inferiores a 18 anos.

Modo de administração

Os comprimidos orodispersíveis de Rivaroxaban Koanaa 10 mg destinam-se a uso oral e podem ser tomados com ou sem alimentos e também com ou sem água (ver secção 5.2). O comprimido deve ser deixado a desintegrar-se na boca do doente antes de ser engolido com saliva.

- a) Para abrir a saqueta, deve ser segurada com o lado mais curto virado para cima, que está marcado com uma seta.
- b) Em seguida, a saqueta deve ser aberta separando cuidadosamente as duas partes na marca da seta. Cada parte deve ser segurada entre o polegar e o indicador, utilizando uma mão para cada parte.
- c) Ambas as partes da saqueta devem ser rasgadas em direções opostas até ficarem completamente separadas. O filme orodispersível ficará exposto e localizado numa das metades da saqueta.
- d) A película orodispersível deve ser removida da saqueta com os dedos secos e colocada diretamente na língua. A boca do doente deve estar vazia. A película orodispersível deve ser tomada imediatamente após a abertura da saqueta.

Importante: O filme orodispersível não deve ser manuseado com as mãos molhadas.

4.3 Contraindicações

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

Hemorragia ativa clinicamente significativa.

Lesão ou condição, se considerada um risco significativo para hemorragia grave. Isto pode incluir ulceração gastrointestinal atual ou recente, presença de neoplasias malignas com alto risco de hemorragia, lesão cerebral ou espinhal recente, cirurgia cerebral, espinhal ou oftalmológica recente, hemorragia intracraniana recente, varizes esofágicas conhecidas ou suspeitas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou anomalias vasculares intraspinais ou intracerebrais graves.

Tratamento concomitante com quaisquer outros anticoagulantes, por exemplo, heparina não fracionada (HNF), heparinas de baixo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados da heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orais (varfarina, dabigatrana etexilato, apixabana, etc.), exceto em circunstâncias específicas de mudança da terapia anticoagulante (ver secção 4.2) ou quando a HNF é administrada em doses necessárias para manter um cateter venoso ou arterial central aberto (ver secção 4.5).

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

Gravidez e aleitamento (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Recomenda-se a vigilância clínica de acordo com a prática de anticoagulação durante todo o período de tratamento.

Risco hemorrágico

Tal como com outros anticoagulantes, os doentes que tomam Rivaroxaban Koanaa devem ser cuidadosamente observados quanto a sinais de hemorragia. Recomenda-se a utilização com precaução em condições com risco aumentado de hemorragia e . A administração de Rivaroxaban Koanaa deve ser interrompida se ocorrer hemorragia grave (ver secção 4.9).

Nos estudos clínicos, foram observadas hemorragias mucosas (ou seja, epistaxe, gengival, gastrointestinal, geniturinária, incluindo hemorragia vaginal anormal ou aumento da hemorragia menstrual) e anemia com maior frequência durante o tratamento prolongado com rivaroxabano em comparação com o tratamento com AVK. Assim, além da vigilância clínica adequada, os testes laboratoriais de hemoglobina/hematócrito podem ser úteis para detetar hemorragias ocultas e quantificar a relevância clínica de hemorragias evidentes, conforme considerado apropriado.

Vários subgrupos de doentes, conforme detalhado abaixo, 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 recebem Rivaroxaban Koanaa para prevenção de TEV após cirurgia eletiva de substituição da anca ou joelho, isso pode ser feito por meio de exames físicos regulares dos doentes, observação atenta da drenagem da ferida cirúrgica e medições periódicas da hemoglobina. Qualquer queda inexplicável na hemoglobina ou pressão arterial deve levar à procura do local da hemorragia.

Embora o tratamento com rivaroxabano não exija monitorização de rotina da exposição, os níveis de rivaroxabano medidos com um ensaio quantitativo calibrado do anti-fator Xa podem ser úteis em situações excecionais em que o conhecimento da exposição à rivaroxabano pode ajudar a informar as decisões clínicas, por exemplo, sobredosagem e cirurgia de emergência (ver secções 5.1 e 5.2).

Compromisso renal

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

Rivaroxaban Koanaa deve ser utilizado com precaução em doentes com depuração da creatinina entre 15 e 29 ml/min. A utilização não é recomendada em doentes com depuração da creatinina < 15 ml/min (ver secções 4.2 e 5.2).

Em doentes com Compromisso renal moderada (depuração da creatinina 30-49 ml/min) que recebem concomitantemente outros medicamentos que aumentam as concentrações plasmáticas de rivaroxabano, Rivaroxaban Koanaa deve ser utilizado com precaução (ver secção 4.5).

Interação com outros medicamentos

A utilização de Rivaroxaban Koanaa não é recomendada em doentes que estejam a receber tratamento sistémico concomitante com antimicóticos azólicos (tais como cetoconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol) ou inibidores da protease do VIH (por exemplo, ritonavir). Estas substâncias ativas são inibidores potentes do CYP3A4 e da P-gp e, por conseguinte, podem aumentar as concentrações plasmáticas de rivaroxaban para um nível clinicamente relevante (2,6 vezes, em média), o que pode conduzir a um aumento do risco de hemorragia (ver secção 4.5).

Deve ter-se cuidado se os doentes forem tratados concomitantemente com medicamentos que afetam a hemostase, tais como medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), ácido acetilsalicílico (ASA) e inibidores da agregação plaquetária ou inibidores seletivos da recaptção da serotonina

(ISRS) e inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (IRSN). Para doentes em risco de doença gastrointestinal ulcerativa, pode ser considerado um tratamento profilático adequado (ver secção 4.5).

Outros fatores de risco hemorrágico

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

- distúrbios hemorrágicos congénitos ou adquiridos
- hipertensão arterial grave não controlada
- outras doenças gastrointestinais sem ulceração ativa que possam potencialmente levar a complicações hemorrágicas (por exemplo, doença inflamatória intestinal, esofagite, gastrite e doença do refluxo gastroesofágico)
- retinopatia vascular
- bronquiectasia ou histórico de hemorragia pulmonar

Doentes com cancro

Os doentes com doença maligna podem estar simultaneamente em 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, da terapia antineoplásica e do estágio da doença. Os tumores localizados no trato gastrointestinal ou geniturinário têm sido associados a um risco aumentado de hemorragia durante a terapia com rivaroxabano. Em doentes com neoplasias malignas com alto risco de hemorragia, o uso de rivaroxabano é contraindicado (ver secção 4.3).

Doentes com válvulas protéticas

O rivaroxaban não deve ser utilizado para tromboprofilaxia em doentes que tenham sido recentemente submetidos a substituição transcater da válvula aórtica (TAVR). A segurança e eficácia do rivaroxaban não foram estudadas em doentes com válvulas cardíacas protéticas; por conseguinte, não existem dados que comprovem que o rivaroxaban proporciona uma anticoagulação adequada nesta população de doentes. O tratamento com Rivaroxaban Koanaa não é recomendado para estes doentes.

Doentes com síndrome antifosfolípide

Os anticoagulantes orais de ação direta (DOACs), incluindo o rivaroxaban, não são recomendados para doentes com histórico de trombose diagnosticados com síndrome antifosfolípide. Em particular, para doentes que são triplamente positivos (para anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti-beta 2-glicoproteína I), o tratamento com DOACs pode estar associado a taxas aumentadas de eventos trombóticos recorrentes em comparação com a terapia com antagonistas da vitamina K.

Cirurgia de fratura de anca

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

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

O rivaroxaban Koanaa não é recomendado como alternativa à heparina não fracionada em doentes com embolismo pulmonar que estejam hemodinamicamente instáveis ou que possam receber trombólise ou embolectomia pulmonar, uma vez que a segurança e eficácia do rivaroxaban não foram estabelecidas nessas situações clínicas.

Anestesia espinal/epidural ou punção

Quando se recorre à anestesia neuroaxial (anestesia espinal/epidural) ou à punção espinal/epidural, os doentes tratados com agentes antitrombóticos para a prevenção de complicações tromboembólicas correm o risco de desenvolver um hematoma epidural ou espinal que pode resultar em paralisia

prolongada ou permanente. O risco destes eventos pode ser aumentado pela utilização pós-operatória de cateteres epidurais de demora ou pela utilização concomitante de medicamentos que afetam a hemostase. O risco também pode ser aumentado por punções epidurais ou espinhais traumáticas ou repetidas. Os doentes devem ser monitorizados frequentemente quanto a sinais e sintomas de comprometimento neurológico (por exemplo, dormência ou fraqueza nas pernas, disfunção intestinal ou da bexiga). Se for observado comprometimento neurológico, é necessário um diagnóstico e tratamento urgentes. Antes da intervenção neuroaxial, o médico deve considerar o benefício potencial versus o risco em doentes anticoagulados ou em doentes a serem anticoagulados para trombotoprofilaxia.

Para reduzir o risco potencial de hemorragia associado ao uso concomitante de rivaroxabano e anestesia neuroaxial (epidural/espinhal) ou punção espinhal, considere o perfil farmacocinético da rivaroxabano. A colocação ou remoção de um cateter epidural ou punção lombar é melhor realizada quando o efeito anticoagulante da rivaroxabano é estimado como baixo (ver secção 5.2). Devem decorrer pelo menos 18 horas após a última administração de rivaroxaban antes da remoção de um cateter epidural. Após a remoção do cateter, devem decorrer pelo menos 6 horas antes da administração da dose seguinte de rivaroxaban. Se ocorrer uma punção traumática, a administração de rivaroxaban deve ser adiada por 24 horas.

Recomendações de dosagem antes e após procedimentos invasivos e intervenções cirúrgicas, exceto cirurgias eletivas de substituição da anca ou joelho

Se for necessário um procedimento invasivo ou intervenção cirúrgica, Rivaroxaban Koanaa 10 mg deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes da intervenção, se possível e com base no julgamento clínico do médico.

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

Rivaroxaban Koanaa deve ser reiniciado o mais rapidamente possível após o procedimento invasivo ou intervenção cirúrgica, desde que a situação clínica o permita e tenha sido estabelecida uma hemostase adequada, conforme determinado pelo médico responsável pelo tratamento (ver secção 5.2).

População idosa

O aumento da idade pode aumentar o risco hemorrágico (ver secção 5.2).

Reações dermatológicas

Foram relatadas reações cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica e síndrome DRESS, durante a vigilância pós-comercialização, associadas ao uso de rivaroxaban (ver secção 4.8). Os doentes parecem estar em maior risco de estas reações no início do tratamento: o início da reação ocorre na maioria dos casos nas primeiras semanas de tratamento. O rivaroxaban deve ser descontinuado ao primeiro aparecimento de uma erupção cutânea grave (por exemplo, disseminada, intensa e/ou com bolhas) ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade em conjunto com lesões mucosas.

Informações sobre excipientes

O macroglicerol hidroxiestearato pode causar perturbações gástricas e diarreia.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por unidade de dosagem, ou seja, é essencialmente «sem sódio».

4.5 Interação com outros medicamentos e outras formas de interação

Inibidores do CYP3A4 e da P-gp

A coadministração de rivaroxabano com cetoconazol (400 mg uma vez ao dia) ou ritonavir (600 mg duas vezes ao dia) levou a um aumento de 2,6 vezes/2,5 vezes na AUC média da rivaroxabano e a um aumento de 1,7 vezes/1,6 vezes na C_{max} média da rivaroxabano, com aumentos significativos nos efeitos farmacodinâmicos, o que pode levar a um aumento do risco de hemorragia. Por conseguinte, a

utilização de Rivaroxaban Koanaa não é recomendada em doentes que estejam a receber tratamento sistémico concomitante com antimicóticos azólicos, tais como cetoconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol, ou inibidores da protease do VIH. Estas substâncias ativas são inibidores potentes tanto do CYP3A4 como da P-gp (ver secção 4.4).

Espera-se que as substâncias ativas que inibem fortemente apenas uma das vias de eliminação do rivaroxaban, CYP3A4 ou P-gp, aumentem as concentrações plasmáticas de rivaroxaban em menor grau. A claritromicina (500 mg duas vezes ao dia), por exemplo, considerada um inibidor potente do CYP3A4 e um inibidor moderado da P-gp, levou a um aumento de 1,5 vezes na AUC média do rivaroxaban e a um aumento de 1,4 vezes na C_{max} . A interação com a claritromicina provavelmente 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 P-gp, levou a um aumento de 1,3 vezes na AUC média e C_{max} do rivaroxaban. A interação com a eritromicina provavelmente não é clinicamente relevante na maioria dos doentes, mas pode ser potencialmente significativa em doentes de alto risco.

Em indivíduos com Compromisso renal ligeira, a eritromicina (500 mg três vezes ao dia) levou a um aumento de 1,8 vezes na AUC média do rivaroxaban e a um aumento de 1,6 vezes na C_{max} quando comparado com indivíduos com função renal normal. Em indivíduos com Compromisso renal moderada, a eritromicina levou a um aumento de 2,0 vezes na AUC média do rivaroxaban e a um aumento de 1,6 vezes na C_{max} quando comparado 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 ao dia), considerado um inibidor moderado do CYP3A4, levou a um aumento de 1,4 vezes na AUC média do rivaroxaban e a um aumento de 1,3 vezes na C_{max} média. A interação com o fluconazol provavelmente 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).

Dados os dados clínicos limitados disponíveis com a dronedarona, 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), observou-se um efeito aditivo na atividade anti-fator Xa, sem efeitos adicionais nos testes de coagulação (TP, TTPA). A enoxaparina não afetou a farmacocinética do rivaroxabano.

Devido ao aumento do risco de hemorragia, é necessário ter cuidado se os doentes forem tratados concomitantemente com quaisquer outros anticoagulantes (ver secções 4.3 e 4.4).

AINEs/inibidores da agregação plaquetária

Não se observou qualquer prolongamento clinicamente relevante do tempo de hemorragia após a administração concomitante de rivaroxabano (15 mg) e 500 mg de naproxeno. No entanto, podem existir indivíduos com uma resposta farmacodinâmica mais pronunciada.

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

O clopidogrel (dose de ataque de 300 mg seguida de uma dose de manutenção de 75 mg) não apresentou interação farmacocinética com o rivaroxaban (15 mg), mas foi observado um aumento relevante no tempo de sangramento num subgrupo de doentes que não estava correlacionado com a agregação plaquetária, a P-selectina ou os níveis do receptor GPIIb/IIIa.

Deve-se ter cuidado se os doentes forem tratados concomitantemente com AINEs (incluindo ácido acetilsalicílico) e inibidores da agregação plaquetária, pois esses medicamentos normalmente aumentam o risco de sangramento (ver secção 4.4).

ISRS/ISRS

Tal como com outros anticoagulantes, pode existir a possibilidade de os doentes apresentarem um risco aumentado de hemorragia em caso de utilização concomitante com ISRS ou IRSN, devido ao seu efeito relatado nas plaquetas. Quando utilizados concomitantemente no programa clínico do rivaroxaban, foram observadas taxas numericamente mais elevadas de hemorragias clinicamente relevantes, graves ou não graves, em todos os grupos de tratamento.

Varfarina

A conversão de doentes do antagonista da vitamina K varfarina (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 (Neoplastina) mais do que de forma aditiva (podem ser observados valores individuais de INR até 12), enquanto os efeitos sobre o aPTT, a inibição da atividade do fator Xa e o potencial de trombina endógena foram aditivos.

Se for desejável testar os efeitos farmacodinâmicos do rivaroxaban durante o período de conversão, a atividade anti-fator Xa, o PiCT e o Heptest podem ser usados, uma vez que estes testes não foram afetados pela varfarina. No quarto dia após a última dose de varfarina, todos os testes (incluindo PT, aPTT, inibição da atividade do fator Xa e ETP) refletiram apenas o efeito do rivaroxaban.

Se for desejável testar os efeitos farmacodinâmicos da varfarina durante o período de conversão, a medição do INR pode ser utilizada no C_{trough} do rivaroxaban (24 horas após a ingestão anterior do rivaroxaban), uma vez que este teste é minimamente afetado pelo rivaroxaban neste momento.

Não foi observada qualquer interação farmacocinética entre a varfarina e o rivaroxabano.

Indutores do CYP3A4

A coadministração de rivaroxabano com o forte indutor do CYP3A4 rifampicina levou a uma diminuição aproximada de 50% na AUC média da rivaroxabano, com diminuições paralelas nos seus efeitos farmacodinâmicos. O uso concomitante de rivaroxabano com outros indutores potentes do CYP3A4 (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou erva de São João (*Hypericum perforatum*)) também pode levar à redução das concentrações plasmáticas de rivaroxabano. Portanto, a administração concomitante de indutores potentes do CYP3A4 deve ser evitada, a menos que o doente seja observado de perto quanto a sinais e sintomas de trombose.

Outras terapias concomitantes

Não foram observadas interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas clinicamente significativas quando o rivaroxaban foi coadministrado com midazolam (substrato do CYP3A4), digoxina (substrato da P-gp), atorvastatina (substrato do CYP3A4 e da P-gp) ou omeprazol (inibidor da bomba de prótons). O rivaroxaban não inibe nem induz quaisquer isoformas importantes do CYP, como o CYP3A4.

Não foram observadas interações clinicamente relevantes com alimentos (ver secção 4.2).

Parâmetros laboratoriais

Os parâmetros de coagulação (por exemplo, PT, aPTT, HepTest) são afetados conforme esperado pelo modo de ação do rivaroxaban (ver secção 5.1).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A segurança e eficácia do rivaroxaban não foram estabelecidas em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Devido à potencial toxicidade reprodutiva, ao risco intrínseco de hemorragia e à evidência de que o rivaroxaban atravessa a placenta, o Rivaroxaban Koanaa é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

As mulheres com potencial para engravidar devem evitar engravidar durante o tratamento com rivaroxabano.

A amamentação

A segurança e eficácia do rivaroxaban não foram estabelecidas em mulheres a amamentar. Dados em animais indicam que o rivaroxaban é secretado no leite. Por conseguinte, Rivaroxaban Koanaa é contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3). Deve ser tomada uma decisão sobre se se deve interromper a amamentação ou interromper/abster-se da terapia.

Fertilidade

Não foram realizados estudos específicos com rivaroxaban em seres humanos para avaliar os efeitos na fertilidade. Num estudo sobre a fertilidade masculina e feminina em ratos, não foram observados efeitos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Rivaroxaban Koanaa tem uma influência menor na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Foram relatadas reações adversas como síncope (frequência: pouco frequente) e tonturas (frequência: frequente) (ver secção 4.8).

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança do rivaroxaban foi avaliada em treze estudos pivotais de fase III (ver Tabela 1).

No total, 69 608 doentes adultos em dezenove estudos de fase III e 488 doentes pediátricos em dois estudos de fase II e dois estudos de fase III foram expostos ao rivaroxaban.

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

Indicação	Número de doentes*	Dose diária total	Duração máxima do tratamento
Prevenção da tromboembolismo venoso (TEV) em doentes adultos submetidos a cirurgia eletiva de substituição do quadril ou joelho	6.097	10 mg	39 dias
Prevenção de TEV em doentes com doenças médicas	3.997	10 mg	39 dias
Tratamento de trombose venosa profunda (TVP), embolismo pulmonar (EP) e prevenção de recorrência	6.790	Dia 1 - 21: 30 mg Dia 22 e seguintes: 20 mg Após pelo menos 6 meses: 10 mg ou 20 mg	21 meses
Tratamento da TEV e prevenção da recorrência da TEV em recém-nascidos a termo e crianças com menos de 18 anos após o início do tratamento anticoagulante padrão	329	Dose ajustada ao peso corporal para alcançar uma exposição semelhante à observada em adultos tratados para TVP com 20 mg de rivaroxabano uma vez ao dia	12 meses
Prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémica em doentes com fibrilação atrial não valvular	7.750	20 mg	41 meses
Prevenção de eventos	10.225	5 mg ou 10 mg,	31 meses

aterotrombóticos em doentes após um SCA		respetivamente, coadministrados com AAS ou AAS mais clopidogrel ou ticlopidina	
Prevenção de eventos aterotrombóticos em doentes com DAC/DAP	18.244	5 mg coadministrado com AAS ou 10 mg isoladamente	47
	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 mais frequentemente relatadas em doentes que receberam rivaroxabano foram hemorragias (ver secção 4.4. e «Descrição de reações adversas selecionadas» abaixo) (Tabela 2). As hemorragias mais frequentemente relatadas foram epistaxe (4,5 %) e hemorragia do trato gastrointestinal (3,8 %).

Tabela 2: Taxas de eventos hemorrágicos* e anemia em doentes expostos ao rivaroxabano nos estudos de fase III concluídos em adultos e crianças

Indicação	Qualquer hemorragia	Anemia
Prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) em doentes adultos submetidos a cirurgia eletiva de substituição da anca ou do joelho	6,8% dos doentes	5,9% dos doentes
Prevenção de tromboembolismo venoso em doentes com doenças médicas	12,6% dos doentes	2,1% dos doentes
Tratamento de TVP, EP e prevenção de recorrência	23% dos doentes	1,6% dos doentes
Tratamento da TEV e prevenção da recorrência da TEV em recém-nascidos a termo e crianças com menos de 18 anos após o início do tratamento anticoagulante padrão	39,5% dos doentes	4,6% dos doentes
Prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémica em doentes com fibrilação atrial não valvular	28 por 100 anos-doente	2,5 por 100 anos-doente
Prevenção de eventos aterotrombóticos em doentes após um SCA	22 por 100 doentes anos	1,4 por 100 doentes anos
Prevenção de eventos aterotrombóticos em doentes com DAC/DAP	6,7 por 100 anos-doente	0,15 por 100 anos-doente**
	8,38 por 100 anos-doente #	0,74 por 100 anos-doente*** #

* Em todos os estudos com rivaroxabano, todos os eventos hemorrágicos são recolhidos, relatados e avaliados.

** No estudo COMPASS, há uma baixa incidência de anemia, pois foi aplicada uma abordagem seletiva para a recolha de eventos adversos

*** Foi aplicada uma abordagem seletiva à recolha de eventos adversos.

Do estudo VOYAGER PAD

Lista tabular de reações adversas

As frequências das reações adversas relatadas com o rivaroxabano em doentes adultos e pediátricos estão resumidas na Tabela 3 abaixo, por classe de órgão do sistema (em MedDRA) e por frequência.

As frequências são definidas como:

muito frequentes ($\geq 1/10$)

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

pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$)

muito raras ($< 1/10\ 000$)

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

Tabela 3: Todas as reações adversas relatadas em doentes adultos em estudos clínicos de fase III ou através do uso pós-comercialização* e em dois estudos de fase II e dois estudos de fase III em doentes pediátricos

Comuns	Incomuns	Raros	Muito raras	Desconhecidas
Distúrbios do sangue e do sistema linfático				
Anemia (incluindo respetivos parâmetros laboratoriais)	Trombocitose (incluindo aumento da contagem de plaquetas) ^A , trombocitopenia			
Distúrbios do sistema imunitário				
	Reação alérgica, dermatite alérgica, angioedema e edema alérgico		Reações anafiláticas, incluindo choque anafilático	
Distúrbios do sistema nervoso				
Tonturas, dor de cabeça	Hemorragia cerebral e intracraniana, síncope			
Distúrbios oculares				
Hemorragia ocular (incluindo hemorragia conjuntival)				
Distúrbios cardíacos				
	Taquicardia			
Distúrbios vasculares				
Hipotensão, hematoma				
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				
Epistaxe, hemoptise			Pneumonia eosinofílica	
Distúrbios gastrointestinais				
Sangramento gengival, hemorragia do trato gastrointestinal (incluindo hemorragia retal), dores gastrointestinais e abdominais, dispepsia, náusea, obstipação ^A , diarreia,	Boca seca			

vômitos ^A				
Distúrbios hepatobiliares				
Aumento das transaminases	Compromisso hepático, aumento da bilirrubina, aumento da fosfatase alcalina no sangue ^A , aumento da GGT ^A	Icterícia, aumento da bilirrubina conjugada (com ou sem aumento concomitante da ALT), colestase, hepatite (incluindo lesão hepatocelular)		
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Prurido (incluindo casos pouco frequentes de prurido generalizado), erupção cutânea, equimose, hemorragia cutânea e subcutâneas	Urticária		Síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica, síndrome DRESS	
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo				
Dor nas extremidades ^A	Hemartrose	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundária a hemorragia
Distúrbios renais e urinários				
Hemorragia do trato urogenital (incluindo hematuria e menorrágia ^B), Compromisso renal (incluindo aumento da creatinina no sangue aumentada, ureia no sangue aumentada)				Compromisso renal/Compromisso renal aguda secundária a uma hemorragia suficiente para causar hipoperfusão, Nefropatia relacionada com anticoagulantes
Distúrbios gerais e condições no local da administração				
Febre ^A , edema periférico, diminuição da força e energia gerais (incluindo fadiga e astenia)	Sensação de mal-estar (incluindo indisposição)	Edema localizado ^A		
Investigações				
	Aumento da LDH ^A , aumento da lipase ^A , aumento da amilase ^A			
Lesões, envenenamento e complicações do procedimento				
Hemorragia pós-		Pseudoaneurisma		

procedimento (incluindo anemia pós-operatória e hemorragia da ferida), contusão, secreção da ferida ^A		vascular ^C		
--	--	-----------------------	--	--

- A: observado na prevenção de TEV em doentes adultos submetidos a cirurgia eletiva de substituição da anca ou joelho
- B: observado no tratamento de TVP, EP e prevenção de recorrência, muito comum em mulheres < 55 anos
- C: observado como pouco comum na prevenção de eventos aterotrombóticos em doentes após um SCA (após intervenção coronária percutânea)
- * Foi aplicada uma abordagem seletiva pré-especificada para a recolha de eventos adversos em estudos selecionados de fase III. A incidência de reações adversas não aumentou e nenhuma nova reação adversa ao medicamento foi identificada após a análise desses estudos.

Descrição de reações adversas selecionadas

Devido ao modo de ação farmacológico, o uso de rivaroxabano pode estar associado a um risco aumentado de hemorragia oculta ou evidente em qualquer tecido ou órgão, o que pode resultar em anemia pós-hemorrágica. Os sinais, sintomas e gravidade (incluindo desfecho fatal) variam de acordo com a localização e o grau ou extensão da hemorragia e/ou anemia (ver secção 4.9 «Tratamento da hemorragia»). Nos estudos clínicos, hemorragias mucosas (ou seja, epistaxe, gengival, gastrointestinal, geniturinária, incluindo hemorragia vaginal anormal ou aumento da hemorragia menstrual) e anemia foram observadas com maior frequência durante o tratamento prolongado com rivaroxabano em comparação com o tratamento com AVK. Assim, além da vigilância clínica adequada, os testes laboratoriais de hemoglobina/hematócrito podem ser úteis para detetar hemorragias ocultas e quantificar a relevância clínica das hemorragias evidentes, conforme considerado apropriado. O risco de hemorragias pode ser aumentado em determinados grupos de doentes, por exemplo, doentes com hipertensão arterial grave não controlada e/ou em tratamento concomitante que afete a hemostase (ver secção 4.4 «Risco hemorrágico»). O sangramento menstrual pode ser intensificado e/ou prolongado.

As complicações hemorrágicas podem apresentar-se como fraqueza, palidez, tonturas, dor de cabeça ou inchaço inexplicável, dispneia e choque inexplicável. Em alguns casos, como consequência da anemia, foram observados sintomas de isquemia cardíaca, como dor no peito ou angina de peito.

Foram relatadas complicações conhecidas secundárias a hemorragias graves, tais como síndrome compartimental e Compromisso renal devido a hipoperfusão, ou nefropatia relacionada com anticoagulantes, para o rivaroxaban. Por conseguinte, a possibilidade de hemorragia deve ser considerada na avaliação do estado de qualquer doente anticoagulado.

Notificação de suspeitas de reações adversas

É importante comunicar suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento. Isso permite a monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Os profissionais de saúde devem comunicar quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação indicado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Foram relatados casos raros de sobredosagem até 1960 mg. Em caso de sobredosagem, o doente deve ser cuidadosamente observado quanto a complicações hemorrágicas ou outras reações adversas (ver secção «Tratamento da hemorragia»). Devido à absorção limitada, espera-se um efeito teto sem

aumento adicional da exposição plasmática média em doses supratrapêuticas de 50 mg de rivaroxaban ou superiores.

Está disponível um agente reversor específico (andexanet alfa) que antagoniza o efeito farmacodinâmico do rivaroxaban (consulte o Resumo das Características do Medicamento do andexanet alfa).

Pode-se considerar o uso de carvão ativado para reduzir a absorção em caso de sobredosagem de rivaroxabano.

Tratamento da hemorragia

Caso surja uma complicação hemorrágica num doente a receber rivaroxaban, a próxima administração de rivaroxaban deve ser adiada ou o tratamento deve ser interrompido, conforme apropriado. O rivaroxaban tem uma meia-vida 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 ser utilizado um tratamento sintomático adequado, conforme necessário, tal como compressão mecânica (por exemplo, para epistaxe grave), hemostase cirúrgica com procedimentos de controlo da hemorragia, reposição de fluidos e suporte hemodinâmico, produtos sanguíneos (concentrado de hemácias ou plasma fresco congelado, dependendo da anemia ou coagulopatia associada) ou plaquetas.

Se o sangramento não puder ser controlado pelas medidas acima, pode-se administrar um inibidor do fator Xa (andexanet alfa), que antagoniza o efeito farmacodinâmico do rivaroxaban, ou um agente pró-coagulante específico, como concentrado de complexo protrombínico (PCC), concentrado de complexo protrombínico ativado (APCC) ou fator VIIa recombinante (r-FVIIa). No entanto, atualmente, a experiência clínica com a utilização destes medicamentos em indivíduos que recebem rivaroxabano é muito limitada. A recomendação também se baseia em dados não clínicos limitados. A redosagem do fator VIIa recombinante deve ser considerada e titulada dependendo da melhoria da hemorragia. Dependendo da disponibilidade local, deve ser considerada uma consulta com um especialista em coagulação em caso de hemorragias graves (ver secção 5.1).

Não se espera que o sulfato de protamina e a vitamina K afetem a atividade anticoagulante do rivaroxaban. A experiência com ácido tranexâmico é limitada e não há experiência com ácido aminocapróico e aprotinina em indivíduos que recebem rivaroxaban. Não há fundamentação científica para o benefício nem experiência com o uso da desmopressina hemostática sistémica em indivíduos que recebem rivaroxaban. Devido à elevada ligação às proteínas plasmáticas, não se espera que o rivaroxaban seja dializável.

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 a via intrínseca e extrínseca da cascata de coagulação sanguínea, inibindo tanto a formação de trombina como o desenvolvimento de trombos. O rivaroxaban não inibe a trombina (fator II ativado) e não foram demonstrados efeitos nas plaquetas.

Efeitos farmacodinâmicos

Foi observada uma inibição dependente da dose da atividade do fator Xa em seres humanos. O tempo de protrombina (TP) é influenciado pelo rivaroxaban de forma dependente da dose, com uma correlação estreita com as concentrações plasmáticas (valor r igual a 0,98) se for utilizada Neoplastina para o ensaio. Outros reagentes proporcionariam resultados diferentes. A leitura do TP deve ser feita

em segundos, porque o INR só está calibrado e validado para cumarinas e não pode ser utilizado para qualquer outro anticoagulante. Em doentes submetidos a cirurgia ortopédica major, os percentis 5/95 para o TP (Neoplastina) 2 a 4 horas após a ingestão do comprimido (ou seja, no momento do efeito máximo) variaram de 13 a 25 s (valores basais antes da cirurgia 12 a 15 s).

Num estudo de farmacologia clínica sobre a reversão da farmacodinâmica do rivaroxabano em indivíduos adultos saudáveis (n = 22), foram avaliados os efeitos de doses únicas (50 UI/kg) de dois tipos diferentes de PCC, um PCC de 3 fatores (fatores II, IX e X) e um PCC de 4 fatores (fatores II, VII, IX e X). O PCC de 3 fatores reduziu os valores médios de Neoplastin PT em aproximadamente 1,0 segundo em 30 minutos, em comparação com reduções de aproximadamente 3,5 segundos observadas com o PCC de 4 fatores. Em contrapartida, o PCC de 3 fatores teve um efeito global maior e mais rápido na reversão das alterações na geração endógena de trombina do que o PCC de 4 fatores (ver secção 4.9).

O tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) e o HepTest também são prolongados de forma dependente da dose; no entanto, não são recomendados para avaliar o efeito farmacodinâmico do rivaroxaban. Não há necessidade de monitorização dos parâmetros de coagulação durante o tratamento com rivaroxaban na rotina clínica.

No entanto, se clinicamente indicado, os níveis de rivaroxaban podem ser medidos por testes quantitativos calibrados do anti-fator Xa (ver secção 5.2).

Eficácia clínica e segurança

Prevenção de TEV em doentes adultos submetidos a cirurgia eletiva de substituição da anca ou joelho

O programa clínico do rivaroxaban foi concebido para demonstrar a eficácia do rivaroxaban na prevenção de TEV, ou seja, trombose venosa profunda (TVP) proximal e distal e embolismo pulmonar (EP) em doentes submetidos a cirurgia ortopédica major nos membros inferiores. Mais de 9500 doentes (7050 em cirurgia de substituição total da anca e 2531 em cirurgia de substituição total do joelho) foram estudados em estudos clínicos controlados, randomizados, duplo-cegos de fase III, o programa RECORD.

O rivaroxaban 10 mg uma vez ao dia (od), iniciado não antes de 6 horas após a cirurgia, foi comparado com a enoxaparina 40 mg uma vez ao dia, iniciada 12 horas antes da cirurgia.

Nos três estudos de fase III (ver tabela 4), o rivaroxaban reduziu significativamente a taxa de TEV total (qualquer TVP detectada por venografia ou sintomática, EP não fatal e morte) e TEV grave (TVP proximal, EP não fatal e morte relacionada com TEV), os parâmetros de eficácia primários e secundários graves pré-especificados. Além disso, nos três estudos, a taxa de TEV sintomático (TVP sintomática, EP não fatal, morte relacionada com TEV) 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 rivaroxabano 10 mg em comparação com enoxaparina 40 mg.

Tabela 4: Resultados de eficácia e segurança 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 do quadril			2.531 doentes submetidos a cirurgia de substituição total do joelho		
Dose e duração do tratamento após a cirurgia	Rivaroxaban 10 mg od 35 ± 4 dias	Enoxaparina 40 mg od 35 ± 4 dias	p	Rivaroxaban 10 mg od 35 ± 4 dias	Enoxaparina 40 mg od 12 ± 2 dias	p	Rivaroxaban 10 mg od 12 ± 2 dias	Enoxaparina 40 mg od 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 sintomático	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 combinados dos estudos de fase III corroborou os dados obtidos nos estudos individuais relativos à redução da TEV total, TEV grave e TEV sintomática com rivaroxabano 10 mg uma vez ao dia em comparação com enoxaparina 40 mg uma vez ao dia.

Além do programa RECORD de fase III, foi realizado um estudo de coorte pós-autorização, não intervencionista e aberto (XAMOS) em 17.413 doentes submetidos a cirurgia ortopédica grave do quadril ou joelho, para comparar o rivaroxabano com outra trombopprofilaxia farmacológica (padrão de tratamento) em condições reais. A TEV sintomática ocorreu em 57 (0,6%) doentes no grupo do rivaroxabano (n = 8778) e em 88 (1,0%) doentes no grupo do tratamento padrão (n = 8635; HR 0,63; IC 95% 0,43-0,91); população de segurança). Hemorragias graves ocorreram em 35 (0,4%) e 29 (0,3%) doentes nos grupos rivaroxabano e tratamento padrão (HR 1,10; IC 95% 0,67-1,80). Assim, os resultados foram consistentes com os resultados dos estudos randomizados pivotais.

Tratamento de TVP, EP e prevenção de TVP e EP recorrentes

O programa clínico do rivaroxabano foi concebido para demonstrar a eficácia do rivaroxabano no tratamento inicial e contínuo da TVP aguda e da EP e na prevenção da recorrência.

Mais de 12.800 doentes foram estudados em quatro estudos clínicos randomizados controlados de fase III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension e Einstein Choice). Além disso, foi realizada uma análise combinada pré-definida dos estudos Einstein DVT e Einstein PE. A duração total combinada do tratamento em todos os estudos foi de até 21 meses.

No Einstein DVT, 3449 doentes com TVP aguda foram estudados para o tratamento da TVP e a prevenção da recorrência de TVP e EP (os doentes que apresentavam EP sintomática foram excluídos deste estudo). A duração do tratamento foi de 3, 6 ou 12 meses, dependendo do julgamento clínico do investigador.

Para o tratamento inicial de 3 semanas da TVP aguda, foram administrados 15 mg de rivaroxabano duas vezes ao dia. Seguiu-se 20 mg de rivaroxabano uma vez ao dia.

No Einstein PE, 4832 doentes com EP aguda foram estudados para o tratamento da EP e a prevenção de TVP e EP recorrentes. A duração do tratamento foi de 3, 6 ou 12 meses, dependendo do julgamento clínico do investigador.

Para o tratamento inicial da EP aguda, foram administrados 15 mg de rivaroxabano duas vezes ao dia durante três semanas. Seguiu-se uma dose de 20 mg de rivaroxabano uma vez ao dia.

Tanto no estudo Einstein DVT como no estudo Einstein PE, o regime de tratamento comparador consistiu na administração de enoxaparina durante pelo menos 5 dias em combinação com tratamento com antagonista da vitamina K até que o TP/INR estivesse dentro da faixa terapêutica ($\geq 2,0$). O tratamento foi continuado com uma dose ajustada de antagonista da vitamina K para manter os valores de TP/INR dentro da faixa terapêutica de 2,0 a 3,0.

No Einstein Extension, 1197 doentes com TVP ou EP foram estudados para a prevenção de TVP e EP recorrentes. A duração do tratamento foi de 6 ou 12 meses adicionais em doentes que tinham completado 6 a 12 meses de tratamento para tromboembolismo venoso, dependendo do julgamento clínico do investigador. Rivaroxabano 20 mg uma vez ao dia foi comparada com placebo.

Os estudos Einstein TVP, EP e Extension utilizaram os mesmos desfechos primários e secundários de eficácia pré-definidos. O desfecho primário de eficácia foi a TEV recorrente sintomática, definida

como o composto de TVP recorrente ou EP fatal ou não fatal. O desfecho secundário de eficácia foi definido como o composto de TVP recorrente, EP não fatal e mortalidade por todas as causas. No Einstein Choice, 3.396 doentes com TVP sintomática e/ou EP confirmadas que completaram 6 a 12 meses de tratamento anticoagulante foram estudados para a prevenção de EP fatal ou TVP ou EP recorrente sintomática não fatal. Doentes com indicação para anticoagulação terapêutica contínua foram excluídos do estudo. A duração do tratamento foi de até 12 meses, dependendo da data de randomização individual (mediana: 351 dias). Rivaroxaban 20 mg uma vez ao dia e rivaroxaban 10 mg uma vez ao dia foram comparados com 100 mg de ácido acetilsalicílico uma vez ao dia. O desfecho primário de eficácia foi a TEV recorrente sintomática, definida como o composto de TVP recorrente ou EP fatal ou não fatal.

No estudo Einstein DVT (ver Tabela 5), o rivaroxaban demonstrou ser não inferior à enoxaparina/AVK para o desfecho primário de eficácia ($p < 0,0001$ (teste de não inferioridade); razão de risco (HR): 0,680 (0,443 - 1,042), $p=0,076$ (teste de superioridade)). O benefício clínico líquido pré-especificado (desfecho primário de eficácia mais eventos hemorrágicos graves) foi relatado com uma HR de 0,67

((IC 95%: 0,47 - 0,95), valor p nominal $p=0,027$) a favor do rivaroxaban. Os valores de INR estiveram dentro da faixa terapêutica em média 60,3% do tempo para a duração média do tratamento de 189 dias e 55,4%, 60,1% e 62,8% do tempo nos grupos de duração de tratamento pretendida de 3, 6 e 12 meses, respetivamente. No grupo enoxaparina/AVK, não houve relação clara entre o nível médio de TTR (tempo na faixa-alvo de INR de 2,0 a 3,0) do centro nos tercís de tamanho igual e a incidência de TEV recorrente ($P=0,932$ para interação). No tercil mais alto de acordo com o centro, o HR com rivaroxabano versus varfarina foi de 0,69 (IC 95%: 0,35-1,35).

As taxas de incidência para o desfecho primário de segurança (eventos hemorrágicos graves ou não graves clinicamente relevantes), bem como para o desfecho secundário de segurança (eventos hemorrágicos graves), foram semelhantes para ambos os grupos de tratamento.

Tabela 5: Resultados de eficácia e segurança da fase III Einstein DVT

População do estudo	3.449 doentes com trombose venosa profunda aguda sintomática	
Dose e duração do tratamento	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 ou 12 meses N=1.731	Enoxaparina/AVK ^{b)} 3, 6 ou 12 meses N=1.718
TEV recorrente sintomático*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP recorrente sintomática	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP recorrente sintomática	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP e TVP sintomáticas	1 (0,1%)	0
EP fatal/morte em que a EP não pode ser descartada	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Hemorragia grave ou clinicamente relevante não grave	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Eventos hemorrágicos graves	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg duas vezes ao dia durante 3 semanas, seguido de 20 mg uma vez ao dia

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

* $p < 0,0001$ (não inferioridade a um HR pré-especificado de 2,0); HR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (superioridade)

No estudo Einstein PE (ver Tabela 6), o rivaroxaban demonstrou ser não inferior à enoxaparina/AVK para o desfecho primário de eficácia ($p=0,0026$ (teste de não inferioridade); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)). O benefício clínico líquido pré-especificado (desfecho primário de eficácia mais eventos hemorrágicos graves) foi relatado com um HR de 0,849 (IC 95%: 0,633 - 1,139), valor p nominal $p=0,275$). Os valores de INR estiveram dentro da faixa terapêutica em média 63% do tempo durante a duração média do tratamento de 215 dias e 57%, 62% e 65% do tempo nos grupos de duração de

tratamento pretendida de 3, 6 e 12 meses, respetivamente. No grupo enoxaparina/AVK, não houve relação clara entre o nível de TTR (Tempo no Intervalo Alvo de INR de 2,0 a 3,0) médio do centro e nos tercís de tamanho igual e a incidência de TEV recorrente ($p=0,082$ para interação). No tercil mais alto de acordo com o centro, o HR com rivaroxabano versus varfarina foi de 0,642 (IC 95%: 0,277 - 1,484).

As taxas de incidência para o desfecho primário de segurança (eventos hemorrágicos graves ou clinicamente relevantes não graves) foram ligeiramente inferiores no grupo de tratamento com rivaroxabano (10,3% (249/2412)) do que no grupo de tratamento com enoxaparina/AVK (11,4% (274/2405)). A incidência do desfecho secundário de segurança (eventos hemorrágicos graves) foi menor no grupo rivaroxaban (1,1% (26/2412)) do que no grupo enoxaparina/AVK (2,2% (52/2405)), com um HR de 0,493 (IC 95%: 0,308 - 0,789).

Tabela 6: Resultados de eficácia e segurança da fase III do Einstein PE

População do estudo	4832 doentes com EP sintomática aguda	
Dose e duração do tratamento	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 ou 12 meses N=2.419	Enoxaparina/AVK ^{b)} 3, 6 ou 12 meses N=2.413
TEV recorrente sintomático*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP recorrente sintomática	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP recorrente sintomática	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP e TVP sintomáticas	0	2 (<0,1%)
EP fatal/morte em que a EP não pode ser descartada	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Hemorragia grave ou clinicamente relevante não grave	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Eventos hemorrágicos graves	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg duas vezes ao dia durante 3 semanas, seguido de 20 mg uma vez ao dia

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

* $p < 0,0026$ (não inferioridade a um HR pré-especificado de 2,0); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)

Foi realizada uma análise agrupada pré-especificada dos resultados dos estudos Einstein DVT e Einstein PE (ver Tabela 7).

Tabela 7: Resultados de eficácia e segurança da análise combinada dos estudos Einstein DVT e Einstein PE de fase III

População do estudo	8.281 doentes com TVP ou EP sintomática aguda	
Dose e duração do tratamento	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 ou 12 meses N=4.150	Enoxaparina/AVK ^{b)} 3, 6 ou 12 meses N=4.131
TEV recorrente sintomático*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP recorrente sintomática	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP recorrente sintomática	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP e TVP sintomáticas	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
EP fatal/morte em casos de EP não pode ser excluída	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Não grave ou clinicamente relevante hemorragia grave	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Eventos hemorrágicos graves	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Rivaroxaban 15 mg duas vezes ao dia durante 3 semanas, seguido de 20 mg uma vez ao dia

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

* $p < 0,0001$ (não inferioridade a um HR pré-especificado de 1,75); HR: 0,886 (0,661 – 1,186)

O benefício clínico líquido pré-especificado (resultado primário de eficácia mais eventos hemorrágicos graves) da análise combinada foi relatado com um HR de 0,771 (IC 95%: 0,614 – 0,967), valor p nominal p = 0,0244).

No estudo Einstein Extension (ver Tabela 8), o rivaroxaban foi superior ao placebo nos resultados primários e secundários de eficácia. Para o resultado primário de segurança (eventos hemorrágicos graves), houve uma taxa de incidência numericamente mais elevada, mas não significativa, para os doentes tratados com 20 mg de rivaroxaban uma vez ao dia em comparação com o placebo. O resultado secundário de segurança (eventos hemorrágicos graves ou não graves clinicamente relevantes) apresentou taxas mais elevadas para os doentes tratados com 20 mg de rivaroxaban uma vez ao dia em comparação com o placebo.

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

População do estudo	1197 doentes continuaram o tratamento e a prevenção da tromboembolia venosa recorrente	
Dose e duração do tratamento	Rivaroxaban ^{a)} 6 ou 12 meses N=602	Placebo 6 ou 12 meses N=594
TEV recorrente sintomático*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP recorrente sintomática	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP recorrente sintomática	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP fatal/morte em que a EP não pode ser descartada	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Eventos hemorrágicos graves	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Hemorragias não graves clinicamente relevantes	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban 20 mg uma vez ao dia

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

No estudo Einstein Choice (Tabela 9), o rivaroxaban 20 mg e 10 mg foram ambos superiores ao ácido acetilsalicílico 100 mg no desfecho primário de eficácia. O desfecho principal de segurança (eventos hemorrágicos graves) foi semelhante para os doentes tratados com rivaroxaban 20 mg e 10 mg uma vez ao dia em comparação com o ácido acetilsalicílico 100 mg.

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

População do estudo	3.396 doentes continuaram a prevenção de tromboembolia venosa recorrente		
Dose de tratamento	Rivaroxaban 20 mg uma vez ao dia N = 1107	Rivaroxaban 10 mg uma vez ao dia N=1.127	ASA 100 mg uma vez ao dia N=1.131
Mediana da duração do tratamento [intervalo interquartil]	349 [189-362] dias	353 [190-362] dias	350 [186-362] dias
TEV recorrente sintomático	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
EP recorrente sintomática	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP recorrente sintomática	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP fatal/morte em que a EP não pode ser descartada	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
TEV recorrente sintomático, IM, AVC ou embolismo sistémica não relacionada com o SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)

sistêmica			
Eventos hemorrágicos graves	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Hemorragias não graves clinicamente relevantes	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
TEV recorrente sintomático ou hemorragia grave (benefício clínico líquido)	23 (2,1%) ⁺	17 (1,5%) ⁺⁺	53 (4,7%)

* p<0,001 (superioridade) Rivaroxaban 20 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,34 (0,20–0,59)

** p<0,001 (superioridade) Rivaroxaban 10 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,26 (0,14–0,47)

+ Rivaroxaban 20 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,44 (0,27–0,71), p=0,0009 (nominal)

++ Rivaroxaban 10 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,32 (0,18–0,55), p<0,0001 (nominal)

Além do programa EINSTEIN de fase III, foi realizado um estudo de coorte prospectivo, não intervencionista e aberto (XALIA) com avaliação centralizada dos resultados, incluindo TEV recorrente, hemorragia grave e morte. Foram incluídos 5142 doentes com TVP aguda para investigar a segurança a longo prazo do rivaroxaban em comparação com a terapia anticoagulante padrão na prática clínica.

As taxas de hemorragia grave, TEV recorrente e mortalidade por todas as causas para o rivaroxaban foram de 0,7%, 1,4% e 0,5%, respetivamente. Houve diferenças nas características basais dos doentes, incluindo idade, cancro e Compromisso renal. Foi utilizada uma análise estratificada de propensão pré-especificada para ajustar as diferenças basais medidas, mas, apesar disso, a confusão residual pode influenciar os resultados. Os HR ajustados comparando o rivaroxaban e o tratamento padrão para hemorragia grave, TEV recorrente e mortalidade por todas as causas foram 0,77 (IC 95% 0,40 - 1,50), 0,91 (IC 95% 0,54 - 1,54) e 0,51 (IC 95% 0,24 - 1,07), respetivamente.

Estes resultados na prática clínica são consistentes com o perfil de segurança estabelecido nesta indicação.

Num estudo pós-autorização, não intervencionista, em mais de 40 000 doentes sem histórico de cancro de quatro países, o rivaroxaban foi prescrito para o tratamento ou prevenção de TVP e EP. As taxas de eventos por 100 doentes-ano para eventos sintomáticos/clinicamente aparentes de TEV/tromboembolismo 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) na Alemanha. O sangramento que resultou em hospitalização ocorreu em taxas de eventos por 100 doentes-ano de 0,31 (IC 95% 0,23 - 0,42) para sangramento intracraniano, 0,89 (IC 95% 0,67 - 1,17) para hemorragia gastrointestinal, 0,44 (IC 95% 0,26 - 0,74) para hemorragia urogenital e 0,41 (IC 95%

0,31 - 0,54) para outros tipos de hemorragia.

Doentes com síndrome antifosfolípide triplo-positiva de alto risco

Num estudo multicêntrico, aleatório, aberto, patrocinado por investigadores, com avaliação cega dos desfechos, o rivaroxaban foi comparado com a varfarina em doentes com histórico de trombose, diagnosticados com síndrome antifosfolípide e com alto risco de eventos tromboembólicos (positivos para todos os três testes antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti-beta 2-glicoproteína I). O estudo foi encerrado prematuramente após o recrutamento de 120 doentes devido a um excesso de eventos entre os doentes no grupo do rivaroxaban. O acompanhamento médio foi de 569 dias. 59 doentes foram randomizados para receber 20 mg de rivaroxaban (15 mg para doentes com clearance de creatinina (CrCl) < 50 mL/min) e 61 para receber varfarina (INR 2,0-3,0). Ocorreram eventos tromboembólicos em 12% dos doentes randomizados para rivaroxaban (4 acidentes vasculares cerebrais isquémicos e 3 enfartes do miocárdio). Não foram relatados eventos nos doentes randomizados para varfarina. Ocorreram hemorragias graves em 4 doentes (7%) do grupo do rivaroxaban e em 2 doentes (3%) do grupo da varfarina.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentar os resultados dos estudos com rivaroxabano em todos os subgrupos da população pediátrica na prevenção de eventos tromboembólicos (ver secção 4.2 para informações sobre o uso pediátrico).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O rivaroxabano é rapidamente absorvido, com concentrações máximas (C_{max}) a surgirem 2 a 4 horas após a ingestão do comprimido.

A absorção oral do rivaroxaban é quase completa e a biodisponibilidade oral é elevada (80-100%) para as

doses de 2,5 mg e 10 mg, independentemente das condições de jejum/alimentação. A ingestão com alimentos não afeta a AUC ou a C_{max} do rivaroxaban nas doses de 2,5 mg e 10 mg. Os filmes orodispersíveis de rivaroxaban 2,5 mg e 10 mg podem ser tomados com ou sem alimentos. A farmacocinética do rivaroxaban é aproximadamente linear até cerca de 15 mg uma vez por dia. Em doses mais elevadas, o rivaroxaban apresenta uma absorção limitada pela dissolução, com diminuição da biodisponibilidade e da taxa de absorção com o aumento da dose. Isto é mais acentuado em jejum do que após uma refeição. A variabilidade na farmacocinética do rivaroxaban é moderada e, com variabilidade interindividual (CV%) que varia entre 30% e 40%, exceto no dia da cirurgia e no dia seguinte, quando a variabilidade na exposição é elevada (70%).

A absorção do rivaroxaban depende do local da sua libertação no trato gastrointestinal. Foi relatada uma diminuição de 29% e 56% na AUC e C_{max} em comparação com o comprimido quando o granulado de rivaroxaban é libertado no intestino delgado proximal. A exposição é ainda mais reduzida quando o rivaroxaban é libertado no intestino delgado distal ou no cólon ascendente. Portanto, a administração de rivaroxaban distal ao estômago deve ser evitada, pois isso pode resultar em redução da absorção e da exposição ao rivaroxaban.

A bioequivalência foi demonstrada para a formulação em película orodispersível em comparação com o comprimido na dose de 10 mg em jejum, bem como para a dose de 20 mg após a refeição.

Distribuição

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

Biotransformação e eliminação

Da dose administrada de rivaroxabano, aproximadamente 2/3 sofrem degradação metabólica, sendo metade eliminada pelos rins e a outra metade eliminada pelas fezes. O último terço da dose administrada é excretado diretamente pelos rins como substância ativa inalterada na urina, principalmente por secreção renal ativa.

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

O rivaroxaban inalterado é o composto mais importante no plasma humano, sem a presença de metabolitos circulantes importantes ou ativos. Com uma depuração sistémica de cerca de 10 l/h, o rivaroxaban pode ser classificado como uma substância de baixa depuração. Após a administração intravenosa de uma dose de 1 mg, a meia-vida de eliminação é de cerca de 4,5 horas. Após administração oral, a eliminação torna-se limitada pela taxa de absorção. A eliminação do rivaroxaban do plasma ocorre com meias-vidas terminais de 5 a 9 horas em indivíduos jovens e com meias-vidas terminais de 11 a 13 horas em idosos.

Populações especiais

Género

Não foram observadas 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 os doentes mais jovens, com valores médios de AUC aproximadamente 1,5 vezes superiores, principalmente devido à redução da depuração total (aparente) e renal. Não é necessário ajustar a dose.

Diferentes categorias de peso

Extremos no peso corporal (< 50 kg ou > 120 kg) tiveram apenas uma pequena influência nas concentrações plasmáticas de rivaroxabano (menos de 25%). Não é necessário ajustar a dose.

Diferenças interétnicas

Não foram observadas diferenças interétnicas clinicamente relevantes entre doentes caucasianos, afro-americanos, hispânicos, japoneses ou chineses em relação à farmacocinética e farmacodinâmica do rivaroxaban.

Compromisso hepático

Os doentes cirróticos com Compromisso hepático ligeira (classificados como Child Pugh A) apresentaram apenas alterações menores na farmacocinética do rivaroxaban (aumento médio de 1,2 vezes na AUC do rivaroxaban), quase comparáveis ao seu grupo de controlo saudável correspondente. Em doentes cirróticos com Compromisso hepático moderada (classificados como Child Pugh B), a AUC média do rivaroxaban aumentou significativamente

2,3 vezes em comparação com voluntários saudáveis. A AUC não ligada aumentou 2,6 vezes. Estes doentes também apresentaram uma redução na eliminação renal do rivaroxaban, semelhante à observada em doentes com Compromisso renal moderada. Não existem dados em doentes com Compromisso hepático grave.

A inibição da atividade do fator Xa aumentou 2,6 vezes em doentes com Compromisso hepático moderada em comparação com voluntários saudáveis; o prolongamento do TP aumentou de forma semelhante 2,1 vezes. Doentes com Compromisso hepático moderada foram mais sensíveis ao rivaroxaban, resultando numa relação PK/PD mais acentuada entre a concentração e o TP.

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

Compromisso renal

Houve um aumento na exposição ao rivaroxaban correlacionado com a diminuição da função renal, conforme avaliado através de medições da depuração da creatinina. Em indivíduos com Compromisso renal ligeira (depuração da creatinina 50-80 ml/min), moderada (depuração da creatinina 30-49 ml/min) e grave (depuração da creatinina 15-29 ml/min), as concentrações plasmáticas de rivaroxaban (AUC) aumentaram 1,4, 1,5 e 1,6 vezes, respetivamente. Os aumentos correspondentes nos efeitos farmacodinâmicos foram mais pronunciados. Em indivíduos com Compromisso renal ligeira, moderada e grave, a inibição global da atividade do fator Xa aumentou 1,5, 1,9 e 2,0 vezes, respetivamente, em comparação com voluntários saudáveis; o prolongamento do TP aumentou de forma semelhante 1,3, 2,2 e 2,4 vezes, respetivamente. Não existem dados em doentes com clearance da creatinina < 15 ml/min.

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

Dados farmacocinéticos em doentes

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

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A relação farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) entre a concentração plasmática de rivaroxabano e vários parâmetros farmacodinâmicos (inibição do fator Xa, TP, TTPA, Heptest) foi avaliada após a administração de uma ampla gama 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 o TP, o modelo de interceção linear descreveu melhor os dados em geral. Dependendo dos diferentes reagentes de TP utilizados, a inclinação diferiu consideravelmente. Quando se utilizou Neoplastin PT, o PT basal foi de cerca de 13 s e a inclinação foi de cerca de 3 a 4 s/(100 mcg/l). Os resultados das análises PK/PD nas fases II e III foram consistentes com os dados estabelecidos em indivíduos saudáveis. Nos doentes, o fator Xa e o PT basais foram influenciados pela cirurgia, resultando numa diferença na inclinação da concentração-PT entre o dia pós-cirúrgico e o estado estacionário.

População pediátrica

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

5.3 Dados pré-clínicos de segurança

Os dados não clínicos não revelam qualquer risco especial para os seres humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única, fototoxicidade, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade juvenil.

Os efeitos observados em estudos de toxicidade por doses repetidas devem-se principalmente à atividade farmacodinâmica exagerada do rivaroxabano. Em ratos, observou-se um aumento dos níveis plasmáticos de IgG e IgA em níveis de exposição clinicamente relevantes.

Em ratos, não foram observados efeitos na fertilidade masculina ou feminina. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva relacionada com o modo de ação farmacológico do rivaroxabano (por exemplo, complicações hemorrágicas). Foram observadas toxicidade embrionária-fetal (perda pós-implantação, ossificação retardada/avançada, múltiplas manchas hepáticas de cor clara) e um aumento da incidência de malformações comuns, bem como alterações placentárias, em concentrações plasmáticas clinicamente relevantes. No estudo pré e pós-natal em ratos, observou-se uma redução da viabilidade da prole em doses que eram tóxicas para as mães.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Celulose microcristalina
Hipromelose
Povidona K30
Macrogolglicerol hidroxiestearato
Lauril sulfato de sódio
Sucralose
Maltodextrina
Óxido de ferro vermelho
Aroma de hortelã-pimenta

Citrato de trietilo
Glicerol

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

18 meses

6.4 Precauções especiais para armazenamento

O produto deve ser armazenado na embalagem original e este medicamento não requer condições especiais de temperatura de armazenamento.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cada película orodispersível é embalada numa embalagem laminada de 4 camadas (ou seja, papel/PET/Alu/PE-saqueta).

Tamanho da embalagem

10 películas orodispersíveis
30 películas orodispersíveis

Nem todas as embalagens podem ser comercializadas.

6.6 Precauções especiais para eliminação e outras manipulações

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE COMERCIALIZAÇÃO

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
número 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Espanha

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE COMERCIALIZAÇÃO

EU/1/25/1994/001
EU/1/25/1994/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 19 de setembro de 2025

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivaroxaban Koanaa 15 mg Comprimidos orodispersíveis

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada película orodispersível contém 15 mg de Rivaroxaban

Excipiente com efeito conhecido

Cada película orodispersível contém 0,188 mg de Hidroxiestearato de macroglicol, ver secção 4.4.

Para a lista completa de excipientes, consulte a secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Filme orodispersível

Filme fino de cor vermelha clara, de forma retangular, que se dissolve na boca. Cada filme tem aproximadamente 28 x 30 mm e *0,080 mm de espessura*.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Adultos

Prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémica em doentes adultos com fibrilação atrial não valvular com um ou mais fatores de risco, tais como Compromisso cardíaca congestiva, hipertensão, idade ≥ 75 anos, diabetes mellitus, acidente vascular cerebral prévio ou ataque isquémico transitório.

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

População pediátrica

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

Os comprimidos Rivaroxaban Koanaa não devem ser prescritos a doentes com peso corporal inferior a 30 kg.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémica em adultos

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

A terapia com Rivaroxaban Koanaa deve ser continuada a longo prazo, desde que os benefícios da prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémica superem o risco de hemorragia (ver secção 4.4).

Se uma dose for esquecida, o doente deve tomar Rivaroxaban Koanaa imediatamente e continuar no dia seguinte com a dose diária recomendada. A dose não deve ser duplicada no mesmo dia para compensar a dose esquecida.

Tratamento da TVP, tratamento da EP e prevenção da TVP e EP recorrentes em adultos

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

Deve ser considerada uma terapia de curta duração (pelo menos 3 meses) em doentes com TVP ou EP provocadas por fatores de risco transitórios importantes (ou seja, cirurgia major ou traumatismo recente). Deve ser considerada uma terapia de duração mais longa em doentes com TVP ou EP provocadas e não relacionadas com fatores de risco transitórios importantes, TVP ou EP não provocadas ou um historial de TVP ou EP recorrentes.

Quando for indicada a prevenção prolongada de TVP e EP recorrentes (após a conclusão de pelo menos 6 meses de terapia para TVP ou EP), a dose recomendada é de 10 mg uma vez ao dia. Em doentes nos quais o risco de TVP ou EP recorrente é considerado elevado, tais como aqueles com comorbidades complicadas, ou que desenvolveram TVP ou EP recorrente durante a prevenção prolongada com Rivaroxaban Koanaa 10 mg uma vez ao dia, deve ser considerada uma dose de Rivaroxaban Koanaa 20 mg uma vez ao dia.

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

	Período de tempo	Esquema posológico	Dose diária total
Tratamento e prevenção de TVP e EP recorrentes	Dia 1 - 21	15 mg duas vezes ao dia	30 mg
	A partir do dia 22	20 mg uma vez ao dia	20 mg
Prevenção de TVP e EP recorrentes	Após a conclusão de pelo menos 6 meses de terapia para TVP ou EP	10 mg uma vez ao dia ou 20 mg uma vez ao dia	10 mg ou 20 mg

Se uma dose for esquecida durante a fase de tratamento com 15 mg duas vezes ao dia (dia 1 - 21), o doente deve tomar Rivaroxaban Koanaa imediatamente para garantir a ingestão de 30 mg de Rivaroxaban Koanaa por dia. Neste caso, podem ser tomados dois filmes orodispersíveis de 15 mg de uma só vez. O doente deve continuar com a ingestão regular de 15 mg duas vezes ao dia, conforme recomendado no dia seguinte.

Se uma dose for esquecida durante a fase de tratamento uma vez ao dia, o doente deve tomar Rivaroxaban Koanaa imediatamente e continuar no dia seguinte com a ingestão uma vez ao dia, conforme recomendado. A dose não deve ser duplicada no mesmo dia para compensar a dose esquecida.

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

O tratamento com Rivaroxaban Koanaa em crianças e adolescentes com menos de 18 anos deve ser iniciado após pelo menos 5 dias de tratamento anticoagulante parenteral inicial (ver secção 5.1).

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

- Peso corporal de 30 a 50 kg: recomenda-se uma dose única diária de 15 mg de rivaroxaban. Esta é a dose diária máxima.

- Peso corporal igual ou superior a 50 kg: recomenda-se uma dose única diária de 20 mg de rivaroxaban. Esta é a dose diária máxima.

Os comprimidos Rivaroxaban Koanaa não devem ser prescritos a doentes com peso corporal inferior a 30 kg.

O peso da criança deve ser monitorizado e a dose revista regularmente. Isto para garantir que a dose terapêutica é mantida. Os ajustes da dose devem ser feitos com base apenas nas alterações do peso corporal.

O tratamento deve ser continuado 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 que suportem uma redução da dose após 6 meses de tratamento. O benefício-risco da continuação da terapia após 3 meses deve ser avaliado individualmente, tendo em conta o risco de trombose recorrente versus o risco potencial de hemorragia.

Se uma dose for esquecida, a dose esquecida deve ser tomada assim que possível após ser percebida, mas apenas no mesmo dia. Se isso não for possível, o doente deve pular a dose e continuar com a próxima dose conforme prescrito. O doente não deve tomar duas doses para compensar uma dose esquecida.

Conversão de antagonistas da vitamina K (AVK) para Rivaroxaban Koanaa

- Prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémica:
O tratamento com AVK deve ser interrompido e a terapia com Rivaroxaban Koanaa deve ser iniciada quando o Índice Internacional Normalizado (INR) for $\leq 3,0$.
- Tratamento de TVP, EP e prevenção de recorrência em adultos e tratamento de TEV e prevenção de recorrência em doentes pediátricos:
O tratamento com AVK deve ser interrompido e a terapia com Rivaroxaban Koanaa deve ser iniciada quando a INR for $\leq 2,5$.

Ao converter doentes de AVK para Rivaroxaban Koanaa, os valores de INR estarão falsamente elevados após a ingestão de Rivaroxaban Koanaa. O INR não é válido para medir a atividade anticoagulante do Rivaroxaban Koanaa e, portanto, não deve ser usado (ver secção 4.5).

Conversão de Rivaroxaban Koanaa para antagonistas da vitamina K (AVK)

Existe a possibilidade de anticoagulação inadequada durante a transição do Rivaroxaban Koanaa para AVK. Deve ser assegurada uma anticoagulação adequada e contínua durante qualquer transição para um anticoagulante alternativo. Deve ter-se em atenção que o Rivaroxaban Koanaa pode contribuir para um INR elevado.

Em doentes que estão a converter Rivaroxaban Koanaa para AVK, o AVK deve ser administrado concomitantemente até que o INR seja $\geq 2,0$. Durante os primeiros dois dias do período de conversão, deve ser utilizada a dosagem inicial padrão de AVK, seguida da dosagem de AVK, conforme orientado pelo teste de INR. Enquanto os doentes estiverem a tomar Rivaroxaban Koanaa e AVK, o INR não deve ser testado antes de 24 horas após a dose anterior, mas antes da dose seguinte de Rivaroxaban Koanaa. Uma vez interrompido o Rivaroxaban Koanaa, o teste de INR pode ser realizado de forma fiável pelo menos 24 horas após a última dose (ver secções 4.5 e 5.2).

Doentes pediátricos:

As crianças que mudam do Rivaroxaban Koanaa para o AVK precisam de continuar a tomar Rivaroxaban Koanaa durante 48 horas após a primeira dose de AVK. Após 2 dias de coadministração, deve ser obtido um INR antes da próxima dose programada de Rivaroxaban Koanaa. Recomenda-se que a coadministração de Rivaroxaban Koanaa e AVK continue até que o INR seja $\geq 2,0$. Após a interrupção do Rivaroxaban Koanaa, o teste do INR pode ser realizado de forma fiável 24 horas após a última dose (ver acima e secção 4.5).

Conversão de anticoagulantes parenterais para Rivaroxaban Koanaa

Para doentes adultos e pediátricos que estejam atualmente a receber um anticoagulante parenteral, interrompa o anticoagulante parenteral e inicie o Rivaroxaban Koanaa 0 a 2 horas antes da hora em que a próxima administração programada do medicamento parenteral (por exemplo, heparinas de baixo peso molecular) estaria prevista ou no momento da interrupção de um medicamento parenteral administrado continuamente (por exemplo, heparina não fracionada intravenosa).

Conversão de Rivaroxaban Koanaa para anticoagulantes parenterais

Interrompa o Rivaroxaban Koanaa e administre a primeira dose do anticoagulante parenteral no momento em que a próxima dose de Rivaroxaban Koanaa seria tomada.

Populações especiais

Compromisso renal

Adultos:

Dados clínicos limitados para doentes com Compromisso renal grave (depuração da creatinina 15-29 ml/min) indicam que as concentrações plasmáticas de rivaroxaban aumentam significativamente. Por conseguinte, Rivaroxaban Koanaa deve ser utilizado com precaução nestes doentes. A utilização não é recomendada em doentes com depuração da creatinina < 15 ml/min (ver secções 4.4 e 5.2).

Em doentes com Compromisso renal moderada (depuração da creatinina 30-49 ml/min) ou grave (depuração da creatinina 15-29 ml/min), aplicam-se as seguintes recomendações de dose:

- Para a prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémica em doentes com fibrilação auricular não valvular, a dose recomendada é de 15 mg uma vez ao dia (ver secção 5.2).
- Para o tratamento da TVP, tratamento da EP e prevenção da TVP e EP recorrentes: os doentes devem ser tratados com 15 mg duas vezes ao dia durante as primeiras 3 semanas. Posteriormente, quando a dose recomendada for de 20 mg uma vez ao dia, deve ser considerada uma redução da dose de 20 mg uma vez ao dia para 15 mg uma vez ao dia se o risco avaliado de hemorragia do doente for superior ao risco de TVP e EP recorrentes. A recomendação para o uso de 15 mg baseia-se em modelos farmacocinéticos e não foi estudada neste contexto clínico (ver secções 4.4, 5.1 e 5.2). Quando a dose recomendada é de 10 mg uma vez ao dia, não é necessário ajustar a dose recomendada.

Não é necessário ajustar a dose em doentes com Compromisso renal ligeira (depuração da creatinina 50-80 ml/min) (ver secção 5.2).

População pediátrica:

- Crianças e adolescentes com Compromisso renal ligeira (taxa de filtração glomerular 50-80 ml/min/1.73 m²): não é necessário ajustar a dose, com base nos dados em adultos e nos dados limitados em doentes pediátricos (ver secção 5.2).
- Crianças e adolescentes com Compromisso renal moderada ou grave (taxa de filtração glomerular < 50 ml/min/1.73 m²): Rivaroxaban Koanaa não é recomendado, uma vez que não existem dados clínicos disponíveis (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

O Rivaroxaban Koanaa é contraindicado em doentes com doença hepática associada a coagulopatia e risco de hemorragia clinicamente relevante, incluindo doentes cirróticos com Child Pugh B e C (ver secções 4.3 e 5.2). Não existem dados clínicos disponíveis em crianças com Compromisso hepático.

População idosa

Não é necessário ajustar a dose (ver secção 5.2)

Peso corporal

Não é necessário ajustar a dose para adultos (ver secção 5.2)
Para doentes pediátricos, a dose é determinada com base no peso corporal.

Sexo

Sem ajuste da dose (ver secção 5.2)

Doentes submetidos a cardioversão

O Rivaroxaban Koanaa pode ser iniciado ou continuado em doentes que possam necessitar de cardioversão.

Para cardioversão guiada por ecocardiograma transesofágico (ETE) em doentes não tratados previamente com anticoagulantes, o tratamento com Rivaroxaban Koanaa deve ser iniciado pelo menos 4 horas antes da cardioversão para garantir uma anticoagulação adequada (ver secções 5.1 e 5.2). Para todos os doentes, deve ser confirmada, antes da cardioversão, que o doente tomou Rivaroxaban Koanaa conforme prescrito. As decisões sobre o início e a duração do tratamento devem ter em conta as recomendações estabelecidas nas diretrizes para o tratamento anticoagulante em doentes submetidos a cardioversão.

Doentes com fibrilação atrial não valvular submetidos a ICP (intervenção coronária percutânea) com colocação de stent

Há experiência limitada com uma dose reduzida de 15 mg de rivaroxabano uma vez ao dia (ou 10 mg de rivaroxabano uma vez ao dia para doentes com Compromisso renal moderada [clearance da creatinina 30 - 49 ml/min]) em adição a um inibidor P2Y12 por um período máximo de 12 meses em doentes com fibrilação auricular não valvular que necessitam de anticoagulação oral e são submetidos a ICP com colocação de stent (ver secções 4.4 e 5.1).

População pediátrica

A segurança e eficácia do rivaroxaban em crianças com idades compreendidas entre os 0 e os 18 anos não foram estabelecidas na indicação de prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémica em doentes com fibrilação auricular não valvular. Não existem dados disponíveis. Por conseguinte, não é recomendado o uso em crianças com menos de 18 anos de idade em indicações que não sejam o tratamento de TEV e a prevenção da recorrência de TEV.

Modo de administração

Rivaroxaban Koanaa 15 mg Os filmes orodispersíveis destinam-se a uso oral e devem ser tomados com alimentos e também com ou sem água (ver secção 5.2). O filme deve ser deixado a desintegrar-se na boca do doente antes de ser engolido com saliva.

- Para abrir a saqueta, deve ser segurada com o lado mais curto virado para cima, que está marcado com uma seta.
- A saqueta deve então ser aberta, separando suavemente ambas as partes na marca da seta. Cada parte deve ser segurada entre o polegar e o indicador, utilizando uma mão para cada parte.
- Ambas as partes da saqueta devem ser rasgadas em direções opostas até ficarem completamente separadas. O filme orodispersível ficará exposto e localizado numa das metades da saqueta.
- A película orodispersível deve ser removida da saqueta com os dedos secos e colocada diretamente na língua. A boca do doente deve estar vazia. A película orodispersível deve ser tomada imediatamente após a abertura da saqueta.

Importante: O filme orodispersível não deve ser manuseado com as mãos molhadas.

4.3 Contraindicações

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

Hemorragia ativa clinicamente significativa.

Lesão ou condição, se considerada um risco significativo para hemorragia grave. Isto pode incluir ulceração gastrointestinal atual ou recente, presença de neoplasias malignas com alto risco de hemorragia, lesão cerebral ou espinhal recente, cirurgia cerebral, espinhal ou oftalmológica recente, hemorragia intracraniana recente, varizes esofágicas conhecidas ou suspeitas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou anomalias vasculares intraspinais ou intracerebrais graves.

Tratamento concomitante com quaisquer outros anticoagulantes, por exemplo, heparina não fracionada (HNF), heparinas de baixo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados da heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orais (varfarina, dabigatran etexilato, apixabana, etc.), exceto em circunstâncias específicas de mudança da terapia anticoagulante (ver secção 4.2) ou quando a HNF é administrada em doses necessárias para manter um cateter venoso ou arterial central aberto (ver secção 4.5).

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

Gravidez e aleitamento (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Recomenda-se a vigilância clínica de acordo com a prática de anticoagulação durante todo o período de tratamento.

Risco hemorrágico

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

Nos estudos clínicos, foram observadas hemorragias mucosas (ou seja, epistaxe, gengival, gastrointestinal, geniturinária, incluindo hemorragia vaginal anormal ou aumento da hemorragia menstrual) e anemia com maior frequência durante o tratamento prolongado com rivaroxabano em comparação com o tratamento com AVK. Assim, além da vigilância clínica adequada, os testes laboratoriais de hemoglobina/hematócrito podem ser úteis para detetar hemorragias ocultas e quantificar a relevância clínica de hemorragias evidentes, conforme considerado apropriado.

Vários subgrupos de doentes, conforme detalhado abaixo, 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 queda inexplicável da hemoglobina ou da pressão arterial deve levar à procura do local da hemorragia.

Embora o tratamento com rivaroxabano não exija monitorização de rotina da exposição, os níveis de rivaroxabano medidos com um ensaio quantitativo calibrado anti-fator Xa podem ser úteis em situações excecionais em que o conhecimento da exposição ao rivaroxabano pode ajudar a informar decisões clínicas, por exemplo, sobredosagem e cirurgia de emergência (ver secções 5.1 e 5.2).

População pediátrica

Existem dados limitados em crianças com trombose venosa cerebral e sinusite que têm uma infeção do SNC (ver secção 5.1). O risco de hemorragia deve ser cuidadosamente avaliado antes e durante a terapia com rivaroxaban.

Compromisso renal

Em doentes adultos com Compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min), os níveis plasmáticos de rivaroxabano podem aumentar significativamente (1,6 vezes, em média), o que pode levar a um aumento do risco de hemorragia. Rivaroxaban Koanaa deve ser utilizado com precaução em doentes com depuração da creatinina entre 15 e 29 ml/min. A utilização não é recomendada em doentes com depuração da creatinina < 15 ml/min (ver secções 4.2 e 5.2).

O Rivaroxaban Koanaa deve ser utilizado com precaução em doentes com Compromisso renal que estejam a receber concomitantemente outros medicamentos que aumentam as concentrações plasmáticas de rivaroxaban (ver secção 4.5).

O Rivaroxaban Koanaa não é recomendado em crianças e adolescentes com Compromisso renal moderada ou grave (taxa de filtração glomerular < 50 ml/min/1,73 m²), uma vez que não existem dados clínicos disponíveis.

Interação com outros medicamentos

A utilização de Rivaroxaban Koanaa não é recomendada em doentes que estejam a receber tratamento sistémico concomitante com antimicóticos azólicos (tais como cetoconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol) ou inibidores da protease do VIH (por exemplo, ritonavir). Estas substâncias ativas são inibidores potentes do CYP3A4 e da P-gp e, por conseguinte, podem aumentar as concentrações plasmáticas de rivaroxabano para um nível clinicamente relevante (2,6 vezes, em média), o que pode conduzir a um aumento do risco de hemorragia. Não existem dados clínicos disponíveis em crianças que recebem tratamento sistémico concomitante com inibidores potentes do CYP 3A4 e da P-gp (ver secção 4.5).

Deve ter-se cuidado se os doentes forem tratados concomitantemente com medicamentos que afetam a hemostase, tais como medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), ácido acetilsalicílico e inibidores da agregação plaquetária ou inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (IRSN). Para doentes em risco de doença gastrointestinal ulcerativa, pode ser considerado um tratamento profilático adequado (ver secção 4.5).

Outros fatores de risco hemorrágico

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

- distúrbios hemorrágicos congénitos ou adquiridos
- hipertensão arterial grave não controlada
- outras doenças gastrointestinais sem ulceração ativa que possam potencialmente levar a complicações hemorrágicas (por exemplo, doença inflamatória intestinal, esofagite, gastrite e doença do refluxo gastroesofágico)
- retinopatia vascular
- bronquiectasia ou histórico de hemorragia pulmonar

Doentes com cancro

Os doentes com doença maligna podem estar simultaneamente em 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, da terapia antineoplásica e do estágio da doença. Os tumores localizados no trato gastrointestinal ou geniturinário têm sido associados a um risco aumentado de hemorragia durante a terapia com rivaroxabano.

Em doentes com neoplasias malignas com alto risco de hemorragia, o uso de rivaroxabano é contraindicado (ver secção 4.3).

Doentes com válvulas protéticas

O rivaroxaban não deve ser utilizado para trombopprofilaxia em doentes que tenham sido recentemente submetidos a substituição transcater da válvula aórtica (TAVR). A segurança e eficácia do rivaroxaban não foram estudadas em doentes com válvulas cardíacas protéticas; por conseguinte, não

existem dados que comprovem que o rivaroxaban proporciona uma anticoagulação adequada nesta população de doentes. O tratamento com Rivaroxaban Koanaa não é recomendado para estes doentes.

Doentes com síndrome antifosfolípide

Os anticoagulantes orais de ação direta (DOACs), incluindo o rivaroxaban, não são recomendados para doentes com histórico de trombose diagnosticados com síndrome antifosfolípide. Em particular, para doentes que são triplamente positivos (para anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti-beta 2-glicoproteína I), o tratamento com DOACs pode estar associado a taxas aumentadas de eventos trombóticos recorrentes em comparação com a terapia com antagonistas da vitamina K.

Doentes com fibrilação atrial não valvular submetidos a ICP com colocação de stent

Estão disponíveis dados clínicos de um estudo intervencionista com o objetivo principal de avaliar a segurança em doentes com fibrilação auricular não valvular submetidos a ICP com colocação de stent. Os dados sobre a eficácia nesta população são limitados (ver secções 4.2 e 5.1). Não estão disponíveis dados para 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

O Rivaroxaban Koanaa não é recomendado como alternativa à heparina não fracionada em doentes com embolismo pulmonar que estejam hemodinamicamente instáveis ou que possam receber trombólise ou embolectomia pulmonar, uma vez que a segurança e a eficácia do rivaroxaban não foram estabelecidas nessas situações clínicas.

Anestesia espinal/epidural ou punção

Quando se recorre à anestesia neuroaxial (anestesia espinal/epidural) ou à punção espinal/epidural, os doentes tratados com agentes antitrombóticos para a prevenção de complicações tromboembólicas correm o risco de desenvolver um hematoma epidural ou espinal, que pode resultar em paralisia prolongada ou permanente. O risco destes eventos pode ser aumentado pela utilização pós-operatória de cateteres epidurais de demora ou pela utilização concomitante de medicamentos que afetam a hemostase. O risco também pode ser aumentado por punções epidurais ou espinais traumáticas ou repetidas. Os doentes devem ser monitorizados frequentemente quanto a sinais e sintomas de comprometimento neurológico (por exemplo, dormência ou fraqueza nas pernas, disfunção intestinal ou da bexiga). Se for observado comprometimento neurológico, é necessário um diagnóstico e tratamento urgentes. Antes da intervenção neuroaxial, o médico deve considerar o benefício potencial versus o risco em doentes anticoagulados ou em doentes a serem anticoagulados para tromboprofilaxia. Não há experiência clínica com o uso de 15 mg de rivaroxabano nessas situações.

Para reduzir o risco potencial de hemorragia associado ao uso concomitante de rivaroxabano e anestesia neuroaxial (epidural/espinal) ou punção espinal, considere o perfil farmacocinético da rivaroxabano. A colocação ou remoção de um cateter epidural ou punção lombar é melhor realizada quando o efeito anticoagulante do rivaroxaban é estimado como baixo. No entanto, 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 diagnóstico.

Para a remoção de um cateter epidural e com base nas características farmacocinéticas gerais, deve decorrer pelo menos 2x a meia-vida, ou seja, pelo menos 18 horas em doentes adultos jovens e 26 horas em doentes idosos após a última administração de rivaroxaban (ver secção 5.2). Após a remoção do cateter, devem decorrer pelo menos 6 horas antes da administração da dose seguinte de rivaroxaban.

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

Não existem dados disponíveis sobre o momento da colocação ou remoção do cateter neuroaxial em crianças durante o tratamento com Rivaroxaban Koanaa. Nesses casos, interrompa o rivaroxaban e considere um anticoagulante parenteral de ação curta.

Recomendações de dosagem antes e após procedimentos invasivos e intervenções cirúrgicas

Se for necessário um procedimento invasivo ou intervenção cirúrgica, o Rivaroxaban Koanaa 15 mg deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes da intervenção, se possível e com base no julgamento clínico do médico.

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

Rivaroxaban Koanaa deve ser reiniciado o mais rapidamente possível após o procedimento invasivo ou intervenção cirúrgica, desde que a situação clínica o permita e tenha sido estabelecida uma hemostase adequada, conforme determinado pelo médico responsável pelo tratamento (ver secção 5.2).

População idosa

O aumento da idade pode aumentar o risco hemorrágico (ver secção 5.2).

Reações dermatológicas

Foram relatadas reações cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica e síndrome DRESS, durante a vigilância pós-comercialização, associadas ao uso de rivaroxaban (ver secção 4.8). Os doentes parecem estar em maior risco de estas reações no início do tratamento: o início da reação ocorre na maioria dos casos nas primeiras semanas de tratamento. O rivaroxaban deve ser descontinuado ao primeiro aparecimento de uma erupção cutânea grave (por exemplo, disseminada, intensa e/ou com bolhas) ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade em conjunto com lesões mucosas.

Informações sobre excipientes

O macrogolglicerol hidroxisterato pode causar perturbações gástricas e diarreia .

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por unidade de dosagem, ou seja, é essencialmente «sem sódio».

4.5 Interação com outros medicamentos e outras formas de interação

A extensão das interações na população pediátrica é desconhecida. Os dados de interação abaixo mencionados foram obtidos em adultos e as advertências na secção 4.4 devem ser tidas em conta para a população pediátrica.

Inibidores do CYP3A4 e da P-gp

A coadministração de rivaroxabano com cetoconazol (400 mg uma vez por dia) ou ritonavir (600 mg duas vezes por dia) levou a um aumento de 2,6 vezes/2,5 vezes na AUC média da rivaroxabano e a um aumento de 1,7 vezes/1,6 vezes na $C_{máx}$, com aumentos significativos nos efeitos farmacodinâmicos, o que pode levar a um aumento do risco de hemorragia. Por conseguinte, a utilização de Rivaroxaban Koanaa não é recomendada em doentes que estejam a receber tratamento sistémico concomitante com antimicóticos azólicos, tais como cetoconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol, ou inibidores da protease do VIH. Estas substâncias ativas são inibidores potentes tanto do CYP3A4 como da P-gp (ver secção 4.4).

Espera-se que as substâncias ativas que inibem fortemente apenas uma das vias de eliminação do rivaroxaban, CYP3A4 ou P-gp, aumentem as concentrações plasmáticas de rivaroxaban em menor grau. A claritromicina (500 mg duas vezes ao dia), por exemplo, considerada um inibidor potente do CYP3A4 e um inibidor moderado da P-gp, levou a um aumento de 1,5 vezes na AUC média do rivaroxaban e a um aumento de 1,4 vezes na $C_{(max)}$. A interação com a claritromicina provavelmente

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 P-gp, levou a um aumento de 1,3 vezes na AUC média e C_{max} do rivaroxaban. A interação com a eritromicina provavelmente não é clinicamente relevante na maioria dos doentes, mas pode ser potencialmente significativa em doentes de alto risco.

Em indivíduos com Compromisso renal ligeira, a eritromicina (500 mg três vezes ao dia) levou a um aumento de 1,8 vezes na AUC média do rivaroxaban e a um aumento de 1,6 vezes na C_{max} quando comparado com indivíduos com função renal normal. Em indivíduos com Compromisso renal moderada, a eritromicina levou a um aumento de 2,0 vezes na AUC média do rivaroxaban e a um aumento de 1,6 vezes na C_{max} quando comparado 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 ao dia), considerado um inibidor moderado do CYP3A4, levou a um aumento de 1,4 vezes na AUC média do rivaroxaban e a um aumento de 1,3 vezes na C_{max} média. A interação com o fluconazol provavelmente não é clinicamente relevante na maioria dos doentes, mas pode ser potencialmente significativa em doentes de alto risco. (Para doentes com Compromisso renal: consulte a secção 4.4).

Dados os dados clínicos limitados disponíveis com a dronedarona, 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), observou-se um efeito aditivo na atividade anti-fator Xa, sem efeitos adicionais nos testes de coagulação (TP, TTPA). A enoxaparina não afetou a farmacocinética do rivaroxabano.

Devido ao aumento do risco de hemorragia, é necessário ter cuidado se os doentes forem tratados concomitantemente com quaisquer outros anticoagulantes (ver secções 4.3 e 4.4).

AINEs/inibidores da agregação plaquetária

Não se observou qualquer prolongamento clinicamente relevante do tempo de hemorragia após a administração concomitante de rivaroxabano (15 mg) e 500 mg de naproxeno. No entanto, podem existir indivíduos com uma resposta farmacodinâmica mais pronunciada.

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

O clopidogrel (dose de ataque de 300 mg seguida de uma dose de manutenção de 75 mg) não apresentou interação farmacocinética com o rivaroxaban (15 mg), mas foi observado um aumento relevante no tempo de sangramento num subgrupo de doentes que não estava correlacionado com a agregação plaquetária, a P-selectina ou os níveis do receptor GPIIb/IIIa.

Deve-se ter cuidado se os doentes forem tratados concomitantemente com AINEs (incluindo ácido acetilsalicílico) e inibidores da agregação plaquetária, pois esses medicamentos normalmente aumentam o risco de sangramento (ver secção 4.4).

ISRS/ISRS

Tal como com outros anticoagulantes, pode existir a possibilidade de os doentes apresentarem um risco aumentado de hemorragia em caso de utilização concomitante com ISRS ou IRSN, devido ao seu efeito relatado nas plaquetas. Quando utilizados concomitantemente no programa clínico do Rivaroxaban, foram observadas taxas numericamente mais elevadas de hemorragias clinicamente relevantes, graves ou não graves, em todos os grupos de tratamento.

Varfarina

A conversão de doentes do antagonista da vitamina K varfarina (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 (Neoplastina) mais do que de forma aditiva (podem ser observados valores individuais de INR até 12), enquanto os efeitos sobre o aPTT, a inibição da atividade do fator Xa e o potencial de trombina endógena foram aditivos.

Se for desejável testar os efeitos farmacodinâmicos do rivaroxaban durante o período de conversão, a atividade anti-fator Xa, o PiCT e o Heptest podem ser usados, uma vez que estes testes não foram afetados pela varfarina. No quarto dia após a última dose de varfarina, todos os testes (incluindo PT, aPTT, inibição da atividade do fator Xa e ETP) refletiram apenas o efeito do rivaroxaban.

Se for desejável testar os efeitos farmacodinâmicos da varfarina durante o período de conversão, a medição do INR pode ser utilizada no C_{trough} do rivaroxaban (24 horas após a ingestão anterior do rivaroxaban), uma vez que este teste é minimamente afetado pelo rivaroxaban neste momento.

Não foi observada qualquer interação farmacocinética entre a varfarina e o rivaroxaban.

Indutores do CYP3A4

A coadministração de rivaroxabano com o forte indutor do CYP3A4 rifampicina levou a uma diminuição de aproximadamente 50% na AUC média da rivaroxabano, com diminuições paralelas nos seus efeitos farmacodinâmicos. A utilização concomitante de rivaroxabano com outros indutores potentes do CYP3A4 (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou erva de São João (*Hypericum perforatum*)) também pode levar a uma redução das concentrações plasmáticas de rivaroxabano. Por conseguinte, a administração concomitante de indutores potentes do CYP3A4 deve ser evitada, a menos que o doente seja observado de perto para detetar sinais e sintomas de trombose.

Outras terapias concomitantes

Não foram observadas interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas clinicamente significativas quando o rivaroxaban foi coadministrado com midazolam (substrato do CYP3A4), digoxina (substrato da P-gp), atorvastatina (substrato do CYP3A4 e da P-gp) ou omeprazol (inibidor da bomba de prótons). O rivaroxaban não inibe nem induz quaisquer isoformas importantes do CYP, como o CYP3A4.

Parâmetros laboratoriais

Os parâmetros de coagulação (por exemplo, PT, aPTT, HepTest) são afetados conforme esperado pelo modo de ação do rivaroxaban (ver secção 5.1).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A segurança e eficácia do rivaroxaban não foram estabelecidas em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Devido à potencial toxicidade reprodutiva, ao risco intrínseco de hemorragia e à evidência de que o rivaroxaban Koanaa atravessa a placenta, o Rivaroxaban Koanaa é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

As mulheres com potencial para engravidar devem evitar engravidar durante o tratamento com rivaroxaban.

A amamentação

A segurança e eficácia do rivaroxaban não foram estabelecidas em mulheres a amamentar. Dados em animais indicam que o rivaroxaban é secretado no leite. Portanto, Rivaroxaban Koanaa é contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3). Deve ser tomada uma decisão sobre se deve interromper a amamentação ou interromper/abster-se da terapia.

Fertilidade

Não foram realizados estudos específicos com rivaroxaban em seres humanos para avaliar os efeitos na fertilidade. Num estudo sobre a fertilidade masculina e feminina em ratos, não foram observados efeitos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Rivaroxaban Koanaa tem uma influência menor na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Foram relatadas reações adversas como síncope (frequência: pouco frequente) e tonturas (frequência: frequente) (ver secção 4.8).

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança do rivaroxaban foi avaliada em treze estudos pivotais de fase III (ver Tabela 1).

No total, 69 608 doentes adultos em dezenove estudos de fase III e 488 doentes pediátricos em dois estudos de fase II e dois estudos de fase III foram expostos ao rivaroxaban.

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

Indicação	Número de doentes*	Dose diária total	Duração máxima do tratamento
Prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) em adultos submetidos a cirurgia eletiva de substituição da anca ou joelho	6.097	10 mg	39 dias
Prevenção de TEV em doentes com doenças médicas	3.997	10 mg	39 dias
Tratamento de trombose venosa profunda (TVP), embolismo pulmonar (EP) e prevenção de recorrência	6.790	Dia 1 - 21: 30 mg Dia 22 e seguintes: 20 mg Após pelo menos 6 meses: 10 mg ou 20 mg	21 meses
Tratamento da TEV e prevenção da recorrência da TEV em recém-nascidos a termo e crianças com menos de 18 anos após o início do tratamento anticoagulante padrão	329	Dose ajustada ao peso corporal para alcançar uma exposição semelhante à observada em adultos tratados para TVP com 20 mg de rivaroxabano uma vez ao dia	12 meses
Prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémica em doentes com fibrilação atrial não valvular	7.750	20 mg	41 meses
Prevenção de eventos aterotrombóticos em doentes após um SCA	10 225	5 mg ou 10 mg, respetivamente, coadministrados com AAS ou AAS mais clopidogrel ou ticlopidina	31 meses
Prevenção de eventos aterotrombóticos em doentes com DAC/DAP	18.244	5 mg coadministrado com AAS ou 10 mg isoladamente	47
	3.256	5 mg coadministrados com ASA	42 meses

*Doentes expostos a pelo menos uma dose de rivaroxabano

**Do estudo VOYAGER PAD

As reações adversas mais frequentemente relatadas em doentes que receberam rivaroxabano foram hemorragias (ver secção 4.4. e «Descrição de reações adversas seleccionadas» abaixo) (Tabela 2). As hemorragias mais frequentemente relatadas foram epistaxe (4,5 %) e hemorragia do trato gastrointestinal (3,8 %).

Tabela 2: Taxas de eventos hemorrágicos* e anemia em doentes expostos ao rivaroxabano nos estudos de fase III concluídos em adultos e crianças

Indicação	Qualquer hemorragia	Anemia
Prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) em adultos submetidos a cirurgia eletiva de substituição da anca ou joelho	6,8% dos doentes	5,9% dos doentes
Prevenção de tromboembolismo venoso em doentes com doenças médicas	12,6% dos doentes	2,1% dos doentes
Tratamento de TVP, EP e prevenção de recorrência	23% dos doentes	1,6% dos doentes
Tratamento de TEV e prevenção da recorrência de TEV em recém-nascidos a termo e crianças com menos de 18 anos após o início do tratamento anticoagulante padrão	39,5% dos doentes	4,6% dos doentes
Prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémica em doentes com fibrilação atrial não valvular	28 por 100 doentes-ano	2,5 por 100 anos-doente
Prevenção de eventos aterotrombóticos em doentes após um SCA	22 por 100 anos-doente	1,4 por 100 anos-doente
Prevenção de eventos aterotrombóticos em doentes com DAC/DAP	6,7 por 100 anos-doente	0,15 por 100 anos-doente**
	8,38 por 100 doentes anos #	0,74 por 100 doentes anos*** #

* Em todos os estudos com rivaroxabano, todos os eventos hemorrágicos são recolhidos, relatados e avaliados.

** No estudo COMPASS, há uma baixa incidência de anemia, pois foi aplicada uma abordagem seletiva para a recolha de eventos adversos

*** Foi aplicada uma abordagem seletiva à recolha de eventos adversos.

Do estudo VOYAGER PAD

Lista tabular de reações adversas

As frequências das reações adversas relatadas com o rivaroxabano em doentes adultos e pediátricos estão resumidas na Tabela 3 abaixo por classe de órgão do sistema (em MedDRA) e por frequência.

As frequências são definidas como:

muito frequentes ($\geq 1/10$)

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

pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

raro ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$)

muito raras ($< 1/10\,000$)

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

Tabela 3: Todas as reações adversas relatadas em doentes adultos em estudos clínicos de fase III ou através do uso pós-comercialização* e em dois estudos de fase II e dois estudos de fase III em doentes pediátricos

Comuns	Incomuns	Raros	Muito raras	Desconhecida
Distúrbios do sangue e do sistema linfático				
Anemia (incluindo respetivos parâmetros laboratoriais)	Trombocitose (incluindo aumento da contagem de plaquetas) ^A , trombocitopenia			
Distúrbios do sistema imunitário				
	Reação alérgica, dermatite alérgica, angioedema e edema alérgico		Reações anafiláticas, incluindo choque anafilático	
Distúrbios do sistema nervoso				
Tonturas, dor de cabeça	Hemorragia cerebral e intracraniana, síncope			
Distúrbios oculares				
Hemorragia ocular (incluindo hemorragia conjuntival)				
Distúrbios cardíacos				
	Taquicardia			
Distúrbios vasculares				
Hipotensão, hematoma				
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				
Epistaxe, hemoptise			Pneumonia eosinofílica	
Distúrbios gastrointestinais				
Sangramento gengival, hemorragia do trato gastrointestinal (incluindo hemorragia retal), dores gastrointestinais e abdominais, dispepsia, náusea, obstipação ^A , diarreia, vômitos ^A	Boca seca			
Distúrbios hepatobiliares				
Aumento das transaminases	Compromisso hepático, aumento da bilirrubina, aumento da fosfatase alcalina no	Icterícia, aumento da bilirrubina conjugada (com ou sem aumento concomitante da		

	sangue ^A , aumento da GGT ^A	ALT), colestase, hepatite (incluindo lesão hepatocelular)		
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Prurido (incluindo casos pouco frequentes de prurido generalizado), erupção cutânea, equimose, hemorragia cutânea e subcutânea	Urticária		Síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica, síndrome DRESS	
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo				
Dor nas extremidades ^A	Hemartrose	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundária a hemorragia
Distúrbios renais e urinários				
Hemorragia do trato urogenital (incluindo hematúria e menorragia ^B), Compromisso renal (incluindo aumento da creatinina no sangue aumentada, ureia no sangue aumentada)				Compromisso renal/Compromisso renal aguda secundária a uma hemorragia suficiente para causar hipoperfusão, Nefropatia relacionada com anticoagulantes
Distúrbios gerais e condições no local da administração				
Febre ^A , edema periférico, diminuição da força e energia gerais (incluindo fadiga e astenia)	Sensação de mal-estar (incluindo indisposição)	Edema localizado ^A		
Exames				
	Aumento da LDH ^A , aumento da lipase ^A , aumento da amilase ^A			
Lesões, envenenamento e complicações do procedimento				

Hemorragia pós-procedimento (incluindo anemia pós-operatória e hemorragia da ferida) contusão, secreção da ferida ^A		Pseudoaneurisma vascular ^C		
--	--	---------------------------------------	--	--

A: observado na prevenção de TEV em doentes adultos submetidos a cirurgia eletiva de substituição do quadril ou joelho

B: observado no tratamento de TVP, EP e prevenção de recorrência, muito comum em mulheres com menos de 55 anos

C: observado como incomum na prevenção de eventos aterotrombóticos em doentes após um SCA (após intervenção coronária percutânea)

*Uma abordagem seletiva pré-especificada para a recolha de eventos adversos foi aplicada em estudos selecionados de fase III. A incidência de reações adversas não aumentou e nenhuma nova reação adversa ao medicamento foi identificada após a análise desses estudos.

Descrição de reações adversas selecionadas

Devido ao modo de ação farmacológico, o uso de Rivaroxaban Koanaa pode estar associado a um risco aumentado de hemorragia oculta ou evidente em qualquer tecido ou órgão, o que pode resultar em anemia pós-hemorrágica. Os sinais, sintomas e gravidade (incluindo desfecho fatal) variam de acordo com a localização e o grau ou extensão da hemorragia e/ou anemia (ver secção 4.9 «Tratamento da hemorragia»). Nos estudos clínicos, hemorragias mucosas (ou seja, epistaxe, gengival, gastrointestinal, geniturinária, incluindo hemorragia vaginal anormal ou aumento da hemorragia menstrual) e anemia foram observadas com maior frequência durante o tratamento prolongado com rivaroxabano em comparação com o tratamento com AVK. Assim, além da vigilância clínica adequada, os testes laboratoriais de hemoglobina/hematócrito podem ser úteis para detetar hemorragias ocultas e quantificar a relevância clínica das hemorragias evidentes, conforme considerado apropriado. O risco de hemorragias pode ser aumentado em determinados grupos de doentes, por exemplo, doentes com hipertensão arterial grave não controlada e/ou em tratamento concomitante que afete a hemostase (ver secção 4.4 «Risco hemorrágico»). O sangramento menstrual pode ser intensificado e/ou prolongado.

As complicações hemorrágicas podem apresentar-se como fraqueza, palidez, tonturas, dor de cabeça ou inchaço inexplicável, dispneia e choque inexplicável. Em alguns casos, como consequência da anemia, foram observados sintomas de isquemia cardíaca, como dor no peito ou angina de peito. Foram relatadas complicações conhecidas secundárias a hemorragias graves, tais como síndrome compartimental e Compromisso renal devido a hipoperfusão, ou nefropatia relacionada com anticoagulantes, para o rivaroxaban. Por conseguinte, a possibilidade de hemorragia deve ser considerada na avaliação do estado de qualquer doente anticoagulado.

População pediátrica

Tratamento da TEV e prevenção da recorrência da TEV

A avaliação da segurança em crianças e adolescentes baseia-se nos dados de segurança de dois estudos de fase II e um estudo de fase III, abertos e controlados por substância ativa, em doentes pediátricos com idades compreendidas entre o nascimento e os 18 anos. Os resultados de segurança foram, em geral, semelhantes entre o rivaroxaban e o comparador nas várias faixas etárias pediátricas. No geral, o perfil de segurança em 412 crianças e adolescentes tratados com rivaroxabano foi semelhante ao observado na população adulta e consistente entre os subgrupos etários, embora a avaliação seja limitada pelo pequeno número de doentes.

Em doentes pediátricos, dor de cabeça (muito comum, 16,7%), febre (muito comum, 11,7%), epistaxe (muito comum, 11,2%), vômitos (muito comum, 10,7%), taquicardia (frequente, 1,5%), aumento da

bilirrubina (frequente, 1,5%) e aumento da bilirrubina conjugada (pouco frequente, 0,7%) foram relatados com maior frequência em comparação com os adultos. Em consonância com a população adulta, observou-se menorragia em 6,6% (frequente) das adolescentes após a menarca. A trombocitopenia, tal como observada na experiência pós-comercialização na população adulta, foi frequente (4,6%) nos estudos clínicos pediátricos. As reações adversas ao medicamento em doentes pediátricos foram principalmente de gravidade leve a moderada.

Notificação de suspeitas de reações adversas

É importante comunicar suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento. Isso permite o monitoramento contínuo da relação benefício/risco do medicamento. Os profissionais de saúde devem comunicar quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação listado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Em adultos, foram relatados casos raros de sobredosagem até 1960 mg. Em caso de sobredosagem, o doente deve ser cuidadosamente observado quanto a complicações hemorrágicas ou outras reações adversas (ver secção «Tratamento da hemorragia»). Existem dados limitados disponíveis em crianças. Devido à absorção limitada, espera-se um efeito teto sem aumento adicional na exposição plasmática média em doses supratrapêuticas de 50 mg de rivaroxabano ou superiores em adultos; no entanto, não existem dados disponíveis em doses supratrapêuticas em crianças.

Um agente reversor específico (andexanet alfa) que antagoniza o efeito farmacodinâmico do Rivaroxaban está disponível para adultos, mas não foi estabelecido em crianças (consulte o Resumo das Características do Medicamento de andexanet alfa).

Pode ser considerada a utilização de carvão ativado para reduzir a absorção em caso de sobredosagem de rivaroxabano.

Tratamento da hemorragia

Caso surja uma complicação hemorrágica num doente a receber rivaroxabano, a próxima administração de rivaroxabano deve ser adiada ou o tratamento deve ser interrompido, conforme apropriado. O rivaroxabano tem uma meia-vida de aproximadamente 5 a 13 horas em adultos. A meia-vida em crianças, estimada utilizando abordagens de modelação farmacocinética populacional (popPK), é mais curta (ver secção 5.2). O tratamento deve ser individualizado de acordo com a gravidade e a localização da hemorragia. Pode ser utilizado um tratamento sintomático adequado, conforme necessário, tal como compressão mecânica (por exemplo, para epistaxe grave), hemostase cirúrgica com procedimentos de controlo da hemorragia, reposição de fluidos e suporte hemodinâmico, produtos sanguíneos (concentrado de hemácias ou plasma fresco congelado, dependendo da anemia ou coagulopatia associada) ou plaquetas.

Se o sangramento não puder ser controlado pelas medidas acima, deve-se considerar a administração de um agente reversor específico do inibidor do fator Xa (andexanet alfa), que antagoniza o efeito farmacodinâmico do rivaroxaban, ou um agente pró-coagulante específico, como concentrado de complexo protrombínico (PCC), concentrado de complexo protrombínico ativado (APCC) ou fator VIIa recombinante (r-FVIIa). No entanto, atualmente, a experiência clínica com a utilização destes medicamentos em adultos e crianças que recebem rivaroxabano é muito limitada. A recomendação também se baseia em dados não clínicos limitados. A redosagem do fator VIIa recombinante deve ser considerada e titulada dependendo da melhoria da hemorragia. Dependendo da disponibilidade local, deve ser considerada uma consulta com um especialista em coagulação em caso de hemorragias graves (ver secção 5.1).

Não se espera que o sulfato de protamina e a vitamina K afetem a atividade anticoagulante do rivaroxaban. A experiência com ácido tranexâmico é limitada e não há experiência com ácido aminocapróico e aprotinina em adultos que recebem rivaroxaban. Não há experiência com o uso desses agentes em crianças que recebem rivaroxaban. Não há fundamentação científica para o benefício nem experiência com o uso da desmopressina hemostática sistémica em indivíduos que

recebem rivaroxaban. Devido à elevada ligação às proteínas plasmáticas, não se espera que o rivaroxaban seja dializável.

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 tanto a formação de trombina como o desenvolvimento de trombos. O rivaroxaban não inibe a trombina (fator II ativado) e não foram demonstrados efeitos nas plaquetas.

Efeitos farmacodinâmicos

Foi observada inibição dependente da dose da atividade do fator Xa em humanos. O tempo de protrombina (TP) é influenciado pelo rivaroxaban de forma dependente da dose, com uma correlação estreita com as concentrações plasmáticas (valor r igual a 0,98) se for utilizada Neoplastina para o ensaio. Outros reagentes proporcionariam resultados diferentes. A leitura do TP deve ser feita em segundos, porque o INR só é calibrado e validado para cumarinas e não pode ser utilizado para qualquer outro anticoagulante.

Em doentes que recebem rivaroxaban para tratamento de TVP e EP e prevenção de recorrência, os percentis 5/95 para PT (Neoplastina) 2 a 4 horas após a ingestão do comprimido (ou seja, no momento do efeito máximo) para 15 mg de rivaroxabano duas vezes ao dia variaram de 17 a 32 s e para 20 mg de rivaroxabano uma vez ao dia de 15 a 30 s. No vale (8 a 16 horas após a ingestão do comprimido), os percentis 5/95 para 15 mg duas vezes ao dia variaram de 14 a 24 s e para 20 mg uma vez ao dia (18 a 30 horas após a ingestão do comprimido) de 13 a 20 s.

Em doentes com fibrilação auricular não valvular a receber rivaroxabano para a prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistêmica, os percentis 5/95 para o TP (Neoplastin) 1 a 4 horas após a ingestão do comprimido (ou seja, no momento do efeito máximo) em doentes tratados com 20 mg uma vez ao dia variaram de 14 a 40 s e em doentes com Compromisso renal moderada tratados com 15 mg uma vez ao dia variaram de 10 a 50 s. No vale (16 a 36 horas após a ingestão do comprimido), os percentis 5/95 em doentes tratados com 20 mg uma vez ao dia variaram de 12 a 26 s e em doentes com Compromisso renal moderada tratados com 15 mg uma vez ao dia, de 12 a 26 s.

Num estudo de farmacologia clínica sobre a reversão da farmacodinâmica do rivaroxabano em indivíduos adultos saudáveis ($n = 22$), foram avaliados os efeitos de doses únicas (50 UI/kg) de dois tipos diferentes de PCC, um PCC de 3 fatores (fatores II, IX e X) e um PCC de 4 fatores (fatores II, VII, IX e X). O PCC de 3 fatores reduziu os valores médios de Neoplastin PT em aproximadamente 1,0 segundo em 30 minutos, em comparação com reduções de aproximadamente 3,5 segundos observadas com o PCC de 4 fatores. Em contrapartida, o PCC de 3 fatores teve um efeito global maior e mais rápido na reversão das alterações na geração endógena de trombina do que o PCC de 4 fatores (ver secção 4.9).

O tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) e o HepTest também são prolongados de forma dependente da dose; no entanto, não são recomendados para avaliar o efeito farmacodinâmico do

rivaroxaban. Não há necessidade de monitorização dos parâmetros de coagulação durante o tratamento com rivaroxaban na rotina clínica.

No entanto, se clinicamente indicado, os níveis de rivaroxaban podem ser medidos por testes quantitativos calibrados do fator 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 estreita com as concentrações plasmáticas em crianças. A correlação entre o anti-Xa e as concentrações plasmáticas é linear, com uma inclinação próxima de 1. Podem ocorrer discrepâncias individuais com valores anti-Xa mais elevados ou mais baixos em comparação com as concentrações plasmáticas correspondentes. Não há necessidade de monitorização de rotina dos parâmetros de coagulação durante o tratamento clínico com rivaroxabano. No entanto, se clinicamente indicado, as concentrações de rivaroxabano podem ser medidas por testes quantitativos calibrados anti-fator Xa em mcg/L (ver tabela 13 na secção 5.2 para os intervalos das concentrações plasmáticas de rivaroxabano observadas em crianças). O limite inferior das quantificações deve ser considerado quando o teste anti-Xa é utilizado para quantificar as concentrações plasmáticas de rivaroxaban em crianças. Não foi estabelecido um limiar para eventos de eficácia ou segurança.

Eficácia clínica e segurança

Prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémica em doentes com fibrilação atrial não valvular

O programa clínico do rivaroxaban foi concebido para demonstrar a eficácia do rivaroxaban na prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémica em doentes com fibrilação auricular não valvular.

No estudo pivotal duplo-cego ROCKET AF, 14 264 doentes foram designados para receber rivaroxabano 20 mg uma vez ao dia (15 mg uma vez ao dia em doentes com clearance de creatinina 30-49 ml/min) ou varfarina titulada para um INR alvo de 2,5 (intervalo terapêutico 2,0 a 3,0). O tempo médio de tratamento foi de 19 meses e a duração total do tratamento foi de até 41 meses. 34,9% dos doentes foram tratados com ácido acetilsalicílico e 11,4% foram tratados com antiarrítmicos da classe III, incluindo amiodarona.

O rivaroxabano não foi inferior à varfarina no desfecho primário composto por acidente vascular cerebral e embolismo sistémica não relacionada com o SNC. Na população por protocolo em tratamento, acidente vascular cerebral ou embolismo sistémica ocorreram em 188 doentes em uso de rivaroxabano (1,71% ao ano) e 241 em uso de varfarina (2,16% ao ano) (HR 0,79; IC 95%, 0,66 - 0,96; P<0,001 para não inferioridade). Entre todos os doentes randomizados analisados de acordo com o ITT, os eventos primários ocorreram em 269 doentes em tratamento com rivaroxabano (2,12% ao ano) e 306 doentes em tratamento com varfarina (2,42% ao ano) (HR 0,88; IC 95%, 0,74 - 1,03; P<0,001 para não inferioridade; P=0,117 para superioridade). Os resultados para os desfechos secundários, testados em ordem hierárquica na análise ITT, são apresentados na Tabela 4.

Entre os doentes do grupo da varfarina, os valores de INR estiveram dentro da faixa terapêutica (2,0 a 3,0) em média 55% do tempo (mediana, 58%; intervalo interquartil, 43 a 71). O efeito do rivaroxaban não diferiu entre os níveis de TTR (tempo na faixa-alvo de INR de 2,0 a 3,0) dos centros nos quartis de tamanho igual (P = 0,74 para interação). No quartil mais alto de acordo com o centro, a razão de risco (HR) com rivaroxabano versus varfarina foi de 0,74 (IC 95%, 0,49-1,12).

As taxas de incidência para o principal resultado de segurança (eventos hemorrágicos clinicamente relevantes graves e não graves) foram semelhantes para ambos os grupos de tratamento (ver Tabela 5).

Tabela 4: Resultados de eficácia da fase III do ROCKET AF

População do estudo	Análises ITT da eficácia em doentes com fibrilação atrial não valvular		
	Rivaroxaban 20 mg uma vez ao dia (15 mg uma	Varfarina ajustada para um INR	HR (IC 95%) Valor p, teste de

Dose de tratamento	vez ao dia em doentes com Compromisso renal moderada) Taxa de eventos (100 pt-ano)	alvo de 2,5 (intervalo terapêutico de 2,0 a 3,0) Taxa de eventos (100 pt-ano)	superioridade
Acidente vascular cerebral e embolismo sistêmica não relacionada com o SNC	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0
Acidente vascular cerebral, embolismo sistêmica não relacionada com o SNC e morte vascular	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Acidente vascular cerebral, embolismo sistêmica não relacionada com o 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 sistêmica não relacionada com o SNC	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Infarto do miocárdio	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

Tabela 5: Resultados de segurança da fase III do ROCKET AF

População do estudo	Doentes com fibrilação atrial não valvular^{a)}		
Dose de tratamento	Rivaroxaban 20 mg uma vez ao dia (15 mg uma vez ao dia em doentes com Compromisso renal moderada) Taxa de eventos (100 pt-ano)	Varfarina ajustada para um INR alvo de 2,5 (intervalo terapêutico de 2,0 a 3,0) Taxa de eventos (100 pt-ano)	HR (IC 95%) Valor p
Eventos hemorrágicos clinicamente relevantes graves e não graves	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Eventos hemorrágicos graves	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Morte por hemorragia*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Hemorragia em órgãos críticos*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Hemorragia intracraniana*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Queda 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 hemácias ou sangue total*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Eventos hemorrágicos clinicamente relevantes não graves	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 significativo

Para além do estudo ROCKET AF de fase III, foi realizado um estudo de coorte prospectivo, de braço único, pós-autorização, não intervencionista e aberto (XANTUS) com avaliação central dos resultados, incluindo eventos tromboembólicos e hemorragias graves. Foram incluídos 6704 doentes com fibrilação auricular não valvular para prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémica não central do sistema nervoso (SNC) na prática clínica. A pontuação média CHADS₂ foi de 1,9 e a pontuação HAS-BLED foi de 2,0 no XANTUS, em comparação com uma pontuação média CHADS₂ e HAS-BLED de 3,5 e 2,8 no ROCKET AF, respetivamente. Ocorreram hemorragias graves em 2,1 por 100 anos-doente. Foram relatadas hemorragias fatais em 0,2 por 100 anos-doente e hemorragias intracranianas em 0,4 por 100 anos-doente. Foram registados acidentes vasculares cerebrais ou embolismos sistémicos não relacionadas com o SNC em 0,8 por 100 anos-doente. Estas observações na prática clínica são consistentes com o perfil de segurança estabelecido nesta indicação.

Num estudo pós-autorização, não intervencionista, em mais de 162 000 doentes de quatro países, o rivaroxaban foi prescrito para a prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémica em doentes com fibrilação auricular não valvular. A taxa de eventos para acidente vascular cerebral isquémico foi de 0,70 (IC 95% 0,44 - 1,13) por 100 doentes-ano. A hemorragia que resultou em hospitalização ocorreu a taxas de eventos por 100 doentes-ano de 0,43 (IC 95% 0,31 - 0,59) para hemorragia intracraniana, 1,04 (IC 95% 0,65 - 1,66) para hemorragia gastrointestinal, 0,41 (IC 95% 0,31 - 0,53) para hemorragias urogenitais e 0,40 (IC 95% 0,25 - 0,65) para outras hemorragias.

Doentes submetidos a cardioversão

Foi realizado um estudo prospectivo, aleatório, aberto, multicêntrico, exploratório, com avaliação cega dos desfechos (X-VERT) em 1504 doentes (sem tratamento prévio com anticoagulantes orais e pré-tratados) com fibrilação atrial não valvular programados para cardioversão, a fim de comparar o rivaroxaban com AVK com dose ajustada (aleatorização 2:1), para a prevenção de eventos cardiovasculares. Foram utilizadas estratégias de cardioversão guiada por ETE (1 a 5 dias de pré-tratamento) ou convencional (pelo menos três semanas de pré-tratamento). O desfecho primário de eficácia (todos os acidentes vasculares cerebrais, ataques isquémicos transitórios, embolismo sistémica não relacionada com o SNC, enfarte do miocárdio (EM) e morte cardiovascular) ocorreu em 5 (0,5%) doentes no grupo do rivaroxaban (n = 978) e em 5 (1,0%) doentes no grupo do AVK (n = 492; RR 0,50; IC 95% 0,15-1,73; população ITT modificada). O principal resultado de segurança (hemorragia grave) ocorreu em 6 (0,6%) e 4 (0,8%) doentes nos grupos rivaroxabano (n = 988) e AVK (n = 499), respetivamente (RR 0,76; IC 95% 0,21-2,67; população de segurança). Este estudo exploratório mostrou eficácia e segurança comparáveis entre os grupos de tratamento com rivaroxabano e AVK no contexto da cardioversão.

Doentes com fibrilação atrial não valvular submetidos a ICP com colocação de stent

Um estudo randomizado, aberto e multicêntrico (PIONEER AF-PCI) foi realizado em 2124 doentes com fibrilação atrial não valvular submetidos a ICP com colocação de stent para doença aterosclerótica primária, a fim de comparar a segurança de dois regimes de rivaroxaban e um regime de AVK. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente numa proporção de 1:1:1 para um tratamento global de 12 meses. Os doentes com antecedentes de acidente vascular cerebral ou AIT foram excluídos.

O grupo 1 recebeu rivaroxabano 15 mg uma vez ao dia (10 mg uma vez ao dia em doentes com clearance de creatinina 30-49 ml/min) mais inibidor P2Y₁₂. O grupo 2 recebeu 2,5 mg de rivaroxaban duas vezes ao dia mais DAPT (terapia antiplaquetária dupla, ou seja, 75 mg de clopidogrel [ou inibidor P2Y₁₂ alternativo] mais ácido acetilsalicílico [ASA] em baixa dosagem) durante 1, 6 ou 12 meses, seguido de rivaroxabano 15 mg (ou 10 mg para indivíduos com clearance de creatinina 30-49 ml/min) uma vez ao dia mais ASA em baixa dosagem. O grupo 3 recebeu AVK com dose ajustada mais DAPT por 1, 6 ou 12 meses, seguido de AVK com dose ajustada mais ASA em baixa dosagem.

O desfecho primário de segurança, eventos hemorrágicos clinicamente significativos, ocorreu em 109 (15,7%), 117 (16,6%) e 167 (24,0%) indivíduos no grupo 1, grupo 2 e grupo 3, respectivamente (HR 0,59; IC 95%

0,47-0,76; $p < 0,001$ e HR 0,63; IC 95% 0,50-0,80; $p < 0,001$, respectivamente). O desfecho secundário (composto por eventos cardiovasculares, morte CV, IM ou AVC) ocorreu em 41 (5,9%), 36 (5,1%) e 36 (5,2%) indivíduos no grupo 1, grupo 2 e grupo 3, respectivamente. Cada um dos regimes de rivaroxabano apresentou uma redução significativa nos eventos hemorrágicos clinicamente significativos em comparação com o regime de AVK em doentes com fibrilação atrial não valvar submetidos a ICP com colocação de stent.

O objetivo principal do PIONEER AF-PCI era avaliar a segurança. Os dados sobre a eficácia (incluindo eventos tromboembólicos) nesta população são limitados.

Tratamento de TVP, EP e prevenção de TVP e EP recorrentes

O programa clínico do rivaroxabano foi concebido para demonstrar a eficácia do rivaroxabano no tratamento inicial e contínuo da TVP aguda e da EP e na prevenção da recorrência.

Mais de 12.800 doentes foram estudados em quatro estudos clínicos randomizados controlados de fase III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension e Einstein Choice) e, adicionalmente, foi realizada uma análise combinada predefinida dos estudos Einstein DVT e Einstein PE. A duração total combinada do tratamento em todos os estudos foi de até 21 meses.

No Einstein DVT, 3449 doentes com TVP aguda foram estudados para o tratamento da TVP e a prevenção da recorrência de TVP e EP (os doentes que apresentavam EP sintomática foram excluídos deste estudo). A duração do tratamento foi de 3, 6 ou 12 meses, dependendo do julgamento clínico do investigador.

Para o tratamento inicial de 3 semanas da TVP aguda, foram administrados 15 mg de rivaroxabano duas vezes ao dia. Seguiu-se 20 mg de rivaroxabano uma vez ao dia.

No Einstein PE, 4832 doentes com EP aguda foram estudados para o tratamento da EP e a prevenção de TVP e EP recorrentes. A duração do tratamento foi de 3, 6 ou 12 meses, dependendo do julgamento clínico do investigador.

Para o tratamento inicial da EP aguda, foram administrados 15 mg de rivaroxabano duas vezes ao dia durante três semanas. Seguiu-se uma dose de 20 mg de rivaroxabano uma vez ao dia.

Tanto no estudo Einstein DVT como no estudo Einstein PE, o regime de tratamento comparador consistiu na administração de enoxaparina durante pelo menos 5 dias em combinação com tratamento com antagonista da vitamina K até que o TP/INR estivesse dentro da faixa terapêutica ($\geq 2,0$). O tratamento foi continuado com uma dose ajustada de antagonista da vitamina K para manter os valores de TP/INR dentro da faixa terapêutica de 2,0 a 3,0.

No Einstein Extension, 1197 doentes com TVP ou EP foram estudados para a prevenção de TVP e EP recorrentes. A duração do tratamento foi de 6 ou 12 meses adicionais em doentes que tinham completado 6 a 12 meses de tratamento para tromboembolismo venoso, dependendo do julgamento clínico do investigador. Rivaroxabano 20 mg uma vez ao dia foi comparada com placebo.

Os estudos Einstein DVT, PE e Extension utilizaram os mesmos resultados primários e secundários de eficácia pré-definidos. O resultado primário de eficácia foi a TEV recorrente sintomática, definida como a combinação de TVP recorrente ou EP fatal ou não fatal. O resultado secundário de eficácia foi definido como a combinação de TVP recorrente, EP não fatal e mortalidade por todas as causas.

No Einstein Choice, 3396 doentes com TVP sintomática e/ou EP confirmadas que completaram 6-12 meses de tratamento anticoagulante foram estudados para a prevenção de EP fatal ou TVP ou EP recorrente sintomática não fatal. Os doentes com indicação para continuação da anticoagulação terapêutica foram excluídos do estudo. A duração do tratamento foi de até 12 meses, dependendo da data de randomização individual (mediana: 351 dias). Rivaroxabano 20 mg uma vez ao dia e

rivaroxabano 10 mg uma vez ao dia foram comparadas com 100 mg de ácido acetilsalicílico uma vez ao dia.

O desfecho primário de eficácia foi a TEV recorrente sintomática, definida como o composto de TVP recorrente ou EP fatal ou não fatal.

No estudo Einstein DVT (ver Tabela 6), o rivaroxaban demonstrou ser não inferior à enoxaparina/AVK para o desfecho primário de eficácia ($p < 0,0001$ (teste de não inferioridade); HR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p=0,076$ (teste de superioridade)). O benefício clínico líquido pré-especificado (desfecho primário de eficácia mais eventos hemorrágicos graves) foi relatado com um HR de 0,67 ((IC 95%: 0,47 - 0,95), valor p nominal $p=0,027$) a favor do rivaroxaban. Os valores de INR estiveram dentro da faixa terapêutica em média 60,3% do tempo para a duração média do tratamento de 189 dias e 55,4%, 60,1% e 62,8% do tempo nos grupos de duração de tratamento pretendida de 3, 6 e 12 meses, respetivamente. No grupo enoxaparina/AVK, não houve relação clara entre o nível médio de TTR (tempo na faixa-alvo de INR de 2,0 a 3,0) do centro nos tercís de tamanho igual e a incidência de TEV recorrente ($P=0,932$ para interação). No tercil mais alto de acordo com o centro, o HR com rivaroxabano versus varfarina foi de 0,69 (IC 95%: 0,35-1,35).

As taxas de incidência para o desfecho primário de segurança (eventos hemorrágicos graves ou não graves clinicamente relevantes), bem como para o desfecho secundário de segurança (eventos hemorrágicos graves), foram semelhantes para ambos os grupos de tratamento.

Tabela 6: Resultados de eficácia e segurança da fase III Einstein DVT

População do estudo	3.449 doentes com trombose venosa profunda aguda sintomática	
Dose e duração do tratamento	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 ou 12 meses N=1.731	Enoxaparina/AVK ^{b)} 3, 6 ou 12 meses N=1.718
TEV recorrente sintomático*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP recorrente sintomática	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP recorrente sintomática	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP e TVP sintomáticas	1 (0,1%)	0
EP fatal/morte em que a EP não pode ser descartada	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Hemorragia grave ou clinicamente relevante não grave	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Eventos hemorrágicos graves	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg duas vezes ao dia durante 3 semanas, seguido de 20 mg uma vez ao dia

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

* $p < 0,0001$ (não inferioridade a um HR pré-especificado de 2,0); HR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (superioridade)

No estudo Einstein PE (ver Tabela 7), o rivaroxaban demonstrou ser não inferior à enoxaparina/AVK para o desfecho primário de eficácia ($p=0,0026$ (teste de não inferioridade); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)). O benefício clínico líquido pré-especificado (desfecho primário de eficácia mais eventos hemorrágicos graves) foi relatado com um HR de 0,849 (IC 95%: 0,633 - 1,139), valor p nominal $p=0,275$). Os valores de INR estiveram dentro da faixa terapêutica em média 63% do tempo durante a duração média do tratamento de 215 dias e 57%, 62% e 65% do tempo nos grupos de duração de tratamento pretendida de 3, 6 e 12 meses, respetivamente. No grupo enoxaparina/AVK, não houve relação clara entre o nível médio de TTR (tempo na faixa-alvo de INR de 2,0 a 3,0) do centro nos tercís de tamanho igual e a incidência e de TEV recorrente ($p=0,082$ para interação). No tercil mais alto de acordo com o centro, o HR com rivaroxabano versus varfarina foi de 0,642 (IC 95%: 0,277-1,484).

As taxas de incidência para o desfecho primário de segurança (eventos hemorrágicos graves ou clinicamente relevantes não graves) foram ligeiramente inferiores no grupo de tratamento com rivaroxabano (10,3% (249/2412)) do que no grupo de tratamento com enoxaparina/AVK (11,4% (274/2405)). A incidência do desfecho secundário de segurança (eventos hemorrágicos graves) foi menor no grupo rivaroxabano (1,1% (26/2412)) do que no grupo enoxaparina/AVK (2,2% (52/2405)), com um HR de 0,493 (IC 95%: 0,308 - 0,789).

Tabela 7: Resultados de eficácia e segurança da fase III do Einstein PE

População do estudo	4832 doentes com EP sintomática aguda	
Dose e duração do tratamento	Rivaroxaban^{a)} 3, 6 ou 12 meses N=2.419	Enoxaparina/AVK^{b)} 3, 6 ou 12 meses N=2.413
TEV recorrente sintomático*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP recorrente sintomática	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP recorrente sintomática	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP e TVP sintomáticas	0	2 (<0,1%)
EP fatal/morte em que a EP não pode ser descartada	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Hemorragia grave ou clinicamente relevante não grave	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Eventos hemorrágicos graves	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg duas vezes ao dia durante 3 semanas, seguido de 20 mg uma vez ao dia

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

*p < 0,0026 (não inferioridade a um HR pré-especificado de 2,0); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)

Foi realizada uma análise agrupada pré-especificada dos resultados dos estudos Einstein DVT e Einstein PE (ver Tabela 8).

Tabela 8: Resultados de eficácia e segurança da análise combinada dos estudos Einstein DVT e Einstein PE de fase III

População do estudo	8.281 doentes com TVP ou EP sintomática aguda	
Dose e duração do tratamento	Rivaroxaban^{a)} 3, 6 ou 12 meses N=4.150	Enoxaparina/AVK^{b)} 3, 6 ou 12 meses N=4.131
TEV recorrente sintomático*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP recorrente sintomática	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP recorrente sintomática	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP e TVP sintomáticas	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
EP fatal/morte em que a EP não pode ser descartada	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Hemorragia grave ou clinicamente relevante não grave	388 (9,4%)	412 (10,0)
Eventos hemorrágicos graves	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Rivaroxaban 15 mg duas vezes ao dia durante 3 semanas, seguido de 20 mg uma vez ao dia

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

* p < 0,0001 (não inferioridade a um HR pré-especificado de 1,75); HR: 0,886 (0,661 - 1,186)

O benefício clínico líquido pré-especificado (resultado primário de eficácia mais eventos hemorrágicos graves) da análise combinada foi relatado com um HR de 0,771 (IC 95%: 0,614 - 0,967), valor p nominal p= 0,0244).

No estudo Einstein Extension (ver Tabela 9), o rivaroxaban foi superior ao placebo para os resultados primários e secundários de eficácia. Para o resultado primário de segurança (eventos hemorrágicos graves), houve uma taxa de incidência numericamente mais elevada, mas não significativa, para os

doentes tratados com rivaroxaban 20 mg uma vez ao dia em comparação com o placebo. O resultado secundário de segurança (eventos hemorrágicos graves ou não graves clinicamente relevantes) apresentou taxas mais elevadas para os doentes tratados com rivaroxaban 20 mg uma vez ao dia em comparação com o placebo.

Tabela 9: Resultados de eficácia e segurança do estudo de extensão Einstein de fase III

População do estudo	1197 doentes continuaram o tratamento e a prevenção da tromboembolismo venosa recorrente	
Dose e duração do tratamento	Rivaroxaban ^{a)} 6 ou 12 meses N=602	Placebo 6 ou 12 meses N=594
TEV recorrente sintomático*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP recorrente sintomática	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP recorrente sintomática	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP fatal/morte em que a EP não pode ser descartada	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Eventos hemorrágicos graves	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Não graves clinicamente relevantes	32 (5,4%)	7 (1,2%)
Sangramento		

a) Rivaroxaban 20 mg uma vez ao dia

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

No estudo Einstein Choice (ver Tabela 10), o rivaroxaban 20 mg e 10 mg foram ambos superiores ao ácido acetilsalicílico 100 mg no desfecho primário de eficácia. O desfecho principal de segurança (eventos hemorrágicos graves) foi semelhante para os doentes tratados com rivaroxaban 20 mg e 10 mg uma vez ao dia em comparação com o ácido acetilsalicílico 100 mg.

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

População do estudo	3.396 doentes continuaram a prevenção de tromboembolismo venoso recorrente		
Dose de tratamento	Rivaroxabano 20 mg uma vez ao dia N = 1107	Rivaroxaban 10 mg uma vez ao dia N=1.127	ASA 100 mg uma vez ao dia N=1.131
Mediana da duração do tratamento [intervalo interquartil]	349 [189-362] dias	353 [190-362] dias	350 [186-362] dias
TEV recorrente sintomático	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
EP recorrente sintomática	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP recorrente sintomática	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP fatal/morte em que a EP não pode ser descartada	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
TEV recorrente sintomático, IM, AVC ou embolismo sistémica não relacionada com o SNC sistémica	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Eventos hemorrágicos graves	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Hemorragias não graves clinicamente relevantes	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
TEV recorrente sintomático ou hemorragia grave (benefício clínico líquido)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

*p<0,001 (superioridade) Rivaroxaban 20 mg uma vez ao dia vs. ASA 100 mg uma vez ao dia; HR = 0,34 (0,20-0,59)

** p<0,001 (superioridade) Rivaroxaban 10 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,26 (0,14-0,47)
+Rivaroxaban 20 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominal)
++ Rivaroxaban 10 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominal)

Além do programa EINSTEIN de fase III, foi realizado um estudo de coorte prospectivo, não intervencionista e aberto (XALIA) com avaliação centralizada dos resultados, incluindo TEV recorrente, hemorragia grave e morte. Foram incluídos 5142 doentes com TVP aguda para investigar a segurança a longo prazo do rivaroxaban em comparação com a terapia anticoagulante padrão na prática clínica.

As taxas de hemorragia grave, TEV recorrente e mortalidade por todas as causas para o rivaroxaban foram de 0,7%, 1,4% e 0,5%, respetivamente. Houve diferenças nas características basais dos doentes, incluindo idade, cancro e Compromisso renal. Foi utilizada uma análise estratificada de propensão pré-especificada para ajustar as diferenças basais medidas, mas, apesar disso, a confusão residual pode influenciar os resultados. Os HR ajustados comparando o rivaroxaban e o tratamento padrão para hemorragia grave, TEV recorrente e mortalidade por todas as causas foram 0,77 (IC 95% 0,40 - 1,50), 0,91 (IC 95% 0,54 - 1,54) e 0,51 (IC 95% 0,24 - 1,07), respetivamente.

Estes resultados na prática clínica são consistentes com o perfil de segurança estabelecido nesta indicação.

Num estudo pós-autorização, não intervencionista, em mais de 40 000 doentes sem histórico de cancro de quatro países, o rivaroxaban foi prescrito para o tratamento ou prevenção de TVP e EP. As taxas de eventos por 100 doentes-ano para eventos sintomáticos/clinicamente aparentes de TEV/tromboembolismo 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) na Alemanha. A hemorragia que resultou em hospitalização ocorreu com taxas de eventos por 100 doentes-ano de 0,31 (IC 95% 0,23 - 0,42) para hemorragia intracraniana, 0,89 (IC 95% 0,67 - 1,17) para hemorragias gastrointestinais, 0,44 (IC 95% 0,26 - 0,74) para hemorragias urogenitais e 0,41 (IC 95% 0,31 - 0,54) para outras hemorragias.

População pediátrica

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

Um total de 727 crianças com TEV aguda confirmada, das quais 528 receberam rivaroxabano, foram estudadas em 6 estudos pediátricos multicêntricos abertos. A dosagem ajustada ao peso corporal em doentes desde o nascimento até menos de 18 anos resultou numa exposição ao rivaroxaban semelhante à observada em doentes adultos com TVP tratados com 20 mg de rivaroxaban uma vez por dia, conforme confirmado no estudo de fase III (ver secção 5.2).

O estudo de fase III EINSTEIN Junior foi um estudo clínico multicêntrico, aberto, controlado por substância ativa e randomizado, realizado em 500 doentes pediátricos (com idades entre o nascimento e < 18 anos) com TEV aguda confirmada.

Havia 276 crianças com idades entre 12 e < 18 anos, 101 crianças com idades entre 6 e < 12 anos, 69 crianças com 2 a < 6 anos e 54 crianças com idade < 2 anos.

A TEV índice foi classificada como TEV relacionada com cateter venoso central (CVC-TEV; 90/335 doentes no grupo rivaroxabano, 37/165 doentes no grupo comparador), trombose venosa cerebral e sinusite (CVST; 74/335 doentes no grupo rivaroxabano, 43/165 doentes no grupo comparador) e todos os outros, incluindo TVP e EP (TEV não CVC; 171/335 doentes no grupo rivaroxaban, 85/165 doentes no grupo comparador). A apresentação mais comum de trombose índice em crianças com idades entre 12 e < 18 anos foi TEV não relacionada com CVC em 211 (76,4%); em crianças com idades entre 6 e < 12 anos e entre 2 e < 6 anos foi CVST em 48 (47,5%) e 35 (50,7%), respetivamente; e em crianças com < 2 anos foi CVC-VTE em 37 (68,5%). Não houve crianças com menos de 6 meses com CVST no grupo rivaroxaban. 22 dos doentes com CVST tiveram uma infecção do SNC (13 doentes no grupo rivaroxaban e 9 doentes no grupo comparador).

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

Os doentes receberam tratamento inicial com doses terapêuticas de HNF, HBPM ou fondaparinux por pelo menos 5 dias e foram randomizados 2:1 para receber doses ajustadas ao peso corporal de rivaroxaban ou grupo comparador (heparinas, AVK) por um período de tratamento principal do estudo de 3 meses (1 mês para crianças com menos de 2 anos com CVC-VTE). No final do período de tratamento principal do estudo, o teste de imagem e o diagnóstico, obtido no início do estudo, foi repetido, se clinicamente viável. O tratamento do estudo poderia ser interrompido neste momento ou, a critério do investigador, continuado por até 12 meses (para crianças com menos de 2 anos com CVC-VTE, até 3 meses) no total.

O desfecho primário de eficácia foi a TEV recorrente sintomática. O desfecho primário de segurança foi a combinação de hemorragia grave e hemorragia não grave clinicamente relevante (CRNMB). Todos os desfechos de eficácia e segurança foram avaliados centralmente por um comitê independente cego para a atribuição do tratamento. Os resultados de eficácia e segurança são apresentados nas Tabelas 11 e 12 abaixo.

O VTE recorrente ocorreu no grupo rivaroxabano em 4 de 335 doentes e no grupo comparador em 5 de 165 doentes. O composto de hemorragia grave e CRNMB foi relatado em 10 de 329 doentes (3%) tratados com rivaroxabano e em 3 de 162 doentes (1,9%) tratados com o comparador. O benefício clínico líquido (TEV recorrente sintomático mais eventos hemorrágicos graves) foi relatado no grupo rivaroxaban em 4 dos 335 doentes e no grupo comparador em 7 dos 165 doentes. A normalização da carga trombotica em imagens repetidas ocorreu em 128 dos 335 doentes com tratamento com rivaroxaban e em 43 dos 165 doentes no grupo comparador. Esses resultados foram geralmente semelhantes entre as faixas etárias. Houve 119 (36,2%) crianças com qualquer hemorragia emergente do tratamento no grupo do rivaroxaban e 45 (27,8%) crianças no grupo comparador.

Tabela 11: Resultados de eficácia no final do período principal de tratamento

Evento	Rivaroxaban N=335*	Comparador N=165*
TEV recorrente (resultado primário de eficácia)	4 (1,2%, IC 95% 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%, IC 95% 1,2% - 6,6%)
Composto: TEV recorrente sintomático + deterioração assintomática em imagens repetidas	5 (1,5%, IC 95% 0,6% – 3,4%)	6 (3,6%, IC 95% 1,6% – 7,6%)
Composto: TEV recorrente sintomático + deterioração assintomática + sem alterações na repetição imagem	21 (6,3%, IC 95% 4,0% – 9,2%)	19 (11,5%, IC 95% 7,3% – 17,4%)
Normalização em imagens repetidas	128 (38,2%, IC 95% 33,0% - 43,5%)	43 (26,1%, IC 95% 19,8% - 33,0%)
Composto: TEV recorrente sintomático + grave hemorragia (benefício clínico líquido)	4 (1,2%, IC 95% 0,4% - 3,0%)	7 (4,2%, IC 95% 2,0% - 8,4%)
Embolismo pulmonar fatal ou não fatal	1 (0,3%, IC 95% 0,0% – 1,6%)	1 (0,6%, IC 95% 0,0% – 3,1%)

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

Tabela 12: Resultados de segurança no final do período de tratamento principal

	Rivaroxabano N=329*	Comparador N=162*
Composto: Hemorragia grave + CRNMB (resultado primário de segurança resultado)	10 (3,0%, IC 95% 1,6% - 5,5%)	3 (1,9%, IC 95% 0,5% - 5,3%)
Hemorragia grave	0 (0,0%, IC 95% 0,0% - 1,1%)	2 (1,2%, IC 95% 0,2% - 4,3%)
Quaisquer hemorragias emergentes do tratamento	119 (36,2%)	45 (27,8%)

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

O perfil de eficácia e segurança do rivaroxabano foi bastante semelhante entre a população pediátrica com TEV e a população adulta com TVP/EP; no entanto, a proporção de indivíduos com qualquer tipo de hemorragia foi maior na população pediátrica com TEV em comparação com a população adulta com TVP/EP.

Doentes com síndrome antifosfolípide triplo-positiva de alto risco

Num estudo multicêntrico, aleatório, aberto, patrocinado por investigadores, com avaliação cega dos desfechos, o rivaroxabano foi comparado com a varfarina em doentes com histórico de trombose, diagnosticados com síndrome antifosfolípide e com alto risco de eventos tromboembólicos (positivos para todos os 3 testes antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti-beta 2-glicoproteína I). O estudo foi encerrado prematuramente após o recrutamento de 120 doentes devido a um excesso de eventos entre os doentes no grupo do rivaroxabano. O acompanhamento médio foi de 569 dias. 59 doentes foram randomizados para receber 20 mg de rivaroxabano (15 mg para doentes com clearance de creatinina (CrCl) < 50 mL/min) e 61 para receber varfarina (INR 2,0-3,0). Ocorreram eventos tromboembólicos em 12% dos doentes randomizados para rivaroxabano (4 acidentes vasculares cerebrais isquémicos e 3 enfartes do miocárdio). Não foram relatados eventos nos doentes randomizados para 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 apresentar os resultados dos estudos com rivaroxabano em todos os subgrupos da população pediátrica na prevenção de eventos tromboembólicos (ver secção 4.2 para informações sobre o uso pediátrico).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

As informações a seguir baseiam-se nos dados obtidos em adultos.

O rivaroxabano é rapidamente absorvido, com concentrações máximas (C_{max}) a surgirem 2 a 4 horas após a ingestão do comprimido.

A absorção oral do rivaroxabano é quase completa e a biodisponibilidade oral é elevada (80-100%) para as

doses de 2,5 mg e 10 mg, independentemente das condições de jejum/alimentação. A ingestão com alimentos não afeta a AUC ou a C_{max} do rivaroxabano nas doses de 2,5 mg e 10 mg.

Devido a uma redução da extensão da absorção, foi determinada uma biodisponibilidade oral de 66% para o comprimido de 20 mg em jejum. Quando os comprimidos de 20 mg de rivaroxabano são tomados com alimentos, observou-se um aumento de 39% na AUC média em comparação com a ingestão do comprimido em jejum, indicando uma absorção quase completa e uma biodisponibilidade oral elevada. O rivaroxabano 15 mg deve ser tomado com alimentos (ver secção 4.2).

A farmacocinética do Rivaroxaban é aproximadamente linear até cerca de 15 mg uma vez por dia em jejum. Em condições alimentadas, os comprimidos de Rivaroxaban 10 mg, 15 mg e 20 mg demonstraram proporcionalidade da dose. Em doses mais elevadas, o Rivaroxaban apresenta absorção limitada pela dissolução, com diminuição da biodisponibilidade e diminuição da taxa de absorção com o aumento da dose.

A variabilidade na farmacocinética do rivaroxaban é moderada, com variabilidade interindividual (CV%) variando de 30% a 40%.

A absorção do rivaroxaban depende do local da sua libertação no trato gastrointestinal. Foi relatada uma diminuição de 29% e 56% na AUC e Cmax em comparação com o comprimido quando o granulado de rivaroxaban é libertado no intestino delgado proximal. A exposição é ainda mais reduzida quando o rivaroxaban é libertado no intestino delgado distal ou no cólon ascendente. Portanto, a administração de rivaroxabano distal ao estômago deve ser evitada, pois isso pode resultar em redução da absorção e da exposição ao rivaroxabano.

A bioequivalência foi demonstrada para a formulação em película orodispersível em comparação com o comprimido na dose de 10 mg em jejum, bem como para a dose de 20 mg após a refeição.

População pediátrica

As crianças receberam comprimidos ou suspensão oral de rivaroxabano durante ou imediatamente após a alimentação ou ingestão de alimentos e com uma dose típica de líquido para garantir uma dosagem fiável em crianças. Tal como nos adultos, o rivaroxabano é facilmente absorvido após administração oral na forma de comprimidos ou grânulos para suspensão oral em crianças. Não se observou qualquer diferença na taxa de absorção nem na extensão da absorção entre os comprimidos e os grânulos para suspensão oral. Não estão disponíveis dados farmacocinéticos após administração intravenosa em crianças, pelo que a biodisponibilidade absoluta do rivaroxaban em crianças é desconhecida. Verificou-se uma diminuição da biodisponibilidade relativa para doses crescentes (em mg/kg de peso corporal), sugerindo limitações de absorção para doses mais elevadas, mesmo quando tomadas juntamente com alimentos.

Os filmes orodispersíveis de 15 mg de rivaroxabano devem ser tomados com alimentação ou com alimentos (ver secção 4.2).

Distribuição

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

População pediátrica

Os dados *in vitro* não indicam diferenças relevantes na ligação do rivaroxaban às proteínas plasmáticas em crianças de diferentes faixas etárias e em comparação com adultos. Não estão disponíveis dados farmacocinéticos após a administração intravenosa de rivaroxabano a crianças. O V_{ss} estimado através de modelação farmacocinética populacional em crianças (faixa etária de 0 a < 18 anos) 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 peso corporal de 82,8 kg.

Biotransformação e eliminação

Em adultos, aproximadamente 2/3 da dose administrada de rivaroxabano sofre degradação metabólica, sendo metade eliminada pelos rins e a outra metade pelas fezes. 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 mecanismos independentes do CYP. A degradação oxidativa da parte morfolinona e a hidrólise das ligações amida são os principais locais de

biotransformação. Com base em investigações in vitro, o rivaroxabano é um substrato das proteínas transportadoras P-gp (P-glicoproteína) e Bcrp (proteína de resistência ao cancro da mama). O rivaroxaban inalterado é o composto mais importante no plasma humano, sem a presença de metabolitos circulantes importantes ou ativos. Com uma depuração sistémica de cerca de 10 l/h, o rivaroxaban pode ser classificado como uma substância de baixa depuração. Após a administração intravenosa de uma dose de 1 mg, a meia-vida de eliminação é de cerca de 4,5 horas. Após administração oral, a eliminação torna-se limitada pela taxa de absorção. A eliminação do rivaroxaban do plasma ocorre com meias-vidas terminais de 5 a 9 horas em indivíduos jovens e com meias-vidas terminais de 11 a 13 horas em idosos.

População pediátrica

Não estão disponíveis dados específicos sobre o metabolismo em crianças. Não estão disponíveis dados farmacocinéticos após a administração intravenosa de rivaroxabano em crianças. A CL estimada através de modelação farmacocinética populacional em crianças (faixa etária de 0 a < 18 anos) 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 peso corporal de 82,8 kg. Os valores médios geométricos para as meias-vidas de disposição ($t_{1/2}$) estimados através de modelação farmacocinética populacional diminuem com a diminuição da idade e variam entre 4,2 h em adolescentes e aproximadamente 3 h em crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 12 anos, até 1,9 e 1,6 h em crianças com idades compreendidas entre os 0,5 e < 2 anos e menos de 0,5 anos, respetivamente.

Populações especiais

Género

Em adultos, não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética e farmacodinâmica entre doentes do sexo masculino e feminino. Uma análise exploratória não revelou diferenças relevantes na exposição ao rivaroxaban entre crianças do sexo masculino e feminino.

População idosa

Os doentes idosos apresentaram concentrações plasmáticas mais elevadas do que os doentes mais jovens, com valores médios de AUC aproximadamente 1,5 vezes superiores, principalmente devido à redução da depuração total (aparente) e renal. Não é necessário ajustar a dose.

Diferentes categorias de peso

Em adultos, extremos no peso corporal (< 50 kg ou > 120 kg) tiveram apenas uma pequena influência nas concentrações plasmáticas de rivaroxaban (menos de 25%). Não é necessário ajustar a dose. Em crianças, o rivaroxaban é dosado com base no peso corporal. Uma análise exploratória não revelou um impacto relevante do baixo peso ou da obesidade na exposição ao rivaroxaban em crianças.

Diferenças interétnicas

Em adultos, não foram observadas diferenças interétnicas clinicamente relevantes entre doentes caucasianos, afro-americanos, hispânicos, japoneses ou chineses em relação à farmacocinética e farmacodinâmica do rivaroxaban.

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

Compromisso hepático

Doentes adultos cirróticos com Compromisso hepático leve (classificados como Child Pugh A) apresentaram apenas pequenas alterações na farmacocinética do rivaroxaban (aumento médio de 1,2 vezes na AUC do rivaroxaban), quase comparáveis ao seu grupo controle saudável correspondente. Em doentes cirróticos com Compromisso hepático moderada (classificados como Child Pugh B), a AUC média do rivaroxaban aumentou significativamente em

2,3 vezes em comparação com voluntários saudáveis. A AUC não ligada aumentou 2,6 vezes. Estes doentes também apresentaram uma redução na eliminação renal do rivaroxaban, semelhante à observada em doentes com Compromisso renal moderada. Não existem dados relativos a doentes com Compromisso hepático grave.

A inibição da atividade do fator Xa aumentou 2,6 vezes em doentes com Compromisso hepático moderada em comparação com voluntários saudáveis; o prolongamento do TP aumentou de forma semelhante, 2,1 vezes. Os doentes com Compromisso hepático moderada foram mais sensíveis ao rivaroxaban, resultando numa relação PK/PD mais acentuada entre a concentração e o TP.

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

Não existem dados clínicos disponíveis em crianças com Compromisso hepático.

Compromisso renal

Em adultos, verificou-se um aumento da exposição ao rivaroxaban correlacionado com a diminuição da função renal, avaliada através de medições da depuração da creatinina. Em indivíduos com Compromisso renal ligeira (depuração da creatinina 50 - 80 ml/min), moderada (depuração da creatinina 30 - 49 ml/min) e grave (depuração da creatinina 15 - 29 ml/min), as concentrações plasmáticas de rivaroxabano (AUC) aumentaram 1,4, 1,5 e 1,6 vezes, respetivamente. Os aumentos correspondentes nos efeitos farmacodinâmicos foram mais pronunciados. Em indivíduos com Compromisso renal leve, moderada e grave, a inibição global da atividade do fator Xa aumentou 1,5, 1,9 e 2,0 vezes, respetivamente, em comparação com voluntários saudáveis; o prolongamento do TP aumentou de forma semelhante 1,3, 2,2 e 2,4 vezes, respetivamente.

Não existem dados em doentes com depuração da creatinina < 15 ml/min.

Devido à elevada ligação às proteínas plasmáticas, não se espera que o rivaroxabano seja dializável.

A utilização não é recomendada em doentes com depuração da creatinina < 15 ml/min. O rivaroxabano deve ser utilizado com precaução em doentes com depuração da creatinina entre 15 e 29 ml/min (ver secção 4.4).

Não existem dados clínicos disponíveis em crianças com 1 ano ou mais com Compromisso renal moderada ou grave (taxa de filtração glomerular < 50 ml/min/1,73 m²).

Dados farmacocinéticos em doentes

Em doentes que receberam rivaroxabano para o tratamento de TVP aguda 20 mg uma vez ao dia, a concentração média geométrica (intervalo de previsão de 90%) 2 a 4 horas e cerca de 24 horas após a dose (representando aproximadamente as concentrações máximas e mínimas durante o intervalo entre doses) foi de 215 (22 a 535) e 32 (6 - 239) mcg/L, respetivamente.

Em doentes pediátricos com TEV aguda que receberam rivaroxabano ajustada ao peso corporal, levando a uma exposição semelhante à de doentes adultos com TVP que receberam uma dose de 20 mg uma vez ao dia, as concentrações médias geométricas (intervalo de 90%) nos intervalos de tempo de amostragem que representam aproximadamente as concentrações máximas e mínimas durante o intervalo de dose estão resumidas na Tabela 13.

Tabela 13: Estatísticas resumidas (média geométrica (intervalo de 90%)) das concentrações plasmáticas de rivaroxabano em estado estacionário (mcg/L) por regime de dosagem e idade

Intervalos de tempo								
n.d.	N	12 - < 18 anos	N	6 - < 12 anos				
2,5-4h após	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				

20-24 horas após	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
duas vezes ao dia	N	6 -&lt; 12 anos	N	2 -&lt; 6 anos	N	0,5 -&lt; 2 anos		
2,5-4h após	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16h pós	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 -&lt; 6 anos	N	Nascimento - &lt; 2 anos	N	0,5 -&lt; 2 anos	N	Nascimento - &lt; 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. = uma vez ao dia, b.i.d. = duas vezes ao dia, t.i.d. três vezes ao dia, n.c. = não calculado

Os valores abaixo do limite inferior de quantificação (LLOQ) foram substituídos por 1/2 LLOQ para o cálculo das estatísticas (LLOQ = 0,5 mcg/L).

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A relação farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) entre a concentração plasmática de rivaroxabano e vários parâmetros farmacodinâmicos (inibição do fator Xa, TP, TTPA, Heptest) foi avaliada após a administração de uma ampla gama 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 Emax. Para o TP, o modelo de interceção linear descreveu geralmente melhor os dados. Dependendo dos diferentes reagentes de TP utilizados, a inclinação diferiu consideravelmente. Quando se utilizou o TP Neoplastin, o TP basal foi de cerca de 13 s e a inclinação foi de cerca de 3 a 4 s/(100 mcg/l). Os resultados das análises PK/PD nas fases II e III foram consistentes com os dados estabelecidos em indivíduos saudáveis.

População pediátrica

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas na indicação de prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistêmica em doentes com fibrilação atrial não valvular para crianças e adolescentes até aos 18 anos.

5.3 Dados pré-clínicos de segurança

Os dados não clínicos não revelam qualquer risco especial para os seres humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única, fototoxicidade, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade juvenil.

Os efeitos observados em estudos de toxicidade com doses repetidas devem-se principalmente à atividade farmacodinâmica exagerada do rivaroxaban. Em ratos, observou-se um aumento dos níveis plasmáticos de IgG e IgA em níveis de exposição clinicamente relevantes.

Em ratos, não foram observados efeitos na fertilidade masculina ou feminina. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva relacionada com o modo de ação farmacológico do rivaroxaban (por exemplo, complicações hemorrágicas). Foram observadas toxicidade embrionária-fetal (perda pós-implantação, ossificação retardada/avançada, múltiplas manchas hepáticas de cor clara) e um aumento da incidência de malformações comuns, bem como alterações placentárias, em concentrações plasmáticas clinicamente relevantes. No estudo pré e pós-natal em ratos, foi observada uma redução da viabilidade da prole em doses que eram tóxicas para as mães.

O rivaroxaban foi testado em ratos juvenis durante um período de tratamento de até 3 meses, com início no quarto dia pós-natal, mostrando um aumento não relacionado com a dose na hemorragia periinsular. Não foram observadas evidências de toxicidade específica em órgãos-alvo.

6. DETALHES FARMACÊUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulose microcristalina
Hipromelose
Povidona K30
Macrogol glicerol hidroxistearato
Lauril sulfato de sódio
Sucralose
Maltodextrina
Óxido de ferro vermelho
Aroma de hortelã-pimenta
Citrato de trietil
Glicerol

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

18 meses

6.4 Precauções especiais para armazenamento

O produto deve ser armazenado na embalagem original e este medicamento não requer condições especiais de temperatura de armazenamento.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cada película orodispersível é embalada numa embalagem laminada de 4 camadas (ou seja, papel/PET/Alu/PE-saqueta).

Tamanho da embalagem

10 películas orodispersíveis
30 películas orodispersíveis

Nem todas as embalagens podem ser comercializadas.

6.6 Precauções especiais para eliminação e outras manipulações

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE COMERCIALIZAÇÃO

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
número 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Espanha

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE COMERCIALIZAÇÃO

EU/1/25/1994/003
EU/1/25/1994/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 19 de setembro de 2025

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

NOME DO MEDICAMENTO

Rivaroxaban Koanaa 20 mg Comprimidos orodispersíveis

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada película orodispersível contém 20 mg de Rivaroxaban

Excipiente com efeito conhecido

Cada película orodispersível contém 0,250 mg de hidroxiestearato de macroglicerol, ver secção 4.4.

Para a lista completa de excipientes, consulte a secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Filme orodispersível

Filme fino de cor vermelha clara, de forma retangular, que se dissolve na boca. Cada filme tem aproximadamente 28 x 40 mm e **0,080 mm de espessura**.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Adultos

Prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémica em doentes adultos com fibrilação auricular não valvular com um ou mais fatores de risco, tais como Compromisso cardíaca congestiva, hipertensão, idade ≥ 75 anos, diabetes mellitus, acidente vascular cerebral prévio ou ataque isquémico transitório.

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

População pediátrica

Tratamento da tromboembolismo venosa (TEV) e prevenção da recorrência da TEV em crianças e adolescentes com menos de 18 anos e peso superior a 50 kg, após pelo menos 5 dias de tratamento anticoagulante parenteral inicial.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémica em adultos

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

A terapia com Rivaroxaban Koanaa deve ser continuada a longo prazo, desde que os benefícios da prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémica superem o risco de hemorragia (ver secção 4.4).

Se uma dose for esquecida, o doente deve tomar Rivaroxaban Koanaa imediatamente e continuar no dia seguinte com a ingestão uma vez ao dia, conforme recomendado. A dose não deve ser duplicada no mesmo dia para compensar uma dose esquecida.

Tratamento da TVP, tratamento da EP e prevenção da TVP e EP recorrentes em adultos

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

Deve ser considerada uma terapia de curta duração (pelo menos 3 meses) em doentes com TVP ou EP provocadas por fatores de risco transitórios importantes (ou seja, cirurgia ou traumatismo recente). Deve ser considerada uma terapia de duração mais longa em doentes com TVP ou EP provocadas não relacionadas com fatores de risco transitórios importantes, TVP ou EP não provocadas ou um historial de TVP ou EP recorrentes.

Quando for indicada a prevenção prolongada de TVP e EP recorrentes (após a conclusão de pelo menos 6 meses de terapia para TVP ou EP), a dose recomendada é de 10 mg uma vez ao dia. Em doentes nos quais o risco de TVP ou EP recorrente é considerado elevado, tais como aqueles com comorbidades complicadas, ou que desenvolveram TVP ou EP recorrente durante a prevenção prolongada com Rivaroxaban Koanaa 10 mg uma vez ao dia, deve ser considerada uma dose de Rivaroxaban Koanaa 20 mg uma vez ao dia.

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

	Período de tempo	Esquema posológico	Dose diária total
Tratamento e prevenção de TVP e EP recorrentes	Dia 1 - 21	15 mg duas vezes ao dia	30 mg
	A partir do dia 22	20 mg uma vez ao dia	20 mg
Prevenção de TVP e EP recorrentes	Após a conclusão de pelo menos 6 meses de terapia para TVP ou EP	10 mg uma vez ao dia ou 20 mg uma vez ao dia	10 mg ou 20 mg

Se uma dose for esquecida durante a fase de tratamento de 15 mg duas vezes ao dia (dia 1 - 21), o doente deve tomar Rivaroxaban Koanaa imediatamente para garantir a ingestão de 30 mg de Rivaroxaban Koanaa por dia. Neste caso, duas películas orodispersíveis de 15 mg podem ser tomadas de uma só vez. O doente deve continuar com a ingestão regular de 15 mg duas vezes ao dia, conforme recomendado no dia seguinte. Se uma dose for esquecida durante a fase de tratamento de uma vez ao dia, o doente deve tomar Rivaroxaban Koanaa imediatamente e continuar no dia seguinte com a ingestão uma vez ao dia, conforme recomendado. A dose não deve ser duplicada no mesmo dia para compensar uma dose esquecida.

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

O tratamento com Rivaroxaban Koanaa em crianças e adolescentes com menos de 18 anos deve ser iniciado após pelo menos 5 dias de tratamento anticoagulante parenteral inicial (ver secção 5.1).

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

- Peso corporal de 30 a 50 kg: recomenda-se uma dose única diária de 15 mg de rivaroxaban. Esta é a dose diária máxima.
- Peso corporal igual ou superior a 50 kg: recomenda-se uma dose única diária de 20 mg de rivaroxaban. Esta é a dose diária máxima.

Os comprimidos Rivaroxaban Koanaa não devem ser prescritos a doentes com peso corporal inferior a 30 kg.

O peso da criança deve ser monitorizado e a dose revista regularmente. Isto para garantir que a dose terapêutica é mantida. Os ajustes da dose devem ser feitos com base apenas nas alterações do peso corporal.

O tratamento deve ser continuado 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 que suportem uma redução da dose após 6 meses de tratamento. O benefício-risco da continuação da terapia após 3 meses deve ser avaliado individualmente, tendo em conta o risco de trombose recorrente versus o risco potencial de hemorragia.

Se uma dose for esquecida, a dose esquecida deve ser tomada assim que possível após ser notada, mas apenas no mesmo dia. Se isso 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 esquecida.

Conversão de antagonistas da vitamina K (AVK) para Rivaroxaban Koanaa

- Prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémica:
O tratamento com AVK deve ser interrompido e a terapia com Rivaroxaban Koanaa deve ser iniciada quando o Índice Internacional Normalizado (INR) for $\leq 3,0$.
- Tratamento de TVP, EP e prevenção de recorrência em adultos e tratamento de TEV e prevenção de recorrência em doentes pediátricos:
O tratamento com AVK deve ser interrompido e a terapia com Rivaroxaban Koanaa deve ser iniciada quando a INR for $\leq 2,5$.

Ao converter doentes de AVK para Rivaroxaban Koanaa, os valores de INR estarão falsamente elevados após a ingestão de Rivaroxaban Koanaa. O INR não é válido para medir a atividade anticoagulante do Rivaroxaban Koanaa e, portanto, não deve ser usado (ver secção 4.5).

Conversão de Rivaroxaban Koanaa para antagonistas da vitamina K (AVK)

Existe a possibilidade de anticoagulação inadequada durante a transição do Rivaroxaban Koanaa para AVK. Deve ser assegurada uma anticoagulação adequada e contínua durante qualquer transição para um anticoagulante alternativo. Deve ter-se em atenção que o Rivaroxaban Koanaa pode contribuir para um INR elevado.

Em doentes que estão a converter Rivaroxaban Koanaa para AVK, o AVK deve ser administrado concomitantemente até que o INR seja $\geq 2,0$. Durante os primeiros dois dias do período de conversão, deve ser utilizada a dosagem inicial padrão de AVK, seguida da dosagem de AVK, conforme orientado pelo teste de INR. Enquanto os doentes estiverem a tomar Rivaroxaban Koanaa e AVK, o INR não deve ser testado antes de 24 horas após a dose anterior, mas antes da dose seguinte de Rivaroxaban Koanaa. Uma vez interrompido o Rivaroxaban Koanaa, o teste de INR pode ser realizado de forma fiável pelo menos 24 horas após a última dose (ver secções 4.5 e 5.2).

Doentes pediátricos:

As crianças que mudam do Rivaroxaban Koanaa para o AVK precisam de continuar a tomar Rivaroxaban Koanaa durante 48 horas após a primeira dose de AVK. Após 2 dias de coadministração, deve ser obtido um INR antes da próxima dose programada de Rivaroxaban Koanaa. Recomenda-se que a coadministração de Rivaroxaban Koanaa e AVK continue até que o INR seja $\geq 2,0$. Após a interrupção do Rivaroxaban Koanaa, o teste do INR pode ser realizado de forma fiável 24 horas após a última dose (ver acima e secção 4.5).

Conversão de anticoagulantes parenterais para Rivaroxaban Koanaa

Para doentes adultos e pediátricos que estejam atualmente a receber um anticoagulante parenteral, interrompa o anticoagulante parenteral e inicie o Rivaroxaban Koanaa 0 a 2 horas antes da hora em que a próxima administração programada do medicamento parenteral (por exemplo, heparinas de baixo peso molecular) estaria prevista ou no momento da interrupção de um medicamento parenteral administrado continuamente (por exemplo, heparina não fracionada intravenosa).

Conversão de Rivaroxaban Koanaa para anticoagulantes parenterais

Interrompa o Rivaroxaban Koanaa e administre a primeira dose do anticoagulante parenteral no momento em que a próxima dose de Rivaroxaban Koanaa seria tomada.

Populações especiais

Compromisso renal

Adultos:

Dados clínicos limitados para doentes com Compromisso renal grave (depuração da creatinina 15-29 ml/min) indicam que as concentrações plasmáticas de rivaroxaban aumentam significativamente. Por conseguinte, Rivaroxaban Koanaa deve ser utilizado com precaução nestes doentes. A utilização não é recomendada em doentes com depuração da creatinina < 15 ml/min (ver secções 4.4 e 5.2).

Em doentes com Compromisso renal moderada (depuração da creatinina 30-49 ml/min) ou grave (depuração da creatinina 15-29 ml/min), aplicam-se as seguintes recomendações de dose:

- Para a prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémica em doentes com fibrilação auricular não valvular, a dose recomendada é de 15 mg uma vez ao dia (ver secção 5.2).
- Para o tratamento da TVP, tratamento da EP e prevenção da TVP e EP recorrentes: os doentes devem ser tratados com 15 mg duas vezes ao dia durante as primeiras 3 semanas. Posteriormente, quando a dose recomendada for de 20 mg uma vez ao dia, deve ser considerada uma redução da dose de 20 mg uma vez ao dia para 15 mg uma vez ao dia se o risco avaliado de hemorragia do doente for superior ao risco de TVP e EP recorrentes. A recomendação para o uso de 15 mg baseia-se em modelagem farmacocinética e não foi estudada neste contexto clínico (ver secções 4.4, 5.1 e 5.2). Quando a dose recomendada é de 10 mg uma vez ao dia, não é necessário ajustar a dose recomendada.

Não é necessário ajustar a dose em doentes com Compromisso renal ligeira (depuração da creatinina 50-80 ml/min) (ver secção 5.2).

População pediátrica:

- Crianças e adolescentes com Compromisso renal ligeira (taxa de filtração glomerular 50-80 ml/min/1,73 m²): não é necessário ajustar a dose, com base nos dados em adultos e nos dados limitados em doentes pediátricos (ver secção 5.2).
- Crianças e adolescentes com Compromisso renal moderada ou grave (taxa de filtração glomerular < 50 ml/min/1,73 m²): Rivaroxaban Koanaa não é recomendado, uma vez que não existem dados clínicos disponíveis (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

Rivaroxaban Koanaa é contraindicado em doentes com doença hepática associada a coagulopatia e risco de hemorragia clinicamente relevante, incluindo doentes cirróticos com Child Pugh B e C (ver secções 4.3 e 5.2). Não existem dados clínicos disponíveis em crianças com Compromisso hepático.

População idosa

Não é necessário ajustar a dose (ver secção 5.2)

Peso corporal

Não é necessário ajustar a dose para adultos (ver secção 5.2)

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

Sexo

Sem ajuste da dose (ver secção 5.2)

Doentes submetidos a cardioversão

O Rivaroxaban Koanaa pode ser iniciado ou continuado em doentes que possam necessitar de cardioversão.

Para cardioversão guiada por ecocardiograma transesofágico (ETE) em doentes não tratados previamente com anticoagulantes, o tratamento com Rivaroxaban Koanaa deve ser iniciado pelo menos 4 horas antes da cardioversão para garantir uma anticoagulação adequada (ver secções 5.1 e 5.2). Para todos os doentes, deve ser confirmada, antes da cardioversão, que o doente tomou Rivaroxaban Koanaa conforme prescrito. As decisões sobre o início e a duração do tratamento devem ter em conta as recomendações estabelecidas nas diretrizes para o tratamento anticoagulante em doentes submetidos a cardioversão.

Doentes com fibrilação atrial não valvular submetidos a ICP (intervenção coronária percutânea) com colocação de stent

Há experiência limitada com uma dose reduzida de 15 mg de rivaroxabano uma vez ao dia (ou 10 mg de rivaroxabano uma vez ao dia para doentes com Compromisso renal moderada [clearance da creatinina 30 - 49 ml/min]) em adição a um inibidor P2Y12 por um período máximo de 12 meses em doentes com fibrilação atrial não valvular que necessitem de anticoagulação oral e sejam submetidos a ICP com colocação de stent (ver secções 4.4 e 5.1).

População pediátrica

A segurança e eficácia do rivaroxaban em crianças com idades compreendidas entre os 0 e os 18 anos não foram estabelecidas na indicação de prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémica em doentes com fibrilação atrial não valvular. Não existem dados disponíveis. Por conseguinte, não é recomendado o seu uso em crianças com menos de 18 anos de idade em indicações que não sejam o tratamento de TEV e a prevenção da recorrência de TEV.

Modo de administração

Rivaroxaban Koanaa 20 mg Os filmes orodispersíveis destinam-se a uso oral e devem ser tomados com alimentos e também com ou sem água (ver secção 5.2). O filme deve ser deixado a desintegrar-se na boca do doente antes de ser engolido com saliva.

- Para abrir a saqueta, deve ser segurada com o lado mais curto virado para cima, que está marcado com uma seta.
- Em seguida, a saqueta deve ser aberta separando cuidadosamente as duas partes na marca da seta. Cada parte deve ser segurada entre o polegar e o indicador, utilizando uma mão para cada parte.
- Ambas as partes da saqueta devem ser rasgadas em direções opostas até ficarem completamente separadas. O filme orodispersível ficará exposto e localizado numa das metades da saqueta.
- A película orodispersível deve ser removida da saqueta com os dedos secos e colocada diretamente na língua. A boca do doente deve estar vazia. A película orodispersível deve ser tomada imediatamente após a abertura da saqueta.

Importante: O filme orodispersível não deve ser manuseado com as mãos molhadas.

4.3 Contraindicações

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

Hemorragia ativa clinicamente significativa.

Lesão ou condição, se considerada um risco significativo para hemorragia grave. Isto pode incluir ulceração gastrointestinal atual ou recente, presença de neoplasias malignas com alto risco de hemorragia, lesão cerebral ou espinhal recente, cirurgia cerebral, espinhal ou oftalmológica recente,

hemorragia intracraniana recente, varizes esofágicas conhecidas ou suspeitas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou anomalias vasculares intraspinais ou intracerebrais graves.

Tratamento concomitante com quaisquer outros anticoagulantes, por exemplo, heparina não fracionada (HNF), heparinas de baixo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados da heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orais (varfarina, dabigatrana etexilato, apixabana, etc.), exceto em circunstâncias específicas de mudança da terapia anticoagulante (ver secção 4.2) ou quando a HNF é administrada em doses necessárias para manter um cateter venoso ou arterial central aberto (ver secção 4.5).

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

Gravidez e aleitamento (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Recomenda-se a vigilância clínica de acordo com a prática de anticoagulação durante todo o período de tratamento.

Risco hemorrágico

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

Nos estudos clínicos, foram observadas hemorragias mucosas (ou seja, epistaxe, gengival, gastrointestinal, geniturinária, incluindo hemorragia vaginal anormal ou aumento do fluxo menstrual) e anemia com maior frequência durante o tratamento prolongado com rivaroxabano em comparação com o tratamento com AVK. Assim, além da vigilância clínica adequada, os testes laboratoriais de hemoglobina/hematócrito podem ser úteis para detetar hemorragias ocultas e quantificar a relevância clínica de hemorragias evidentes, conforme considerado apropriado.

Vários subgrupos de doentes, conforme detalhado abaixo, 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 queda inexplicável da hemoglobina ou da pressão arterial deve levar à procura do local da hemorragia.

Embora o tratamento com rivaroxabano não exija monitorização de rotina da exposição, os níveis de rivaroxabano medidos com um ensaio quantitativo calibrado anti-fator Xa podem ser úteis em situações excecionais em que o conhecimento da exposição à rivaroxabano pode ajudar a informar decisões clínicas, por exemplo, sobredosagem e cirurgia de emergência (ver secções 5.1 e 5.2).

População pediátrica

Existem dados limitados em crianças com trombose venosa cerebral e sinusite que têm uma infeção do SNC (ver secção 5.1). O risco de hemorragia deve ser cuidadosamente avaliado antes e durante a terapia com rivaroxabano.

Compromisso renal

Em doentes adultos com Compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min), os níveis plasmáticos de rivaroxabano podem aumentar significativamente (1,6 vezes em média), o que pode levar a um aumento do risco de hemorragia. O rivaroxaban deve ser utilizado com precaução em

doentes com depuração da creatinina entre 15 e 29 ml/min. A utilização não é recomendada em doentes com depuração da creatinina < 15 ml/min (ver secções 4.2 e 5.2).

O Rivaroxaban Koanaa deve ser utilizado com precaução em doentes com Compromisso renal que estejam a receber concomitantemente outros medicamentos que aumentam as concentrações plasmáticas de rivaroxaban (ver secção 4.5).

O Rivaroxaban Koanaa não é recomendado em crianças e adolescentes com Compromisso renal moderada ou grave (taxa de filtração glomerular < 50 ml/min/1,73 m²), uma vez que não existem dados clínicos disponíveis.

Interação com outros medicamentos

A utilização de Rivaroxaban Koanaa não é recomendada em doentes que estejam a receber tratamento sistémico concomitante com antimicóticos azólicos (tais como cetoconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol) ou inibidores da protease do VIH (por exemplo, ritonavir). Estas substâncias ativas são inibidores potentes do CYP3A4 e da P-gp e, por conseguinte, podem aumentar as concentrações plasmáticas de rivaroxabano para um nível clinicamente relevante (2,6 vezes, em média), o que pode conduzir a um aumento do risco de hemorragia. Não existem dados clínicos disponíveis em crianças que recebem tratamento sistémico concomitante com inibidores potentes do CYP 3A4 e da P-gp (ver secção 4.5).

Deve ter-se cuidado se os doentes forem tratados concomitantemente com medicamentos que afetam a hemostase, tais como medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), ácido acetilsalicílico e inibidores da agregação plaquetária ou inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (IRSN). Para doentes em risco de doença gastrointestinal ulcerativa, pode ser considerado um tratamento profilático adequado (ver secção 4.5).

Outros fatores de risco hemorrágico

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

- distúrbios hemorrágicos congénitos ou adquiridos
- hipertensão arterial grave não controlada
- outras doenças gastrointestinais sem ulceração ativa que possam potencialmente levar a complicações hemorrágicas (por exemplo, doença inflamatória intestinal, esofagite, gastrite e doença do refluxo gastroesofágico)
- retinopatia vascular
- bronquiectasia ou histórico de hemorragia pulmonar

Doentes com cancro

Os doentes com doença maligna podem estar simultaneamente em 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, da terapia antineoplásica e do estágio da doença. Os tumores localizados no trato gastrointestinal ou geniturinário têm sido associados a um risco aumentado de hemorragia durante a terapia com rivaroxabano. Em doentes com neoplasias malignas com alto risco de hemorragia, o uso de rivaroxabano é contraindicado (ver secção 4.3).

Doentes com válvulas protéticas

O rivaroxaban não deve ser utilizado para tromboprofilaxia em doentes que tenham sido recentemente submetidos a substituição transcater da válvula aórtica (TAVR). A segurança e eficácia do rivaroxaban não foram estudadas em doentes com válvulas cardíacas protéticas; por conseguinte, não existem dados que comprovem que o rivaroxaban proporciona uma anticoagulação adequada nesta população de doentes. O tratamento com Rivaroxaban Koanaa não é recomendado para estes doentes.

Doentes com síndrome antifosfolípide

Os anticoagulantes orais de ação direta (DOACs), incluindo o rivaroxaban, não são recomendados para doentes com histórico de trombose diagnosticados com síndrome antifosfolípide. Em particular, para doentes que são triplamente positivos (para anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti-beta 2-glicoproteína I), o tratamento com DOACs pode estar associado a taxas aumentadas de eventos trombóticos recorrentes em comparação com a terapia com antagonistas da vitamina K.

Doentes com fibrilação atrial não valvular submetidos a ICP com colocação de stent

Estão disponíveis dados clínicos de um estudo intervencionista com o objetivo principal de avaliar a segurança em doentes com fibrilação auricular não valvular submetidos a ICP com colocação de stent. Os dados sobre a eficácia nesta população são limitados (ver secções 4.2 e 5.1). Não estão disponíveis dados para 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

O Rivaroxaban Koanaa não é recomendado como alternativa à heparina não fracionada em doentes com embolismo pulmonar que estejam hemodinamicamente instáveis ou que possam receber trombólise ou embolectomia pulmonar, uma vez que a segurança e a eficácia do rivaroxaban não foram estabelecidas nessas situações clínicas.

Anestesia espinal/epidural ou punção

Quando se recorre à anestesia neuroaxial (anestesia espinal/epidural) ou à punção espinal/epidural, os doentes tratados com agentes antitrombóticos para a prevenção de complicações tromboembólicas correm o risco de desenvolver um hematoma epidural ou espinal, que pode resultar em paralisia prolongada ou permanente. O risco destes eventos pode ser aumentado pela utilização pós-operatória de cateteres epidurais de demora ou pela utilização concomitante de medicamentos que afetam a hemostase. O risco também pode ser aumentado por punções epidurais ou espinais traumáticas ou repetidas. Os doentes devem ser monitorizados frequentemente quanto a sinais e sintomas de comprometimento neurológico (por exemplo, dormência ou fraqueza nas pernas, disfunção intestinal ou da bexiga). Se for observado comprometimento neurológico, é necessário um diagnóstico e tratamento urgentes. Antes da intervenção neuroaxial, o médico deve considerar o benefício potencial versus o risco em doentes anticoagulados ou em doentes a serem anticoagulados para tromboprofilaxia. Não há experiência clínica com o uso de 15 mg de rivaroxabano nessas situações.

Para reduzir o risco potencial de hemorragia associado ao uso concomitante de rivaroxabano e anestesia neuroaxial (epidural/espinal) ou punção espinal, considere o perfil farmacocinético da rivaroxabano. A colocação ou remoção de um cateter epidural ou punção lombar é melhor realizada quando o efeito anticoagulante do rivaroxaban é estimado como baixo. No entanto, 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 diagnóstico.

Para a remoção de um cateter epidural e com base nas características farmacocinéticas gerais, deve decorrer pelo menos 2x a meia-vida, ou seja, pelo menos 18 horas em doentes adultos jovens e 26 horas em doentes idosos após a última administração de rivaroxabano (ver secção 5.2). Após a remoção do cateter, devem decorrer pelo menos 6 horas antes da administração da dose seguinte de rivaroxabano.

Se ocorrer uma punção traumática, a administração de rivaroxabano deve ser adiada por 24 horas. Não existem dados disponíveis sobre o momento da colocação ou remoção do cateter neuroaxial em crianças durante o tratamento com Rivaroxaban Koanaa. Nesses casos, interrompa o rivaroxaban e considere um anticoagulante parenteral de ação curta.

Recomendações de dosagem antes e após procedimentos invasivos e intervenções cirúrgicas

Se for necessário um procedimento invasivo ou intervenção cirúrgica, o Rivaroxaban Koanaa 15 mg deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes da intervenção, se possível e com base no julgamento clínico do médico.

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

Rivaroxaban Koanaa deve ser reiniciado o mais rapidamente possível após o procedimento invasivo ou intervenção cirúrgica, desde que a situação clínica o permita e tenha sido estabelecida uma hemostase adequada, conforme determinado pelo médico responsável pelo tratamento (ver secção 5.2).

População idosa

O aumento da idade pode aumentar o risco hemorrágico (ver secção 5.2).

Reações dermatológicas

Foram relatadas reações cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica e síndrome DRESS, durante a vigilância pós-comercialização, associadas ao uso de rivaroxaban (ver secção 4.8). Os doentes parecem estar em maior risco de estas reações no início do tratamento: o início da reação ocorre na maioria dos casos nas primeiras semanas de tratamento. O rivaroxaban deve ser descontinuado ao primeiro aparecimento de uma erupção cutânea grave (por exemplo, disseminada, intensa e/ou com bolhas) ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade em conjunto com lesões mucosas.

Informações sobre excipientes

O macroglicol hidroxiesterato pode causar perturbações gástricas e diarreia.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por unidade de dosagem, ou seja, é essencialmente «sem sódio».

4.5 Interação com outros medicamentos e outras formas de interação

A extensão das interações na população pediátrica é desconhecida. Os dados de interação abaixo mencionados foram obtidos em adultos e as advertências na secção 4.4 devem ser tidas em conta para a população pediátrica.

Inibidores do CYP3A4 e da P-gp

A coadministração de rivaroxabano com cetoconazol (400 mg uma vez por dia) ou ritonavir (600 mg duas vezes por dia) levou a um aumento de 2,6 vezes/2,5 vezes na AUC média da rivaroxabano e a um aumento de 1,7 vezes/1,6 vezes na $C_{máx}$, com aumentos significativos nos efeitos farmacodinâmicos, o que pode levar a um aumento do risco de hemorragia. Por conseguinte, a utilização de Rivaroxaban Koanaa não é recomendada em doentes que estejam a receber tratamento sistémico concomitante com antimicóticos azólicos, tais como cetoconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol, ou inibidores da protease do VIH. Estas substâncias ativas são inibidores potentes tanto do CYP3A4 como da P-gp (ver secção 4.4).

Espera-se que as substâncias ativas que inibem fortemente apenas uma das vias de eliminação do rivaroxaban, CYP3A4 ou P-gp, aumentem as concentrações plasmáticas de rivaroxaban em menor grau. A claritromicina (500 mg duas vezes ao dia), por exemplo, considerada um inibidor potente do CYP3A4 e um inibidor moderado da P-gp, levou a um aumento de 1,5 vezes na AUC média do rivaroxaban e a um aumento de 1,4 vezes na $C_{(max)}$. A interação com a claritromicina provavelmente 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 P-gp, levou a um aumento de 1,3 vezes na AUC média e C_{max} do rivaroxaban. A interação com a eritromicina provavelmente não é clinicamente relevante na maioria dos doentes, mas pode ser potencialmente significativa em doentes de alto risco.

Em indivíduos com Compromisso renal ligeira, a eritromicina (500 mg três vezes ao dia) levou a um aumento de 1,8 vezes na AUC média do rivaroxaban e a um aumento de 1,6 vezes na C_{max} quando comparado com indivíduos com função renal normal. Em indivíduos com Compromisso renal moderada, a eritromicina levou a um aumento de 2,0 vezes na AUC média do rivaroxaban e a um aumento de 1,6 vezes na $C_{(max)}$ quando comparado com indivíduos com função renal normal. O efeito da eritromicina é aditivo ao da Compromisso renal (ver secção 4.4).

O fluconazol (400 mg uma vez ao dia), considerado um inibidor moderado do CYP3A4, levou a um aumento de 1,4 vezes na AUC média do rivaroxaban e a um aumento de 1,3 vezes na C_{max} média. A interação com o fluconazol provavelmente não é clinicamente relevante na maioria dos doentes, mas pode ser potencialmente significativa em doentes de alto risco. (Para doentes com Compromisso renal: consulte a secção 4.4).

Dados os dados clínicos limitados disponíveis com a dronedarona, 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), observou-se um efeito aditivo na atividade anti-fator Xa, sem efeitos adicionais nos testes de coagulação (TP, TTPA). A enoxaparina não afetou a farmacocinética do rivaroxabano.

Devido ao aumento do risco de hemorragia, é necessário ter cuidado se os doentes forem tratados concomitantemente com quaisquer outros anticoagulantes (ver secções 4.3 e 4.4).

AINEs/inibidores da agregação plaquetária

Não se observou qualquer prolongamento clinicamente relevante do tempo de hemorragia após a administração concomitante de rivaroxabano (15 mg) e 500 mg de naproxeno. No entanto, podem existir indivíduos com uma resposta farmacodinâmica mais pronunciada.

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

O clopidogrel (dose de ataque de 300 mg seguida de uma dose de manutenção de 75 mg) não apresentou interação farmacocinética com o rivaroxaban (15 mg), mas foi observado um aumento relevante do tempo de sangramento num subgrupo de doentes que não estava correlacionado com a agregação plaquetária, a P-selectina ou os níveis do recetor GPIIb/IIIa.

Deve-se ter cuidado se os doentes forem tratados concomitantemente com AINEs (incluindo ácido acetilsalicílico) e inibidores da agregação plaquetária, pois esses medicamentos normalmente aumentam o risco de sangramento (ver secção 4.4).

ISRS/ISRS

Tal como com outros anticoagulantes, pode existir a possibilidade de os doentes apresentarem um risco aumentado de hemorragia em caso de utilização concomitante com ISRS ou IRSN, devido ao seu efeito relatado nas plaquetas. Quando utilizados concomitantemente no programa clínico do Rivaroxaban, foram observadas taxas numericamente mais elevadas de hemorragias clinicamente relevantes, graves ou não graves, em todos os grupos de tratamento.

Varfarina

A conversão de doentes do antagonista da vitamina K varfarina (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 (Neoplastina) mais do que de forma aditiva (podem ser observados valores

individuais de INR até 12), enquanto os efeitos sobre o aPTT, a inibição da atividade do fator Xa e o potencial de trombina endógena foram aditivos.

Se for desejável testar os efeitos farmacodinâmicos do rivaroxaban durante o período de conversão, a atividade anti-fator Xa, o PiCT e o Heptest podem ser usados, uma vez que estes testes não foram afetados pela varfarina. No quarto dia após a última dose de varfarina, todos os testes (incluindo PT, aPTT, inibição da atividade do fator Xa e ETP) refletiram apenas o efeito do rivaroxaban.

Se for desejável testar os efeitos farmacodinâmicos da varfarina durante o período de conversão, a medição do INR pode ser utilizada no C_{trough} do rivaroxaban (24 horas após a ingestão anterior de rivaroxaban), uma vez que este teste é minimamente afetado pelo rivaroxaban neste momento.

Não foi observada qualquer interação farmacocinética entre a varfarina e o rivaroxaban.

Indutores do CYP3A4

A coadministração de rivaroxabano com o forte indutor do CYP3A4 rifampicina levou a uma diminuição aproximada de 50% na AUC média da rivaroxabano, com diminuições paralelas nos seus efeitos farmacodinâmicos. A utilização concomitante de rivaroxabano com outros indutores potentes do CYP3A4 (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou erva de São João (*Hypericum perforatum*)) também pode levar a uma redução das concentrações plasmáticas de rivaroxabano. Por conseguinte, a administração concomitante de indutores potentes do CYP3A4 deve ser evitada, a menos que o doente seja observado de perto para detetar sinais e sintomas de trombose.

Outras terapias concomitantes

Não foram observadas interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas clinicamente significativas quando o rivaroxaban foi coadministrado com midazolam (substrato do CYP3A4), digoxina (substrato da P-gp), atorvastatina (substrato do CYP3A4 e da P-gp) ou omeprazol (inibidor da bomba de prótons). O rivaroxaban não inibe nem induz quaisquer isoformas importantes do CYP, como o CYP3A4.

Parâmetros laboratoriais

Os parâmetros de coagulação (por exemplo, PT, aPTT, HepTest) são afetados conforme esperado pelo modo de ação do rivaroxaban (ver secção 5.1).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A segurança e eficácia do rivaroxaban não foram estabelecidas em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Devido à potencial toxicidade reprodutiva, ao risco intrínseco de hemorragia e à evidência de que o rivaroxaban Koanaa atravessa a placenta, o Rivaroxaban Koanaa é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

As mulheres com potencial para engravidar devem evitar engravidar durante o tratamento com rivaroxabano.

A amamentação

A segurança e eficácia do rivaroxaban não foram estabelecidas em mulheres a amamentar. Dados em animais indicam que o rivaroxaban é secretado no leite. Portanto, Rivaroxaban Koanaa é contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3). Deve ser tomada uma decisão sobre se deve interromper a amamentação ou interromper/abster-se da terapia.

Fertilidade

Não foram realizados estudos específicos com rivaroxaban em seres humanos para avaliar os efeitos na fertilidade. Num estudo sobre a fertilidade masculina e feminina em ratos, não foram observados efeitos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Rivaroxaban Koanaa tem uma influência menor na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Foram relatadas reações adversas como síncope (frequência: pouco frequente) e tonturas (frequência: frequente) (ver secção 4.8).

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança do rivaroxaban foi avaliada em treze estudos pivotais de fase III (ver Tabela 1).

No total, 69 608 doentes adultos em dezenove estudos de fase III e 488 doentes pediátricos em dois estudos de fase II e dois estudos de fase III foram expostos ao rivaroxaban.

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

Indicação	Número de doentes*	Dose diária total	Duração máxima do tratamento
Prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) em adultos submetidos a cirurgia eletiva de substituição da anca ou joelho	6.097	10 mg	39 dias
Prevenção de TEV em doentes com doenças médicas	3.997	10 mg	39 dias
Tratamento de trombose venosa profunda (TVP), embolismo pulmonar (EP) e prevenção de recorrência	6.790	Dia 1 - 21: 30 mg Dia 22 e seguintes: 20 mg Após pelo menos 6 meses: 10 mg ou 20 mg	21 meses
Tratamento da TEV e prevenção da recorrência da TEV em recém-nascidos a termo e crianças com menos de 18 anos após o início do tratamento anticoagulante padrão	329	Dose ajustada ao peso corporal para alcançar uma exposição semelhante à observada em adultos tratados para TVP com 20 mg de rivaroxabano uma vez ao dia	12 meses
Prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémica em doentes com fibrilação atrial não valvular	7.750	20 mg	41 meses
Prevenção de eventos aterotrombóticos em doentes após um SCA	10 225	5 mg ou 10 mg, respetivamente, coadministrados com AAS ou AAS mais clopidogrel ou ticlopidina	31 meses
Prevenção de eventos aterotrombóticos em doentes com DAC/DAP	18.244	5 mg coadministrado com AAS ou 10 mg isoladamente	47
	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 mais frequentemente relatadas em doentes que receberam rivaroxabano foram hemorragias (ver secção 4.4. e «Descrição de reações adversas seleccionadas» abaixo) (Tabela 2). As hemorragias mais frequentemente relatadas foram epistaxe (4,5 %) e hemorragia do trato gastrointestinal (3,8 %).

Tabela 2: Taxas de eventos hemorrágicos* e anemia em doentes expostos ao rivaroxabano nos estudos de fase III concluídos em adultos e crianças

Indicação	Qualquer hemorragia	Anemia
Prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) em adultos submetidos a cirurgia eletiva de substituição da anca ou joelho	6,8% dos doentes	5,9% dos doentes
Prevenção de tromboembolismo venoso em doentes com doenças médicas	12,6% dos doentes	2,1% dos doentes
Tratamento de TVP, EP e prevenção de recorrência	23% dos doentes	1,6% dos doentes
Tratamento de TEV e prevenção da recorrência de TEV em recém-nascidos a termo e crianças com menos de 18 anos após o início do tratamento anticoagulante padrão	39,5% dos doentes	4,6% dos doentes
Prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémica em doentes com fibrilação atrial não valvular	28 por 100 anos-doente	2,5 por 100 anos-doente
Prevenção de eventos aterotrombóticos em doentes após um SCA	22 por 100 anos-doente	1,4 por 100 anos-doente
Prevenção de eventos aterotrombóticos em doentes com DAC/DAP	6,7 por 100 anos-doente	0,15 por 100 anos-doente**
	8,38 por 100 doentes anos #	0,74 por 100 doentes anos*** #

* Em todos os estudos com rivaroxabano, todos os eventos hemorrágicos são recolhidos, relatados e avaliados.

** No estudo COMPASS, há uma baixa incidência de anemia, pois foi aplicada uma abordagem seletiva para a recolha de eventos adversos

*** Foi aplicada uma abordagem seletiva à recolha de eventos adversos.

Do estudo VOYAGER PAD

Lista tabular de reações adversas

As frequências das reações adversas relatadas com o rivaroxabano em doentes adultos e pediátricos estão resumidas na Tabela 3 abaixo, por classe de órgão do sistema (em MedDRA) e por frequência.

As frequências são definidas como:

muito frequentes ($\geq 1/10$)

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

pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$)

muito raras ($< 1/10\,000$)

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

Tabela 3: Todas as reações adversas relatadas em doentes adultos em estudos clínicos de fase III ou através do uso pós-comercialização* e em dois estudos de fase II e dois estudos de fase III em doentes pediátricos

Comuns	Incomuns	Raros	Muito raras	Desconhecido
Distúrbios do sangue e do sistema linfático				
Anemia (incluindo os respetivos parâmetros laboratoriais)	Trombocitose (incluindo aumento da contagem de plaquetas) ^A , trombocitopenia			
Distúrbios do sistema imunitário				
	Reação alérgica, dermatite alérgica, angioedema e edema alérgico		Reações anafiláticas, incluindo choque anafilático	
Distúrbios do sistema nervoso				
Tonturas, dor de cabeça	Hemorragia cerebral e intracraniana, síncope			
Distúrbios oculares				
Hemorragia ocular (incluindo hemorragia conjuntival)				
Distúrbios cardíacos				
	Taquicardia			
Distúrbios vasculares				
Hipotensão, hematoma				
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				
Epistaxe, hemoptise			Pneumonia eosinofílica	
Distúrbios gastrointestinais				
Sangramento gengival, hemorragia do trato gastrointestinal (incluindo hemorragia retal), dores gastrointestinais e abdominais, dispepsia, náusea, obstipação ^A , diarreia, vômitos ^A	Boca seca			
Distúrbios hepatobiliares				
Aumento das transaminases	Compromisso hepático, aumento da bilirrubina, aumento da	Icterícia, aumento da bilirrubina conjugada (com ou sem aumento		

	fosfatase alcalina no sangue ^A , aumento da GGT ^A	concomitante da (ALT), colestase, hepatite (incluindo lesão hepatocelular)		
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Prurido (incluindo casos pouco frequentes de prurido generalizado), erupção cutânea, equimose, hemorragia cutânea e subcutâneas	Urticária		Síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica, síndrome DRESS	
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo				
Dor nas extremidades ^A	Hemartrose	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundária a hemorragia
Distúrbios renais e urinários				
Hemorragia do trato urogenital (incluindo hematúria e menorragia ^B), Compromisso renal (incluindo aumento da creatinina no sangue aumentada, ureia no sangue aumentada)				Compromisso renal/Compromisso renal aguda secundária a uma hemorragia suficiente para causar hipoperfusão, Nefropatia relacionada com anticoagulantes
Distúrbios gerais e condições no local da administração				
Febre ^A , edema periférico, diminuição da força e energia gerais (incluindo fadiga e astenia)	Sensação de mal-estar (incluindo indisposição)	Edema localizado ^A		
Investigações				
	Aumento da LDH ^A , aumento da lipase ^A , aumento da amilase ^A			
Lesões, envenenamento e complicações do procedimento				

Hemorragia pós-procedimento (incluindo anemia pós-operatória e hemorragia da ferida), contusão, secreção da ferida ^A		Pseudoaneurisma vascular ^C		
---	--	---------------------------------------	--	--

A: observado na prevenção de TEV em doentes adultos submetidos a cirurgia eletiva de substituição da anca ou joelho

B: observado no tratamento de TVP, EP e prevenção de recorrência, muito comum em mulheres com menos de 55 anos

C: observado como pouco comum na prevenção de eventos aterotrombóticos em doentes após um SCA (após intervenção coronária percutânea)

*Uma abordagem seletiva pré-especificada para a recolha de eventos adversos foi aplicada em estudos selecionados de fase III. A incidência de reações adversas não aumentou e nenhuma nova reação adversa ao medicamento foi identificada após a análise desses estudos.

Descrição de reações adversas selecionadas

Devido ao modo de ação farmacológico, o uso de Rivaroxaban Koanaa pode estar associado a um risco aumentado de hemorragia oculta ou evidente em qualquer tecido ou órgão, o que pode resultar em anemia pós-hemorrágica. Os sinais, sintomas e gravidade (incluindo desfecho fatal) variam de acordo com a localização e o grau ou extensão da hemorragia e/ou anemia (ver secção 4.9 «Tratamento da hemorragia»). Nos estudos clínicos, hemorragias mucosas (ou seja, epistaxe, gengival, gastrointestinal, geniturinária, incluindo hemorragia vaginal anormal ou aumento da hemorragia menstrual) e anemia foram observadas com maior frequência durante o tratamento prolongado com rivaroxabano em comparação com o tratamento com AVK. Assim, além da vigilância clínica adequada, os testes laboratoriais de hemoglobina/hematócrito podem ser úteis para detetar hemorragias ocultas e quantificar a relevância clínica das hemorragias evidentes, conforme considerado apropriado. O risco de hemorragias pode ser aumentado em determinados grupos de doentes, por exemplo, doentes com hipertensão arterial grave não controlada e/ou em tratamento concomitante que afete a hemostase (ver secção 4.4 «Risco hemorrágico»). O sangramento menstrual pode ser intensificado e/ou prolongado.

As complicações hemorrágicas podem apresentar-se como fraqueza, palidez, tonturas, dor de cabeça ou inchaço inexplicável, dispneia e choque inexplicável. Em alguns casos, como consequência da anemia, foram observados sintomas de isquemia cardíaca, como dor no peito ou angina de peito. Foram relatadas complicações conhecidas secundárias a hemorragias graves, tais como síndrome compartimental e Compromisso renal devido a hipoperfusão, ou nefropatia relacionada com anticoagulantes, para o rivaroxaban. Por conseguinte, a possibilidade de hemorragia deve ser considerada na avaliação do estado de qualquer doente anticoagulado.

População pediátrica

Tratamento da TEV e prevenção da recorrência da TEV

A avaliação da segurança em crianças e adolescentes baseia-se nos dados de segurança de dois estudos de fase II e um estudo de fase III, abertos e controlados por substância ativa, em doentes pediátricos com idades compreendidas entre o nascimento e os 18 anos. Os resultados de segurança foram, em geral, semelhantes entre o rivaroxaban e o comparador nas várias faixas etárias pediátricas. No geral, o perfil de segurança em 412 crianças e adolescentes tratados com rivaroxabano foi semelhante ao observado na população adulta e consistente entre os subgrupos etários, embora a avaliação seja limitada pelo pequeno número de doentes.

Em doentes pediátricos, dor de cabeça (muito comum, 16,7%), febre (muito comum, 11,7%), epistaxe (muito comum, 11,2%), vômitos (muito comum, 10,7%), taquicardia (frequente, 1,5%), aumento da

bilirrubina (frequente, 1,5%) e aumento da bilirrubina conjugada (pouco frequente, 0,7%) foram relatados com mais frequência em comparação com os adultos. Em consonância com a população adulta, observou-se menorragia em 6,6% (frequente) das adolescentes após a menarca. A trombocitopenia, tal como observada na experiência pós-comercialização na população adulta, foi frequente (4,6%) nos estudos clínicos pediátricos. As reações adversas ao medicamento em doentes pediátricos foram principalmente de gravidade leve a moderada.

Notificação de suspeitas de reações adversas

É importante comunicar suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento. Isso permite o monitoramento contínuo da relação benefício/risco do medicamento. Os profissionais de saúde devem comunicar quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação listado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Em adultos, foram relatados casos raros de sobredosagem até 1960 mg. Em caso de sobredosagem, o doente deve ser cuidadosamente observado quanto a complicações hemorrágicas ou outras reações adversas (ver secção «Tratamento da hemorragia»). Existem dados limitados disponíveis em crianças. Devido à absorção limitada, espera-se um efeito teto sem aumento adicional na exposição plasmática média em doses supratrapêuticas de 50 mg de rivaroxabano ou superiores em adultos; no entanto, não existem dados disponíveis em doses supratrapêuticas em crianças.

Um agente reversor específico (andexanet alfa) que antagoniza o efeito farmacodinâmico do Rivaroxaban está disponível para adultos, mas não foi estabelecido em crianças (consulte o Resumo das Características do Medicamento de andexanet alfa).

Pode ser considerada a utilização de carvão ativado para reduzir a absorção em caso de sobredosagem de rivaroxabano.

Tratamento da hemorragia

Caso surja uma complicação hemorrágica num doente a receber rivaroxabano, a próxima administração de rivaroxabano deve ser adiada ou o tratamento deve ser interrompido, conforme apropriado. O rivaroxabano tem uma meia-vida de aproximadamente 5 a 13 horas em adultos. A meia-vida em crianças, estimada utilizando abordagens de modelação farmacocinética populacional (popPK), é mais curta (ver secção 5.2). O tratamento deve ser individualizado de acordo com a gravidade e a localização da hemorragia. Pode ser utilizado um tratamento sintomático adequado, conforme necessário, tal como compressão mecânica (por exemplo, para epistaxe grave), hemostase cirúrgica com procedimentos de controlo da hemorragia, reposição de fluidos e suporte hemodinâmico, produtos sanguíneos (concentrado de hemácias ou plasma fresco congelado, dependendo da anemia ou coagulopatia associada) ou plaquetas.

Se o sangramento não puder ser controlado pelas medidas acima, deve-se considerar a administração de um agente reversor específico do inibidor do fator Xa (andexanet alfa), que antagoniza o efeito farmacodinâmico do rivaroxaban, ou um agente pró-coagulante específico, como concentrado de complexo protrombínico (PCC), concentrado de complexo protrombínico ativado (APCC) ou fator VIIa recombinante (r-FVIIa). No entanto, atualmente, a experiência clínica com o uso desses medicamentos em adultos e crianças que recebem rivaroxaban é muito limitada. A recomendação também se baseia em dados não clínicos limitados. A redosagem do fator VIIa recombinante deve ser considerada e titulada dependendo da melhora do sangramento. Dependendo da disponibilidade local, deve-se considerar a consulta com um especialista em coagulação em caso de sangramentos graves (ver secção 5.1).

Não se espera que o sulfato de protamina e a vitamina K afetem a atividade anticoagulante do rivaroxaban. A experiência com ácido tranexâmico é limitada e não há experiência com ácido aminocapróico e aprotinina em adultos que recebem rivaroxaban. Não há experiência com o uso desses agentes em crianças que recebem rivaroxaban. Não há fundamentação científica para o benefício nem experiência com o uso da desmopressina hemostática sistémica em indivíduos que

recebem rivaroxaban. Devido à elevada ligação às proteínas plasmáticas, não se espera que o rivaroxaban seja dializável.

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 a via intrínseca e extrínseca da cascata de coagulação sanguínea, inibindo tanto a formação de trombina como o desenvolvimento de trombos. O rivaroxaban não inibe a trombina (fator II ativado) e não foram demonstrados efeitos nas plaquetas.

Efeitos farmacodinâmicos

Foi observada inibição dependente da dose da atividade do fator Xa em humanos. O tempo de protrombina (TP) é influenciado pelo rivaroxaban de forma dependente da dose, com uma correlação estreita com as concentrações plasmáticas (valor r igual a 0,98) se for utilizada Neoplastina para o ensaio. Outros reagentes proporcionariam resultados diferentes. A leitura do TP deve ser feita em segundos, porque o INR só é calibrado e validado para cumarinas e não pode ser utilizado para qualquer outro anticoagulante.

Em doentes que recebem rivaroxaban para tratamento de TVP e EP e prevenção de recorrência, os percentis 5/95 para PT (Neoplastina) 2 a 4 horas após a ingestão do comprimido (ou seja, no momento do efeito máximo) para 15 mg de rivaroxabano duas vezes ao dia variaram de 17 a 32 s e para 20 mg de rivaroxabano uma vez ao dia de 15 a 30 s. No vale (8 a 16 horas após a ingestão do comprimido), os percentis 5/95 para 15 mg duas vezes ao dia variaram de 14 a 24 s e para 20 mg uma vez ao dia (18 a 30 horas após a ingestão do comprimido) de 13 a 20 s.

Em doentes com fibrilação auricular não valvular a receber rivaroxabano para a prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistêmica, os percentis 5/95 para o TP (Neoplastina) 1 a 4 horas após a ingestão do comprimido (ou seja, no momento do efeito máximo) em doentes tratados com 20 mg uma vez ao dia variaram de 14 a 40 s e em doentes com Compromisso renal moderada tratados com 15 mg uma vez ao dia variaram de 10 a 50 s. No vale (16 a 36 horas após a ingestão do comprimido), os percentis 5/95 em doentes tratados com 20 mg uma vez ao dia variaram de 12 a 26 s e em doentes com Compromisso renal moderada tratados com 15 mg uma vez ao dia, de 12 a 26 s.

Num estudo de farmacologia clínica sobre a reversão da farmacodinâmica do rivaroxabano em indivíduos adultos saudáveis ($n = 22$), foram avaliados os efeitos de doses únicas (50 UI/kg) de dois tipos diferentes de PCC, um PCC de 3 fatores (fatores II, IX e X) e um PCC de 4 fatores (fatores II, VII, IX e X). O PCC de 3 fatores reduziu os valores médios de Neoplastin PT em aproximadamente 1,0 segundo em 30 minutos, em comparação com reduções de aproximadamente 3,5 segundos observadas com o PCC de 4 fatores. Em contrapartida, o PCC de 3 fatores teve um efeito global maior e mais rápido na reversão das alterações na geração endógena de trombina do que o PCC de 4 fatores (ver secção 4.9).

O tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) e o HepTest também são prolongados de forma dependente da dose; no entanto, não são recomendados para avaliar o efeito farmacodinâmico do rivaroxaban. Não há necessidade de monitorização dos parâmetros de coagulação durante o tratamento com rivaroxaban na rotina clínica.

No entanto, se clinicamente indicado, os níveis de rivaroxaban podem ser medidos por testes quantitativos calibrados do fator Xa (ver secção 5.2).

População pediátrica

O TP (reagente neoplastina), o TTPA e o ensaio anti-Xa (com um teste quantitativo calibrado) apresentam uma correlação estreita com as concentrações plasmáticas em crianças. A correlação entre o anti-Xa e as concentrações plasmáticas é linear, com uma inclinação próxima de 1. Podem ocorrer discrepâncias individuais com valores anti-Xa mais elevados ou mais baixos em comparação com as concentrações plasmáticas correspondentes. Não há necessidade de monitorização de rotina dos parâmetros de coagulação durante o tratamento clínico com rivaroxabano. No entanto, se clinicamente indicado, as concentrações de rivaroxabano podem ser medidas por testes quantitativos calibrados anti-fator Xa em mcg/L (ver tabela 13 na secção 5.2 para os intervalos das concentrações plasmáticas de rivaroxabano observadas em crianças). O limite inferior das quantificações deve ser considerado quando o teste anti-Xa é utilizado para quantificar as concentrações plasmáticas de rivaroxaban em crianças. Não foi estabelecido um limiar para eventos de eficácia ou segurança.

Eficácia clínica e segurança

Prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémica em doentes com fibrilação atrial não valvular

O programa clínico do rivaroxaban foi concebido para demonstrar a eficácia do rivaroxaban na prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémica em doentes com fibrilação auricular não valvular.

No estudo pivotal duplo-cego ROCKET AF, 14.264 doentes foram designados para receber rivaroxabano 20 mg uma vez ao dia (15 mg uma vez ao dia em doentes com clearance de creatinina de 30 a 49 ml/min) ou varfarina titulada para um INR alvo de 2,5 (intervalo terapêutico de 2,0 a 3,0). O tempo médio de tratamento foi de 19 meses e a duração total do tratamento foi de até 41 meses. 34,9% dos doentes foram tratados com ácido acetilsalicílico e 11,4% foram tratados com antiarrítmicos da classe III, incluindo amiodarona.

O rivaroxabano não foi inferior à varfarina no desfecho primário composto por acidente vascular cerebral e embolismo sistémica não relacionada com o SNC. Na população por protocolo em tratamento, acidente vascular cerebral ou embolismo sistémica ocorreram em 188 doentes em uso de rivaroxabano (1,71% ao ano) e 241 em uso de varfarina (2,16% ao ano) (HR 0,79; IC 95%, 0,66 - 0,96; P<0,001 para não inferioridade). Entre todos os doentes randomizados analisados de acordo com o ITT, os eventos primários ocorreram em 269 doentes em tratamento com rivaroxabano (2,12% ao ano) e 306 em tratamento com varfarina (2,42% ao ano) (HR 0,88; IC 95%, 0,74 - 1,03; P<0,001 para não inferioridade; P=0,117 para superioridade). Os resultados para os desfechos secundários, testados em ordem hierárquica na análise ITT, são apresentados na Tabela 4.

Entre os doentes do grupo da varfarina, os valores de INR estiveram dentro da faixa terapêutica (2,0 a 3,0) em média 55% do tempo (mediana, 58%; intervalo interquartil, 43 a 71). O efeito do rivaroxaban não diferiu entre os níveis de TTR (tempo na faixa-alvo de INR de 2,0 a 3,0) dos centros nos quartis de tamanho igual (P = 0,74 para interação). No quartil mais alto de acordo com o centro, a razão de risco (HR) com rivaroxabano versus varfarina foi de 0,74 (IC 95%, 0,49-1,12).

As taxas de incidência para o principal resultado de segurança (eventos hemorrágicos clinicamente relevantes graves e não graves) foram semelhantes para ambos os grupos de tratamento (ver Tabela 5).

Tabela 4: Resultados de eficácia da fase III do ROCKET AF

População do estudo	Análises ITT de eficácia em doentes com fibrilação auricular não valvular		
Dose de tratamento	Rivaroxabano 20 mg uma vez ao dia (15 mg uma vez ao dia em doentes com	Varfarina ajustada para um INR alvo de 2,5 (intervalo terapêutico de 2,0 a 3,0)	HR (IC 95%) Valor p, teste de superioridade

	Compromisso renal moderada) Taxa de eventos (100 pt-ano)	Taxa de eventos (100 pt-ano)	
Acidente vascular cerebral e embolismo sistêmica não relacionada com o SNC	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0
Acidente vascular cerebral, embolismo sistêmica não relacionada com o SNC e morte vascular	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Acidente vascular cerebral, embolismo sistêmica não relacionada com o 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 sistêmica não relacionada com o SNC	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Infarto do miocárdio	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

Tabela 5: Resultados de segurança da fase III do ROCKET AF

População do estudo	Doentes com fibrilação atrial não valvular^{a)}		
Dose de tratamento	Rivaroxaban 20 mg uma vez ao dia (15 mg uma vez ao dia em doentes com Compromisso renal moderada) Taxa de eventos (100 pt-ano)	Varfarina ajustada para um INR alvo de 2,5 (intervalo terapêutico intervalo de 2,0 a 3,0) Taxa de eventos (100 pt-ano)	HR (IC 95%) valor p
Eventos hemorrágicos clinicamente relevantes graves e não graves	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Eventos hemorrágicos graves	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Morte por hemorragia*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Hemorragia em órgãos críticos*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Hemorragia intracraniana*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Queda 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 hemácias ou sangue total*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Eventos hemorrágicos clinicamente relevantes não graves	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 significativo

Além do estudo ROCKET AF de fase III, foi realizado um estudo de coorte prospectivo, de braço único, pós-autorização, não intervencionista e aberto (XANTUS) com avaliação central dos resultados, incluindo eventos tromboembólicos e hemorragias graves. Foram incluídos 6704 doentes com fibrilação auricular não valvular para prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémica não central do sistema nervoso (SNC) na prática clínica. A pontuação média CHADS₂ foi de 1,9 e a pontuação HAS-BLED foi de 1,9 e 2,0 no XANTUS, em comparação com uma pontuação média CHADS₂ e HAS-BLED de 3,5 e 2,8 no ROCKET AF, respetivamente. Ocorreram hemorragias graves em 2,1 por 100 anos-doente. Foram relatadas hemorragias fatais em 0,2 por 100 anos-doente e hemorragias intracranianas em 0,4 por 100 anos-doente. Foram registados acidentes vasculares cerebrais ou embolismos sistémicas não relacionadas com o SNC em 0,8 por 100 anos-doente. Estas observações na prática clínica são consistentes com o perfil de segurança estabelecido nesta indicação.

Num estudo pós-autorização, não intervencionista, em mais de 162 000 doentes de quatro países, o rivaroxaban foi prescrito para a prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémica em doentes com fibrilação auricular não valvular. A taxa de eventos para acidente vascular cerebral isquémico foi de 0,70 (IC 95% 0,44 - 1,13) por 100 doentes-ano. A hemorragia que resultou em hospitalização ocorreu a taxas de eventos por 100 doentes-ano de 0,43 (IC 95% 0,31 - 0,59) para hemorragia intracraniana, 1,04 (IC 95% 0,65 - 1,66) para hemorragia gastrointestinal, 0,41 (IC 95% 0,31 - 0,53) para hemorragias urogenitais e 0,40 (IC 95% 0,25 - 0,65) para outras hemorragias.

Doentes submetidos a cardioversão

Um estudo prospectivo, randomizado, aberto, multicêntrico, exploratório, com avaliação cega dos desfechos (X-VERT) foi realizado em 1504 doentes (sem tratamento prévio com anticoagulantes orais e pré-tratados) com fibrilação atrial não valvular programados para cardioversão, a fim de comparar o rivaroxaban com AVK com dose ajustada (randomização 2:1) para a prevenção de eventos cardiovasculares. Foram utilizadas estratégias de cardioversão guiada por ecocardiografia transesofágica (1 a 5 dias de pré-tratamento) ou convencional (pelo menos três semanas de pré-tratamento). O desfecho primário de eficácia (todos os acidentes vasculares cerebrais, ataques isquémicos transitórios, embolismo sistémica não relacionada com o SNC, enfarte do miocárdio (EM) e morte cardiovascular) ocorreu em 5 (0,5%) doentes no grupo do rivaroxaban (n = 978) e em 5 (1,0%) doentes no grupo do AVK (n = 492; RR 0,50; IC 95% 0,15-1,73; população ITT modificada). O principal resultado de segurança (hemorragia grave) ocorreu em 6 (0,6%) e 4 (0,8%) doentes nos grupos rivaroxabano (n = 988) e AVK (n = 499), respetivamente (RR 0,76; IC 95% 0,21-2,67; população de segurança). Este estudo exploratório mostrou eficácia e segurança comparáveis entre os grupos de tratamento com rivaroxabano e AVK no contexto da cardioversão.

Doentes com fibrilação atrial não valvular submetidos a ICP com colocação de stent

Um estudo randomizado, aberto e multicêntrico (PIONEER AF-PCI) foi realizado em 2124 doentes com fibrilação atrial não valvular submetidos a ICP com colocação de stent para doença aterosclerótica primária, a fim de comparar a segurança de dois regimes de rivaroxaban e um regime de AVK. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente numa proporção de 1:1:1 para um tratamento global de 12 meses. Os doentes com antecedentes de acidente vascular cerebral ou AIT foram excluídos.

O grupo 1 recebeu 15 mg de rivaroxabano uma vez ao dia (10 mg uma vez ao dia em doentes com clearance de creatinina de 30 a 49 ml/min) mais inibidor P2Y₁₂. O grupo 2 recebeu 2,5 mg de rivaroxaban duas vezes ao dia mais DAPT (terapia antiplaquetária dupla, ou seja, 75 mg de clopidogrel [ou inibidor P2Y₁₂ alternativo] mais ácido acetilsalicílico [ASA] em baixa dose) por 1, 6 ou 12 meses, seguido de rivaroxabano 15 mg (ou 10 mg para indivíduos com clearance de creatinina 30-49 ml/min) uma vez ao dia mais ASA em baixa dosagem. O grupo 3 recebeu AVK com dose ajustada mais DAPT por 1, 6 ou 12 meses, seguido de AVK com dose ajustada mais ASA em baixa dosagem.

O desfecho primário de segurança, eventos hemorrágicos clinicamente significativos, ocorreu em 109 (15,7%), 117 (16,6%) e 167 (24,0%) indivíduos no grupo 1, grupo 2 e grupo 3, respectivamente (HR 0,59; IC 95%

0,47-0,76; $p < 0,001$ e HR 0,63; IC 95% 0,50-0,80; $p < 0,001$, respectivamente). O desfecho secundário (composto por eventos cardiovasculares, morte CV, IM ou AVC) ocorreu em 41 (5,9%), 36 (5,1%) e 36 (5,2%) indivíduos no grupo 1, grupo 2 e grupo 3, respectivamente. Cada um dos regimes de rivaroxabano apresentou uma redução significativa nos eventos hemorrágicos clinicamente significativos em comparação com o regime de AVK em doentes com fibrilação atrial não valvular submetidos a ICP com colocação de stent.

O objetivo principal do PIONEER AF-PCI era avaliar a segurança. Os dados sobre a eficácia (incluindo eventos tromboembólicos) nesta população são limitados.

Tratamento de TVP, EP e prevenção de TVP e EP recorrentes

O programa clínico do rivaroxabano foi concebido para demonstrar a eficácia do rivaroxabano no tratamento inicial e contínuo da TVP aguda e da EP e na prevenção da recorrência.

Mais de 12.800 doentes foram estudados em quatro estudos clínicos randomizados controlados de fase III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension e Einstein Choice) e, adicionalmente, foi realizada uma análise combinada predefinida dos estudos Einstein DVT e Einstein PE. A duração total combinada do tratamento em todos os estudos foi de até 21 meses.

No Einstein DVT, 3449 doentes com TVP aguda foram estudados para o tratamento da TVP e a prevenção da recorrência de TVP e EP (os doentes que apresentavam EP sintomática foram excluídos deste estudo). A duração do tratamento foi de 3, 6 ou 12 meses, dependendo do julgamento clínico do investigador.

Para o tratamento inicial de 3 semanas da TVP aguda, foram administrados 15 mg de rivaroxabano duas vezes ao dia. Seguiu-se 20 mg de rivaroxabano uma vez ao dia.

No Einstein PE, 4832 doentes com EP aguda foram estudados para o tratamento da EP e a prevenção de TVP e EP recorrentes. A duração do tratamento foi de 3, 6 ou 12 meses, dependendo do julgamento clínico do investigador.

Para o tratamento inicial da EP aguda, foram administrados 15 mg de rivaroxabano duas vezes ao dia durante três semanas. Seguiu-se uma dose de 20 mg de rivaroxabano uma vez ao dia.

Tanto no estudo Einstein DVT como no estudo Einstein PE, o regime de tratamento comparador consistiu na administração de enoxaparina durante pelo menos 5 dias em combinação com tratamento com antagonista da vitamina K até que o TP/INR estivesse dentro da faixa terapêutica ($\geq 2,0$). O tratamento foi continuado com uma dose ajustada de antagonista da vitamina K para manter os valores de TP/INR dentro da faixa terapêutica de 2,0 a 3,0.

No Einstein Extension, 1197 doentes com TVP ou EP foram estudados para a prevenção de TVP e EP recorrentes. A duração do tratamento foi de 6 ou 12 meses adicionais em doentes que tinham completado 6 a 12 meses de tratamento para tromboembolismo venoso, dependendo do julgamento clínico do investigador. Rivaroxabano 20 mg uma vez ao dia foi comparada com placebo.

Os estudos Einstein DVT, PE e Extension utilizaram os mesmos resultados primários e secundários de eficácia pré-definidos. O resultado primário de eficácia foi a TEV recorrente sintomática, definida como a combinação de TVP recorrente ou EP fatal ou não fatal. O resultado secundário de eficácia foi definido como a combinação de TVP recorrente, EP não fatal e mortalidade por todas as causas.

No Einstein Choice, 3396 doentes com TVP sintomática e/ou EP confirmadas que completaram 6-12 meses de tratamento anticoagulante foram estudados para a prevenção de EP fatal ou TVP ou EP recorrente sintomática não fatal. Os doentes com indicação para continuação da anticoagulação terapêutica com e a foram excluídos do estudo. A duração do tratamento foi de até 12 meses, dependendo da data de randomização individual (mediana: 351 dias). Rivaroxabano 20 mg uma vez ao

dia e rivaroxabano 10 mg uma vez ao dia foram comparadas com 100 mg de ácido acetilsalicílico uma vez ao dia.

O desfecho primário de eficácia foi a TEV recorrente sintomática, definida como o composto de TVP recorrente ou EP fatal ou não fatal.

No estudo Einstein DVT (ver Tabela 6), o rivaroxaban demonstrou ser não inferior à enoxaparina/AVK para o desfecho primário de eficácia ($p < 0,0001$ (teste de não inferioridade); HR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p=0,076$ (teste de superioridade)). O benefício clínico líquido pré-especificado (desfecho primário de eficácia mais eventos hemorrágicos graves) foi relatado com um HR de 0,67 (IC 95%: 0,47 - 0,95), valor p nominal $p=0,027$ a favor do rivaroxaban. Os valores de INR estiveram dentro da faixa terapêutica em média 60,3% do tempo para a duração média do tratamento de 189 dias e 55,4%, 60,1% e 62,8% do tempo nos grupos de duração de tratamento pretendida de 3, 6 e 12 meses, respetivamente. No grupo enoxaparina/AVK, não houve relação clara entre o nível médio de TTR (tempo na faixa-alvo de INR de 2,0 a 3,0) do centro nos tercís de tamanho igual e a incidência de TEV recorrente ($P=0,932$ para interação). No tercil mais alto de acordo com o centro, o HR com rivaroxabano versus varfarina foi de 0,69 (IC 95%: 0,35-1,35).

As taxas de incidência para o desfecho primário de segurança (eventos hemorrágicos graves ou não graves clinicamente relevantes), bem como para o desfecho secundário de segurança (eventos hemorrágicos graves), foram semelhantes para ambos os grupos de tratamento.

Tabela 6: Resultados de eficácia e segurança da fase III do Einstein DVT

População do estudo	3.449 doentes com trombose venosa profunda aguda sintomática	
Dose e duração do tratamento	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 ou 12 meses N=1.731	Enoxaparina/AVK ^{b)} 3, 6 ou 12 meses N=1.718
TEV recorrente sintomático*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP recorrente sintomática	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP recorrente sintomática	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP e TVP sintomáticas	1 (0,1%)	0
EP fatal/morte em que a EP não pode ser descartada	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Hemorragia grave ou clinicamente relevante não grave	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Eventos hemorrágicos graves	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg duas vezes ao dia durante 3 semanas, seguido de 20 mg uma vez ao dia

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

* $p < 0,0001$ (não inferioridade a um HR pré-especificado de 2,0); HR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (superioridade)

No estudo Einstein PE (ver Tabela 7), o rivaroxaban demonstrou ser não inferior à enoxaparina/AVK para o desfecho primário de eficácia ($p=0,0026$ (teste de não inferioridade); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)). O benefício clínico líquido pré-especificado (desfecho primário de eficácia mais eventos hemorrágicos graves) foi relatado com um HR de 0,849 (IC 95%: 0,633 - 1,139), valor p nominal $p=0,275$. Os valores de INR estiveram dentro da faixa terapêutica em média 63% do tempo durante a duração média do tratamento de 215 dias e 57%, 62% e 65% do tempo nos grupos de duração de tratamento pretendida de 3, 6 e 12 meses, respetivamente. No grupo enoxaparina/AVK, não houve relação clara entre o nível médio de TTR (Tempo na Faixa Alvo de INR de 2,0 - 3,0) do centro nos tercís de tamanho igual e a incidência de TEV recorrente ($p=0,082$ para interação). No tercil mais alto de acordo com o centro, o HR com rivaroxabano versus varfarina foi de 0,642 (IC 95%: 0,277 - 1,484).

As taxas de incidência para o desfecho primário de segurança (eventos hemorrágicos graves ou não graves clinicamente relevantes) foram ligeiramente inferiores no grupo de tratamento com rivaroxabano (10,3% (249/2412)) do que no grupo de tratamento com enoxaparina/AVK (11,4% (274/2405)). A incidência do desfecho secundário de segurança (eventos hemorrágicos graves) foi menor no grupo rivaroxaban (1,1% (26/2412)) do que no grupo enoxaparina/AVK (2,2% (52/2405)), com um HR de 0,493 (IC 95%: 0,308 - 0,789).

Tabela 7: Resultados de eficácia e segurança da fase III do Einstein PE

População do estudo	4832 doentes com EP sintomática aguda	
Dose e duração do tratamento	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 ou 12 meses N=2.419	Enoxaparina/AVK ^{b)} 3, 6 ou 12 meses N=2.413
TEV recorrente sintomático*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP recorrente sintomática	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP recorrente sintomática	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP sintomática e TVP	0	2 (<0,1%)
EP fatal/morte em que a EP não pode ser descartada	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Hemorragia grave ou clinicamente relevante não grave	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Eventos hemorrágicos graves	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg duas vezes ao dia durante 3 semanas, seguido de 20 mg uma vez ao dia

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

*p < 0,0026 (não inferioridade a um HR pré-especificado de 2,0); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)

Foi realizada uma análise agrupada pré-especificada dos resultados dos estudos Einstein DVT e Einstein PE (ver Tabela 8).

Tabela 8: Resultados de eficácia e segurança da análise combinada dos estudos Einstein DVT e Einstein PE de fase III

População do estudo	8.281 doentes com TVP ou EP sintomática aguda	
Dose e duração do tratamento	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 ou 12 meses N=4.150	Enoxaparina/AVK ^{b)} 3, 6 ou 12 meses N=4.131
TEV recorrente sintomático*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP recorrente sintomática	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP recorrente sintomática	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP sintomática e TVP	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
EP fatal/morte em que a EP não pode ser descartada	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Hemorragia grave ou clinicamente relevante não grave	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Eventos hemorrágicos graves	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Rivaroxaban 15 mg duas vezes ao dia durante 3 semanas, seguido de 20 mg uma vez ao dia

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

* p < 0,0001 (não inferioridade a um HR pré-especificado de 1,75); HR: 0,886 (0,661 - 1,186)

O benefício clínico líquido pré-especificado (resultado primário de eficácia mais eventos hemorrágicos graves) da análise combinada foi relatado com um HR de 0,771 (IC 95%: 0,614 - 0,967), valor p nominal p= 0,0244).

No estudo Einstein Extension (ver Tabela 9), o rivaroxaban foi superior ao placebo para os resultados primários e secundários de eficácia. Para o resultado primário de segurança (eventos hemorrágicos graves), houve uma taxa de incidência numericamente mais elevada, mas não significativa, para os

doentes tratados com rivaroxaban 20 mg uma vez ao dia em comparação com o placebo. O resultado secundário de segurança (eventos hemorrágicos graves ou não graves clinicamente relevantes) apresentou taxas mais elevadas para os doentes tratados com rivaroxaban 20 mg uma vez ao dia em comparação com o placebo.

Tabela 9: Resultados de eficácia e segurança do estudo de extensão Einstein de fase III

População do estudo	1197 doentes continuaram o tratamento e a prevenção da tromboembolismo venosa recorrente	
Dose e duração do tratamento	Rivaroxaban ^{a)} 6 ou 12 meses N=602	Placebo 6 ou 12 meses N=594
TEV* recorrente sintomático	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP recorrente sintomática	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP recorrente sintomática	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP fatal/morte em que a EP não pode ser descartada	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Eventos hemorrágicos graves	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Não graves clinicamente relevantes	32 (5,4%)	7 (1,2%)
Sangramento		

a) Rivaroxaban 20 mg uma vez ao dia

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

No estudo Einstein Choice (ver Tabela 10), o rivaroxaban 20 mg e 10 mg foram ambos superiores ao ácido acetilsalicílico 100 mg no desfecho primário de eficácia. O desfecho principal de segurança (eventos hemorrágicos graves) foi semelhante para os doentes tratados com rivaroxaban 20 mg e 10 mg uma vez ao dia em comparação com o ácido acetilsalicílico 100 mg.

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

População do estudo	3.396 doentes continuaram a prevenção de tromboembolismo venoso recorrente		
Dose de tratamento	Rivaroxabano 20 mg uma vez ao dia N = 1107	Rivaroxaban 10 mg uma vez ao dia N=1.127	ASA 100 mg uma vez ao dia N=1.131
Mediana da duração do tratamento [intervalo interquartil]	349 [189-362] dias	353 [190-362] dias	350 [186-362] dias
TEV recorrente sintomático	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
EP recorrente sintomática	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP recorrente sintomática	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP fatal/morte em que a EP não pode ser descartada	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
TEV recorrente sintomático, IM, AVC ou embolismo sistémica não relacionada com o SNC sistémica	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Eventos hemorrágicos graves	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Hemorragias não graves clinicamente relevantes	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
TEV recorrente sintomático ou hemorragia grave (benefício clínico líquido)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

*p<0,001 (superioridade) Rivaroxaban 20 mg uma vez ao dia vs. ASA 100 mg uma vez ao dia; HR = 0,34 (0,20-0,59)

** p<0,001 (superioridade) Rivaroxaban 10 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,26 (0,14-0,47)
+Rivaroxaban 20 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominal)
++ Rivaroxaban 10 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominal)

Além do programa EINSTEIN de fase III, foi realizado um estudo de coorte prospectivo, não intervencionista e aberto (XALIA) com avaliação centralizada dos resultados, incluindo TEV recorrente, hemorragia grave e morte e e. Foram incluídos 5142 doentes com TVP aguda para investigar a segurança a longo prazo do rivaroxaban em comparação com a terapia anticoagulante padrão na prática clínica.

As taxas de hemorragia grave, TEV recorrente e mortalidade por todas as causas para o rivaroxaban foram de 0,7%, 1,4% e 0,5%, respetivamente. Houve diferenças nas características basais dos doentes, incluindo idade, cancro e Compromisso renal. Foi utilizada uma análise estratificada de propensão pré-especificada para ajustar as diferenças basais medidas, mas, apesar disso, a confusão residual pode influenciar os resultados. Os HR ajustados comparando o rivaroxaban e o tratamento padrão para hemorragia grave, TEV recorrente e mortalidade por todas as causas foram 0,77 (IC 95% 0,40 - 1,50), 0,91 (IC 95% 0,54 - 1,54) e 0,51 (IC 95% 0,24 - 1,07), respetivamente.

Estes resultados na prática clínica são consistentes com o perfil de segurança estabelecido nesta indicação.

Num estudo pós-autorização, não intervencionista, em mais de 40 000 doentes sem histórico de cancro de quatro países, o rivaroxaban foi prescrito para o tratamento ou prevenção de TVP e EP. As taxas de eventos por 100 doentes-ano para eventos sintomáticos/clinicamente aparentes de TEV/tromboembolismo 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) na Alemanha. A hemorragia que resultou em hospitalização ocorreu a taxas de eventos por 100 doentes-ano de 0,31 (IC 95% 0,23 - 0,42) para hemorragia intracraniana, 0,89 (IC 95% 0,67 - 1,17) para hemorragias gastrointestinais, 0,44 (IC 95% 0,26 - 0,74) para hemorragias urogenitais e 0,41 (IC 95% 0,31 - 0,54) para outras hemorragias.

População pediátrica

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

Um total de 727 crianças com TEV agudo confirmado, das quais 528 receberam rivaroxabano, foram estudadas em 6 estudos pediátricos multicêntricos abertos. A dosagem ajustada ao peso corporal em doentes desde o nascimento até menos de 18 anos resultou numa exposição ao rivaroxaban semelhante à observada em doentes adultos com TVP tratados com 20 mg de rivaroxaban uma vez por dia, conforme confirmado no estudo de fase III (ver secção 5.2).

O estudo de fase III EINSTEIN Junior foi um estudo clínico multicêntrico, aberto, controlado por substância ativa e randomizado, realizado em 500 doentes pediátricos (com idades entre o nascimento e < 18 anos) com TEV aguda confirmada.

Havia 276 crianças com idades entre 12 e < 18 anos, 101 crianças com idades entre 6 e < 12 anos, 69 crianças com 2 a < 6 anos e 54 crianças com idade < 2 anos.

A TEV índice foi classificada como TEV relacionada com cateter venoso central (CVC-TEV; 90/335 doentes no grupo rivaroxabano, 37/165 doentes no grupo comparador), trombose venosa cerebral e sinusite (CVST; 74/335 doentes no grupo rivaroxabano, 43/165 doentes no grupo comparador) e todos os outros, incluindo TVP e EP (TEV não CVC; 171/335 doentes no grupo rivaroxaban, 85/165 doentes no grupo comparador). A apresentação mais comum de trombose índice em crianças com idades entre 12 e < 18 anos foi TEV não relacionada com CVC em 211 (76,4%); em crianças com idades entre 6 e < 12 anos e entre 2 e < 6 anos foi CVST em 48 (47,5%) e 35 (50,7%), respetivamente; e em crianças com < 2 anos foi CVC-VTE em 37 (68,5%). Não houve crianças com menos de 6 meses com CVST no grupo rivaroxaban. 22 dos doentes com CVST tiveram uma infecção do SNC (13 doentes no grupo rivaroxaban e 9 doentes no grupo comparador).

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

Os doentes receberam tratamento inicial com doses terapêuticas de HNF, HBPM ou fondaparinux por pelo menos 5 dias e foram randomizados 2:1 para receber doses ajustadas ao peso corporal de rivaroxaban ou grupo comparador (heparinas, AVK) por um período de tratamento principal do estudo de 3 meses (1 mês para crianças com menos de 2 anos com CVC-VTE). No final do período de tratamento principal do estudo, o teste de diagnóstico por imagem, obtido no início do estudo, foi repetido, se clinicamente viável. O tratamento do estudo poderia ser interrompido nesse momento ou, a critério do investigador, continuado por até 12 meses (para crianças com menos de 2 anos com CVC-VTE, até 3 meses) no total.

O desfecho primário de eficácia foi a TEV recorrente sintomática. O desfecho primário de segurança foi a combinação de hemorragia grave e hemorragia não grave clinicamente relevante (CRNMB). Todos os desfechos de eficácia e segurança foram avaliados centralmente por um comitê independente cego para a atribuição do tratamento. Os resultados de eficácia e segurança são apresentados nas Tabelas 11 e 12 abaixo.

O VTE recorrente ocorreu no grupo rivaroxaban em 4 de 335 doentes e no grupo comparador em 5 de 165 doentes. O composto de hemorragia grave e CRNMB foi relatado em 10 de 329 doentes (3%) tratados com rivaroxaban e em 3 de 162 doentes (1,9%) tratados com o comparador. O benefício clínico líquido (TEV recorrente sintomático mais eventos hemorrágicos graves) foi relatado no grupo rivaroxaban em 4 dos 335 doentes e no grupo comparador em 7 dos 165 doentes. A normalização da carga trombótica em imagens repetidas ocorreu em 128 dos 335 doentes com tratamento com rivaroxaban e em 43 dos 165 doentes no grupo comparador. Esses resultados foram geralmente semelhantes entre as faixas etárias. Houve 119 (36,2%) crianças com qualquer hemorragia emergente do tratamento no grupo do rivaroxaban e 45 (27,8%) crianças no grupo comparador.

Tabela 11: Resultados de eficácia no final do período principal de tratamento

Evento	Rivaroxaban N=335*	Comparador N=165*
TEV recorrente (resultado primário de eficácia)	4 (1,2%, IC 95% 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%, IC 95% 1,2% - 6,6%)
Composto: TEV recorrente sintomático + deterioração assintomática em imagens repetidas	5 (1,5%, IC 95% 0,6% – 3,4%)	6 (3,6%, IC 95% 1,6% – 7,6%)
Composto: TEV recorrente sintomático + deterioração assintomática + sem alterações na repetição imagem	21 (6,3%, IC 95% 4,0% – 9,2%)	19 (11,5%, IC 95% 7,3% – 17,4%)
Normalização em imagens repetidas	128 (38,2%, IC 95% 33,0% - 43,5%)	43 (26,1%, IC 95% 19,8% - 33,0%)
Composto: TEV recorrente sintomático + hemorragia grave (benefício clínico líquido)	4 (1,2%, IC 95% 0,4% - 3,0%)	7 (4,2%, IC 95% 2,0% - 8,4%)
Embolismo pulmonar fatal ou não fatal	1 (0,3%, IC 95% 0,0% – 1,6%)	1 (0,6%, IC 95% 0,0% – 3,1%)

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

Tabela 12: Resultados de segurança no final do período de tratamento principal

	Rivaroxabano N=329*	Comparador N=162*
Composto: Hemorragia grave + CRNMB (resultado primário de segurança resultado)	10 (3,0%, IC 95% 1,6% - 5,5%)	3 (1,9%, IC 95% 0,5% - 5,3%)
Hemorragia grave	0 (0,0%, IC 95% 0,0% - 1,1%)	2 (1,2%, IC 95% 0,2% - 4,3%)
Quaisquer hemorragias emergentes do tratamento	119 (36,2%)	45 (27,8%)

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

O perfil de eficácia e segurança do rivaroxaban foi bastante semelhante entre a população pediátrica com TEV e a população adulta com TVP/EP; no entanto, a proporção de indivíduos com qualquer tipo de hemorragia foi maior na população pediátrica com TEV em comparação com a população adulta com TVP/EP.

Doentes com síndrome antifosfolípide triplo-positiva de alto risco

Num estudo multicêntrico, aleatório, aberto, patrocinado por investigadores, com avaliação cega dos desfechos, o rivaroxaban foi comparado com a varfarina em doentes com histórico de trombose, diagnosticados com síndrome antifosfolípide e com alto risco de eventos tromboembólicos (positivos para todos os 3 testes antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti-beta 2-glicoproteína I). O estudo foi encerrado prematuramente após o recrutamento de 120 doentes devido a um excesso de eventos entre os doentes no grupo do rivaroxaban. O acompanhamento médio foi de 569 dias. 59 doentes foram randomizados para receber 20 mg de rivaroxaban (15 mg para doentes com clearance de creatinina (CrCl) < 50 mL/min) e 61 para receber varfarina (INR 2,0-3,0). Ocorreram eventos tromboembólicos em 12% dos doentes randomizados para rivaroxaban (4 acidentes vasculares cerebrais isquémicos e 3 enfartes do miocárdio). Não foram relatados eventos nos doentes randomizados para varfarina. Ocorreram hemorragias graves em 4 doentes (7%) do grupo do rivaroxaban e em 2 doentes (3%) do grupo da varfarina.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentar os resultados dos estudos com rivaroxaban em todos os subgrupos da população pediátrica na prevenção de eventos tromboembólicos (ver secção 4.2 para informações sobre o uso pediátrico).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

As informações seguintes baseiam-se nos dados obtidos em adultos.

O rivaroxaban é rapidamente absorvido, com concentrações máximas (C_{max}) a surgirem 2 a 4 horas após a ingestão do comprimido.

A absorção oral do rivaroxaban é quase completa e a biodisponibilidade oral é elevada (80-100%) para as

doses de 2,5 mg e 10 mg, independentemente das condições de jejum/alimentação. A ingestão com alimentos não afeta a AUC ou a C_{max} do rivaroxaban nas doses de 2,5 mg e 10 mg.

Devido a uma redução da extensão da absorção, foi determinada uma biodisponibilidade oral de 66% para o comprimido de 20 mg em jejum. Quando os comprimidos de 20 mg de rivaroxaban são tomados com alimentos, observou-se um aumento de 39% na AUC média em comparação com a

ingestão do comprimido em jejum, indicando uma absorção quase completa e uma biodisponibilidade oral elevada. O rivaroxabano 20 mg deve ser tomado com alimentos (ver secção 4.2).

A farmacocinética do rivaroxaban é aproximadamente linear até cerca de 15 mg uma vez ao dia em jejum. Em condições alimentares, os comprimidos de rivaroxaban de 10 mg, 15 mg e 20 mg demonstraram proporcionalidade da dose. Em doses mais elevadas, o rivaroxaban apresenta absorção limitada pela dissolução, com diminuição da biodisponibilidade e diminuição da taxa de absorção com o aumento da dose.

A variabilidade na farmacocinética do rivaroxaban é moderada, com variabilidade interindividual (CV%) variando de 30% a 40%.

A absorção do rivaroxaban depende do local da sua libertação no trato gastrointestinal. Foi relatada uma diminuição de 29% e 56% na AUC e C_{max} em comparação com o comprimido quando o granulado de rivaroxaban é libertado no intestino delgado proximal. A exposição é ainda mais reduzida quando o rivaroxaban é libertado no intestino delgado distal ou no cólon ascendente. Portanto, a administração de rivaroxaban distal ao estômago deve ser evitada, pois isso pode resultar em redução da absorção e da exposição ao rivaroxaban.

A bioequivalência foi demonstrada para a formulação em película orodispersível em comparação com o comprimido na dose de 10 mg em jejum, bem como para a dose de 20 mg após a refeição.

População pediátrica

As crianças receberam comprimidos ou suspensão oral de rivaroxabano durante ou logo após a alimentação ou ingestão de alimentos e com uma dose típica de líquido para garantir uma dosagem fiável em crianças. Tal como nos adultos, o rivaroxabano é facilmente absorvido após administração oral na forma de comprimidos ou grânulos para suspensão oral em crianças. Não foi observada qualquer diferença na taxa de absorção nem na extensão da absorção entre os comprimidos e os grânulos para suspensão oral. Não estão disponíveis dados farmacocinéticos após administração intravenosa em crianças, pelo que a biodisponibilidade absoluta do rivaroxaban em crianças é desconhecida. Verificou-se uma diminuição da biodisponibilidade relativa para doses crescentes (em mg/kg de peso corporal), sugerindo limitações de absorção para doses mais elevadas, mesmo quando tomadas juntamente com alimentos.

Os filmes orodispersíveis de 20 mg de rivaroxabano devem ser tomados com alimentação ou com alimentos (ver secção 4.2).

Distribuição

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

População pediátrica

Não existem dados disponíveis sobre a ligação do rivaroxaban às proteínas plasmáticas específicas em crianças. Não existem dados farmacocinéticos disponíveis após a administração intravenosa de rivaroxaban a crianças. O V_(ss) estimado através de modelação farmacocinética populacional em crianças (faixa etária de 0 a < 18 anos) após a administração oral de rivaroxaban depende do peso corporal e pode ser descrito com uma função alométrica, com uma média de 113 L para um indivíduo com peso corporal de 82,8 kg.

Os dados *in vitro* não indicam diferenças relevantes na ligação do rivaroxaban às proteínas plasmáticas em crianças de diferentes faixas etárias e em comparação com adultos. Não há dados farmacocinéticos disponíveis após a administração intravenosa de rivaroxaban em crianças. O V_{ss} estimado através da modelagem farmacocinética populacional em crianças (faixa etária de 0 a < 18 anos) após a

administração oral de rivaroxaban depende do peso corporal e pode ser descrito com uma função alométrica, com uma média de 113 L para um indivíduo com peso corporal de 82,8 kg.

Biotransformação e eliminação

Em adultos, aproximadamente 2/3 da dose administrada de rivaroxaban sofre degradação metabólica, sendo metade eliminada pelos rins e a outra metade pelas fezes. 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 mecanismos independentes do CYP. A degradação oxidativa da parte morfolinona e a hidrólise das ligações amida são os principais locais de biotransformação. Com base em investigações in vitro, o rivaroxabano é um substrato das proteínas transportadoras P-gp (P-glicoproteína) e Bcrp (proteína de resistência ao cancro da mama).

O rivaroxaban inalterado é o composto mais importante no plasma humano, sem a presença de metabolitos circulantes importantes ou ativos. Com uma depuração sistêmica de cerca de 10 l/h, o rivaroxaban pode ser classificado como uma substância de baixa depuração. Após a administração intravenosa de uma dose de 1 mg, a meia-vida de eliminação é de cerca de 4,5 horas. Após administração oral, a eliminação torna-se limitada pela taxa de absorção. A eliminação do rivaroxaban do plasma ocorre com meias-vidas terminais de 5 a 9 horas em indivíduos jovens e com meias-vidas terminais de 11 a 13 horas em idosos.

População pediátrica

Não estão disponíveis dados específicos sobre o metabolismo em crianças. Não estão disponíveis dados farmacocinéticos após a administração intravenosa de rivaroxabano em crianças. A CL estimada através de modelação farmacocinética populacional em crianças (faixa etária de 0 a < 18 anos) 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 peso corporal de 82,8 kg. Os valores médios geométricos para as meias-vidas de disposição ($t_{1/2}$) estimados através de modelação farmacocinética populacional () diminuem com a diminuição da idade e variam entre 4,2 h em adolescentes e aproximadamente 3 h em crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 12 anos, até 1,9 e 1,6 h em crianças com idades compreendidas entre os 0,5 e < 2 anos e menos de 0,5 anos, respetivamente.

Populações especiais

Género

Em adultos, não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética e farmacodinâmica entre doentes do sexo masculino e feminino. Uma análise exploratória não revelou diferenças relevantes na exposição ao rivaroxaban entre crianças do sexo masculino e feminino.

População idosa

Os doentes idosos apresentaram concentrações plasmáticas mais elevadas do que os doentes mais jovens, com valores médios da AUC aproximadamente 1,5 vezes superiores, principalmente devido à redução da depuração total (aparente) e renal. Não é necessário ajustar a dose.

Diferentes categorias de peso

Em adultos, extremos no peso corporal (< 50 kg ou > 120 kg) tiveram apenas uma pequena influência nas concentrações plasmáticas de rivaroxabano (menos de 25%). Não é necessário ajustar a dose. Em crianças, o rivaroxaban é dosado com base no peso corporal. Uma análise exploratória não revelou um impacto relevante do baixo peso ou da obesidade na exposição ao rivaroxaban em crianças.

Diferenças interétnicas

Em adultos, não foram observadas diferenças interétnicas clinicamente relevantes entre doentes caucasianos, afro-americanos, hispânicos, japoneses ou chineses em relação à farmacocinética e farmacodinâmica do rivaroxaban.

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

Compromisso hepático

Doentes adultos cirróticos com Compromisso hepático leve (classificados como Child Pugh A) apresentaram apenas pequenas alterações na farmacocinética do rivaroxabano (aumento médio de 1,2 vezes na AUC do rivaroxabano), quase comparáveis ao grupo controle saudável correspondente. Em doentes cirróticos com Compromisso hepático moderado (classificados como Child Pugh B), a AUC média do rivaroxabano aumentou significativamente em 2,3 vezes em comparação com voluntários saudáveis. A AUC não ligada aumentou 2,6 vezes. Estes doentes também apresentaram uma redução da eliminação renal do rivaroxabano, semelhante à observada em doentes com Compromisso renal moderado. Não existem dados em doentes com Compromisso hepático grave.

A inibição da atividade do fator Xa aumentou 2,6 vezes em doentes com Compromisso hepático moderado em comparação com voluntários saudáveis; o prolongamento do TP aumentou de forma semelhante 2,1 vezes. Doentes com Compromisso hepático moderado foram mais sensíveis ao rivaroxabano, resultando numa relação PK/PD 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 cirróticos com Child Pugh B e C (ver secção 4.3).

Não existem dados clínicos disponíveis em crianças com Compromisso hepático.

Compromisso renal

Em adultos, verificou-se um aumento da exposição ao rivaroxabano correlacionado com a diminuição da função renal, avaliada através de medições da depuração da creatinina. Em indivíduos com Compromisso renal ligeira (depuração da creatinina 50 - 80 ml/min), moderada (depuração da creatinina 30 - 49 ml/min) e grave (depuração da creatinina 15 - 29 ml/min), as concentrações plasmáticas de rivaroxabano (AUC) aumentaram 1,4, 1,5 e 1,6 vezes, respetivamente. Os aumentos correspondentes nos efeitos farmacodinâmicos foram mais pronunciados. Em indivíduos com Compromisso renal ligeira, moderada e grave, a inibição global da atividade do fator Xa e e aumentou num fator de 1,5, 1,9 e 2,0, respetivamente, em comparação com voluntários saudáveis; o prolongamento do TP aumentou de forma semelhante num fator de 1,3, 2,2 e 2,4, respetivamente.

Não existem dados em doentes com clearance de creatinina < 15 ml/min.

Devido à elevada ligação às proteínas plasmáticas, não se espera que o rivaroxabano seja dializável.

A utilização não é recomendada em doentes com depuração da creatinina < 15 ml/min. O rivaroxabano deve ser utilizado com precaução em doentes com depuração da creatinina entre 15 e 29 ml/min (ver secção 4.4).

Não existem dados clínicos disponíveis em crianças com 1 ano ou mais com Compromisso renal moderado ou grave (taxa de filtração glomerular < 50 ml/min/1,73 m²).

Dados farmacocinéticos em doentes

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

Em doentes pediátricos com TEV aguda que receberam rivaroxabano ajustada ao peso corporal, levando a uma exposição semelhante à de doentes adultos com TVP que receberam uma dose de 20 mg uma vez ao dia, as concentrações médias geométricas (intervalo de 90%) nos intervalos de tempo de amostragem que representam aproximadamente as concentrações máximas e mínimas durante o intervalo de dose estão resumidas na Tabela 13.

Tabela 13: Estatísticas resumidas (média geométrica (intervalo de 90%)) das concentrações plasmáticas de rivaroxabano em estado estacionário (mcg/L) por regime de dosagem e idade

Intervalos de tempo								
n.d.	N	12 - &lt; 18 anos	N	6 -&lt; 12 anos				
2,5-4h após	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 horas após	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
duas vezes ao dia	N	6 -&lt; 12 anos	N	2 -&lt; 6 anos	N	0,5 -&lt; 2 anos		
2,5-4h após	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16h pós	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 -&lt; 6 anos	N	Nascimento - &lt; 2 anos	N	0,5 -&lt; 2 anos	N	Nascimento - &lt; 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. = uma vez ao dia, b.i.d. = duas vezes ao dia, t.i.d. três vezes ao dia, n.c. = não calculado

Os valores abaixo do limite inferior de quantificação (LLOQ) foram substituídos por 1/2 LLOQ para o cálculo das estatísticas (LLOQ = 0,5 mcg/L).

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A relação farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) entre a concentração plasmática de rivaroxabano e vários parâmetros farmacodinâmicos (inibição do fator Xa, TP, TTPA, Heptest) foi avaliada após a administração de uma ampla gama 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 Emax. Para o TP, o modelo de interceção linear descreveu geralmente melhor os dados. Dependendo dos diferentes reagentes de TP utilizados, a inclinação diferiu consideravelmente. Quando se utilizou o TP Neoplastin, o TP basal foi de cerca de 13 s e, com o TP e , a inclinação foi de cerca de 3 a 4 s/(100 mcg/l). Os resultados das análises PK/PD nas fases II e III foram consistentes com os dados estabelecidos em indivíduos saudáveis.

População pediátrica

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas na indicação de prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistêmica em doentes com fibrilação atrial não valvular para crianças e adolescentes até aos 18 anos.

5.3 Dados pré-clínicos de segurança

Os dados não clínicos não revelam qualquer risco especial para os seres humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única, fototoxicidade, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade juvenil.

Os efeitos observados em estudos de toxicidade por doses repetidas devem-se principalmente à atividade farmacodinâmica exagerada do rivaroxaban. Em ratos, observou-se um aumento dos níveis plasmáticos de IgG e IgA em níveis de exposição clinicamente relevantes.

Em ratos, não foram observados efeitos na fertilidade masculina ou feminina. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva relacionada com o modo de ação farmacológico do rivaroxaban (por exemplo, complicações hemorrágicas). Foram observadas toxicidade embrionária-fetal (perda pós-implantação, ossificação retardada/avançada, múltiplas manchas hepáticas de cor clara) e um aumento da incidência de malformações comuns, bem como alterações placentárias, em concentrações plasmáticas clinicamente relevantes. No estudo pré e pós-natal em ratos, foi observada uma redução da viabilidade da prole em doses que eram tóxicas para as mães.

O rivaroxaban foi testado em ratos juvenis durante um período de tratamento de até 3 meses, com início no quarto dia pós-natal, mostrando um aumento não relacionado com a dose na hemorragia periinsular. Não foram observadas evidências de toxicidade específica em órgãos-alvo.

6. DETALHES FARMACÊUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulose microcristalina
Hipromelose
Povidona K30
Macrogolglicerol hidroxiestearato
Lauril sulfato de sódio
Sucralose
Maltodextrina
Óxido de ferro vermelho
Aroma de hortelã-pimenta
Citrato de trietilo
Glicerol

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

18 meses

6.4 Precauções especiais para armazenamento

O produto deve ser armazenado na embalagem original e este medicamento não requer condições especiais de temperatura de armazenamento.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cada película orodispersível é embalada numa embalagem laminada de 4 camadas (ou seja, papel/PET/Alu/PE-saqueta).

Tamanho da embalagem

10 películas orodispersíveis
30 películas orodispersíveis

Nem todas as embalagens podem ser comercializadas.

6.6 Precauções especiais para eliminação e outras manipulações

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE COMERCIALIZAÇÃO

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
número 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Espanha

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE COMERCIALIZAÇÃO

EU/1/25/1994/005
EU/1/25/1994/006

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 19 de setembro de 2025

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(IS) PELA LIBERAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE COMERCIALIZAÇÃO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(IS) PELA LIBERAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(is) pela liberação do lote

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Áustria

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica restrita (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE COMERCIALIZAÇÃO

• Relatórios periódicos de segurança (PSUR)

Os requisitos para a apresentação de PSUR para este medicamento estão estabelecidos na lista de datas de referência da União (lista EURD) prevista no artigo 107.º-C, n.º 7, da Diretiva 2001/83/CE e em quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu dos medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão de riscos (RMP)

O titular da autorização de introdução no mercado (MAH) deve realizar as atividades e intervenções de farmacovigilância exigidas, detalhadas no RMP acordado apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado e em quaisquer atualizações subsequentes do RMP acordadas.

Deve ser apresentado um RMP atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão de riscos for modificado, especialmente em resultado da receção de novas informações que possam conduzir a uma alteração significativa do perfil benefício/risco ou em resultado da consecução de um marco importante (farmacovigilância ou minimização de riscos).

• Medidas adicionais de minimização de riscos

O titular da autorização de introdução no mercado deve fornecer um pacote educativo antes do lançamento, destinado a todos os médicos que se prevê que venham a prescrever/utilizar Rivaroxaban Koanaa. O pacote educativo tem como objetivo aumentar a sensibilização para o risco potencial de hemorragia durante o tratamento com Rivaroxaban Koanaa e fornecer orientações sobre como gerir esse risco. O pacote educativo para médicos deve conter:

- O resumo das características do produto
- Guia do prescritor

- Cartões de alerta para o doente [Texto incluído no anexo III]

O MAH 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 pacote educativo no seu território. O Guia do Prescritor deve conter as seguintes mensagens de segurança importantes:

- Detalhes sobre as populações potencialmente em maior risco de hemorragia
- Recomendações para a redução da dose em populações de risco
- Orientações relativas à mudança de ou para o tratamento com rivaroxabano
- Necessidade de tomar as doses de 15 mg e 20 mg com alimentos
- Gestão de situações de sobredosagem
- Utilização de testes de coagulação e sua interpretação
- Todos os doentes devem ser aconselhados sobre:
 - Sinais ou sintomas de hemorragia e quando procurar assistência médica.
 - Importância da adesão ao tratamento
 - A necessidade de tomar 15 mg e 20 mg com alimentos
 - A necessidade de levar consigo o Cartão de Alerta do Doente, incluído em cada embalagem, em todos os momentos
 - A necessidade de informar os profissionais de saúde que estão a tomar Rivaroxaban Koanaa se precisarem de se submeter a qualquer cirurgia ou procedimento invasivo.

O MAH deve também fornecer um Cartão de Alerta do Doente em cada embalagem do medicamento, cujo texto está incluído no Anexo III.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INFORMAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERNA**EMBALAGEM EXTERNA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rivaroxaban Koanaa 10 mg Comprimido orodispersível

Rivaroxaban

2. DECLARAÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada película orodispersível contém 10 mg de Rivaroxaban

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contém hidroxiestearato de macrogolglicerol. Consulte o folheto informativo para obter mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Filmes orodispersíveis

10 películas orodispersíveis

30 películas orodispersíveis

5. MÉTODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Leia o folheto informativo antes de usar.

Uso oral

6. AVISO ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER ARMAZENADO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTROS AVISOS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. DATA DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE ARMAZENAMENTO

O produto deve ser armazenado na embalagem original.

10. PRECAUÇÕES ESPECIAIS PARA A ELIMINAÇÃO DE MEDICAMENTOS NÃO UTILIZADOS OU DE RESÍDUOS DERIVADOS DE TAIS MEDICAMENTOS, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE COMERCIALIZAÇÃO**

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
número 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Espanha

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE COMERCIALIZAÇÃO

EU/1/25/1994/001
EU/1/25/1994/002

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DE DOAÇÃO E DO PRODUTO>

LOTE

14. CLASSIFICAÇÃO GERAL PARA FORNECIMENTO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÕES EM BRAILLE**

Rivaroxaban Koanaa 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS LEGÍVEIS POR SERES HUMANOS

PC
SN
NN

INFORMAÇÕES A APARECER NA EMBALAGEM EXTERNA**CAIXA EXTERNA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rivaroxaban Koanaa 15 mg Comprimido orodispersível

Rivaroxaban

2. DECLARAÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada película orodispersível contém 15 mg de Rivaroxaban

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contém hidroxistearato de macroglicérol. Consulte o folheto informativo para obter mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Filmes orodispersíveis

10 películas orodispersíveis

30 películas orodispersíveis

5. MÉTODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Leia o folheto informativo antes de usar.

Uso oral

6. AVISO ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER ARMAZENADO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTROS AVISOS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. DATA DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE ARMAZENAMENTO

O produto deve ser armazenado na embalagem original.

10. PRECAUÇÕES ESPECIAIS PARA A ELIMINAÇÃO DE MEDICAMENTOS NÃO UTILIZADOS OU DE RESÍDUOS DERIVADOS DE TAIS MEDICAMENTOS, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE COMERCIALIZAÇÃO**

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
número 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Espanha

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE COMERCIALIZAÇÃO

EU/1/25/1994/003
EU/1/25/1994/004

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DE DOAÇÃO E DO PRODUTO>

LOTE

14. CLASSIFICAÇÃO GERAL PARA FORNECIMENTO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÕES EM BRAILLE**

Rivaroxaban Koanaa 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS POR SERES HUMANOS

PC
SN
N

INFORMAÇÕES A APARECER NA EMBALAGEM EXTERNA**CAIXA EXTERNA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rivaroxaban Koanaa 20 mg Comprimido orodispersível

Rivaroxaban

2. DECLARAÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada película orodispersível contém 20 mg de Rivaroxaban

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contém hidroxistearato de macroglicérol. Consulte o folheto informativo para obter mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Filmes orodispersíveis

10 películas orodispersíveis

30 películas orodispersíveis

5. MÉTODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Leia o folheto informativo antes de usar.

Uso oral

6. AVISO ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER ARMAZENADO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTROS AVISOS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. DATA DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE ARMAZENAMENTO

O produto deve ser armazenado na embalagem original.

10. PRECAUÇÕES ESPECIAIS PARA A ELIMINAÇÃO DE MEDICAMENTOS NÃO UTILIZADOS OU DE RESÍDUOS DERIVADOS DE TAIS MEDICAMENTOS, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE COMERCIALIZAÇÃO**

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
número 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Espanha

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE COMERCIALIZAÇÃO

EU/1/25/1994/005
EU/1/25/1994/006

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DE DOAÇÃO E DO PRODUTO>

LOTE

14. CLASSIFICAÇÃO GERAL PARA FORNECIMENTO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÕES EM BRAILLE**

Rivaroxaban Koanaa 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS POR SERES HUMANOS

PC
SN
NN

INFORMAÇÕES MÍNIMAS A APARECER NAS EMBALAGENS BLISTER OU NAS TIRAS SACHETS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivaroxaban Koanaa 10 mg Comprimido orodispersível

Rivaroxaban

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE COMERCIALIZAÇÃO

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. DATA DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

LOTE

5. OUTROS

INFORMAÇÕES MÍNIMAS A APARECER NAS EMBALAGENS BLISTER OU NAS TIRAS SACHETS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivaroxaban Koanaa 15 mg Comprimido orodispersível

Rivaroxaban

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE COMERCIALIZAÇÃO

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. DATA DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

LOTE

5. OUTROS

INFORMAÇÕES MÍNIMAS A APARECER NAS EMBALAGENS BLISTER OU NAS TIRAS SACHETS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivaroxaban Koanaa 20 mg Comprimido orodispersível

Rivaroxaban

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE COMERCIALIZAÇÃO

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. DATA DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

LOTE

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

CARTÃO DE ALERTA AO DOENTE

[Rivaroxaban Koanaa 10 mg / 15 mg / 20 mg Comprimido orodispersível]

Cartão de alerta ao doente

Shilpa (logótipo)

Rivaroxaban Koanaa 10 mg (caixa para assinalar a dose prescrita)

Rivaroxaban Koanaa 15 mg (caixa para assinalar a dose prescrita)

Rivaroxaban Koanaa 20 mg (assinale a caixa correspondente à dose prescrita)

♦ Mantenha este cartão sempre consigo

♦ Apresente este cartão a todos os médicos ou dentistas antes do tratamento

Estou a fazer tratamento anticoagulante com Rivaroxaban Koanaa (rivaroxaban)

Nome:

Endereço:

Data de nascimento:

Peso:

Outros medicamentos/condições:

Em caso de emergência, por favor notifique:

Nome do médico:

Telefone do médico:

Carimbo do médico:

Por favor, informe também:

Nome:

Telefone:

Relação:

Informação para profissionais de saúde:

♦ Os valores de INR não devem ser utilizados, uma vez que não são uma medida fiável da atividade anticoagulante do Rivaroxaban Koanaa.

O que devo saber sobre o Rivaroxaban Koanaa?

♦ O Rivaroxaban Koanaa dilui o sangue, o que evita a formação de coágulos sanguíneos perigosos.

♦ O Rivaroxaban Koanaa deve ser tomado exatamente como prescrito pelo seu médico. Para garantir uma proteção ideal contra coágulos sanguíneos, **nunca salte uma dose**.

♦ Não deve parar de tomar Rivaroxaban Koanaa sem primeiro falar com o seu médico, pois o risco de coágulos sanguíneos pode aumentar.

♦ Informe o seu médico sobre quaisquer outros medicamentos que esteja a tomar atualmente, tenha tomado recentemente ou pretenda começar a tomar, antes de iniciar o tratamento com Rivaroxaban Koanaa.

♦ Informe o seu médico que está a tomar Rivaroxaban Koanaa antes de qualquer cirurgia ou procedimento invasivo.

Quando devo procurar aconselhamento do meu profissional de saúde?

Ao tomar um anticoagulante como Rivaroxaban Koanaa, é importante estar ciente dos seus possíveis efeitos secundários. A hemorragia é o efeito secundário mais comum. Não comece a tomar Rivaroxaban Koanaa se sabe que está em risco de hemorragia, sem primeiro discutir isso com o seu médico. Informe imediatamente o seu médico se tiver quaisquer sinais ou sintomas de hemorragia, tais como os seguintes:

- ◆ dor
- ◆ inchaço ou desconforto
- ◆ dor de cabeça, tonturas ou fraqueza
- ◆ hematomas incomuns, sangramento nasal, sangramento nas gengivas, cortes que demoram muito tempo para parar de sangrar
- ◆ fluxo menstrual ou sangramento vaginal mais intenso do que o normal
- ◆ sangue na urina, que pode ser rosa ou castanho, fezes vermelhas ou pretas
- ◆ tossir sangue ou vomitar sangue ou material que se assemelha a borra de café

Como devo tomar Rivaroxaban Koanaa?

- ◆ Para garantir uma proteção ideal, Rivaroxaban Koanaa
 - 10 mg pode ser tomado com ou sem alimentos
 - 15 mg deve ser tomado com alimentos
 - 20 mg deve ser tomado com alimentos

Folheto informativo: Informações para o utilizador

Rivaroxaban Koanaa 10 mg Comprimido orodispersível rivaroxaban

Leia todo este folheto cuidadosamente antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informações importantes para si.

- Guarde este folheto. Poderá precisar de o ler novamente.
- Se tiver mais alguma dúvida, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi prescrito exclusivamente para si. Não o dê a outras pessoas. Pode prejudicá-las, mesmo que os seus sintomas sejam idênticos aos seus.
- Se sentir quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Isto inclui quaisquer efeitos secundários possíveis não mencionados neste folheto. Consulte a secção 4.

O que está neste folheto

1. O que é Rivaroxaban Koanaa e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Rivaroxaban Koanaa
3. Como tomar Rivaroxaban Koanaa
4. Possíveis efeitos secundários
5. Como armazenar Rivaroxaban Koanaa
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Rivaroxaban Koanaa e para que é utilizado

Rivaroxaban Koanaa contém a substância ativa rivaroxaban e é utilizado em adultos para

- prevenir a formação de coágulos sanguíneos nas veias após uma cirurgia de substituição da anca ou do joelho. O seu médico prescreveu-lhe este medicamento porque, após uma cirurgia, o risco de formação de coágulos sanguíneos é maior.
- tratar coágulos sanguíneos nas veias das pernas (trombose venosa profunda) e nos vasos sanguíneos dos pulmões (embolismo pulmonar) e para prevenir a reincidência de coágulos sanguíneos nos vasos sanguíneos das pernas e/ou pulmões.

O Rivaroxaban Koanaa pertence a um grupo de medicamentos chamados agentes antitrombóticos. Atua bloqueando um fator de coagulação do sangue (fator Xa) e, assim, reduzindo a tendência do sangue formar coágulos.

2. O que precisa de saber antes de tomar Rivaroxaban Koanaa

Não tome Rivaroxaban Koanaa

- se é alérgico ao rivaroxabano ou a qualquer outro componente deste medicamento (listado na secção 6)
- se tiver hemorragias excessivas
- se tiver uma doença ou condição num órgão do corpo que aumente o risco de hemorragia grave (por exemplo, úlcera gástrica, lesão ou hemorragia no cérebro, cirurgia recente no cérebro ou nos olhos)
- se estiver a tomar medicamentos para prevenir a coagulação do sangue (por exemplo, varfarina, dabigatrana, apixabana ou heparina), exceto quando mudar o tratamento anticoagulante ou enquanto estiver a receber heparina através de uma linha venosa ou arterial para mantê-la aberta
- se tiver uma doença hepática que conduza a um risco acrescido de hemorragia
- se estiver grávida ou a amamentar

Não tome Rivaroxaban Koanaa e informe o seu médico se alguma destas situações se aplicar a si.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Rivaroxaban Koanaa.

Tenha especial cuidado com Rivaroxaban Koanaa

- se tiver um risco aumentado de hemorragia, como pode ser o caso em situações como:
 - doença renal moderada ou grave, uma vez que a sua função renal pode afetar a quantidade de medicamento que atua no seu organismo
 - se estiver a tomar outros medicamentos para prevenir a coagulação do sangue (por exemplo, varfarina, dabigatrana, apixabana ou heparina), ao mudar o tratamento anticoagulante ou enquanto estiver a receber heparina através de uma linha venosa ou arterial para mantê-la aberta (ver secção «Outros medicamentos e Rivaroxaban Koanaa»)
 - distúrbios hemorrágicos
 - pressão arterial muito elevada, não controlada por tratamento médico
 - doenças do estômago ou intestino que possam resultar em hemorragia, por exemplo, inflamação dos intestinos ou do estômago, ou inflamação do esófago (garganta), por exemplo, devido a doença do refluxo gastroesofágico (doença em que o ácido do estômago sobe para o esófago) ou tumores localizados no estômago, intestinos, trato genital ou trato urinário
 - um problema nos vasos sanguíneos na parte posterior dos olhos (retinopatia)
 - uma doença pulmonar em que os brônquios estão dilatados e cheios de pus (bronquiectasia) ou hemorragia pulmonar anterior
- se tiver uma válvula cardíaca protética
- se sabe que tem uma doença chamada síndrome antifosfolípide (uma doença do sistema imunitário que aumenta o risco de coágulos sanguíneos), informe o seu médico, que decidirá se o tratamento deve ser alterado.
- se o seu médico determinar que a sua pressão arterial está instável ou se estiver previsto outro tratamento ou procedimento cirúrgico para remover o coágulo sanguíneo dos pulmões.

Se alguma das situações acima se aplicar a si, informe o seu médico antes de tomar Rivaroxaban Koanaa. O seu médico decidirá se deve ser tratado com este medicamento e se deve ser mantido sob observação mais estreita.

Se precisar de ser operado

- É muito importante tomar Rivaroxaban Koanaa antes e depois da operação, exatamente nos horários indicados pelo seu médico.
- Se a sua operação envolver um cateter ou uma injeção na coluna vertebral (por exemplo, para anestesia epidural ou espinhal ou redução da dor):
 - é muito importante tomar Rivaroxaban Koanaa exatamente nos horários indicados pelo seu médico
 - informe imediatamente o seu médico se sentir dormência ou fraqueza nas pernas ou problemas intestinais ou na bexiga após o fim da anestesia, pois é necessário tratamento urgente.

Crianças e adolescentes

Rivaroxaban Koanaa 10 mg Comprimidos Orodispersíveis **não é recomendado para pessoas com menos de 18 anos de idade**. Não há informações suficientes sobre a sua utilização em crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e Rivaroxaban Koanaa

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se possa vir a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

- Se estiver a tomar
 - alguns medicamentos para infeções fúngicas (por exemplo, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), a menos que sejam apenas aplicados na pele
 - comprimidos de cetoconazol (utilizados para tratar a síndrome de Cushing - quando o corpo produz um excesso de cortisol)
 - alguns medicamentos para infeções bacterianas (por exemplo, claritromicina, eritromicina)
 - alguns medicamentos antivirais para o VIH/SIDA (por exemplo, ritonavir)
 - outros medicamentos para reduzir a coagulação sanguínea (por exemplo, enoxaparina, clopidogrel ou antagonistas da vitamina K, como varfarina e acenocumarol)
 - medicamentos anti-inflamatórios e analgésicos (por exemplo, naproxeno ou ácido acetilsalicílico)
 - dronedarona, um medicamento para tratar batimentos cardíacos anormais
 - alguns medicamentos para tratar a depressão (inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) ou inibidores da recaptação da serotonina e norepinefrina (IRSN))

Se alguma das situações acima se aplicar a si, informe o seu médico antes de tomar Rivaroxaban Koanaa, pois o efeito do Rivaroxaban Koanaa pode ser aumentado. O seu médico decidirá se deve ser tratado com este medicamento e se deve ser mantido sob observação mais estreita.

Se o seu médico considerar que tem um risco acrescido de desenvolver úlceras no estômago ou no intestino, poderá também utilizar um tratamento preventivo para úlceras.

- Se estiver a tomar
 - alguns medicamentos para o tratamento da epilepsia (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital)
 - erva de São João (*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 Rivaroxaban Koanaa, pois o efeito do Rivaroxaban Koanaa pode ser reduzido. O seu médico decidirá se deve ser tratado com Rivaroxaban Koanaa e se deve ser mantido sob observação mais próxima.

Gravidez e amamentação

Não tome Rivaroxaban Koanaa se estiver grávida ou a amamentar. Se houver a possibilidade de engravidar, utilize um contraceptivo fiável enquanto estiver a tomar Rivaroxaban Koanaa. Se engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento, informe imediatamente o seu médico, que decidirá como deve ser tratada.

Condução e utilização de máquinas

Rivaroxaban Koanaa pode causar tonturas (efeito secundário comum) ou desmaios (efeito secundário pouco comum) (ver secção 4, «Efeitos secundários possíveis»). Não deve conduzir, andar de bicicleta ou utilizar ferramentas ou máquinas se for afetado por estes sintomas.

Rivaroxaban Koanaa contém macroglicol hidroxistearato e sódio

O hidroxistearato de macroglicol pode causar perturbações gástricas e diarreia.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por película, ou seja, é essencialmente «sem sódio».

3. Como tomar Rivaroxaban Koanaa

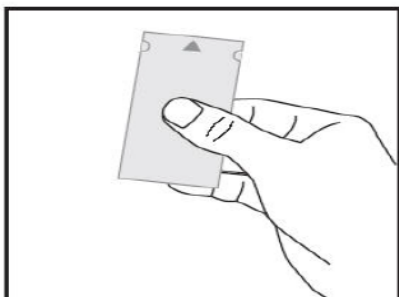
Tome sempre este medicamento exatamente como o seu médico lhe indicou. Consulte o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Os filmes orodispersíveis Rivaroxaban Koanaa 10 mg destinam-se a uso oral e podem ser tomados com ou sem alimentos e também com ou sem água. Deixe o filme desintegrar-se na boca antes de engolir com saliva.

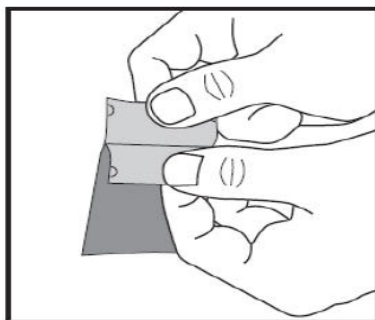
Instruções sobre o manuseamento de Rivaroxaban Koanaa

Importante: Não manuseie o filme orodispersível com as mãos molhadas.

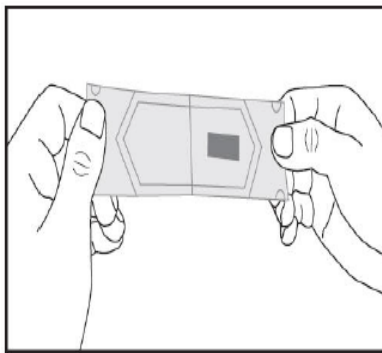
- a) Pegue numa saqueta, localize a marca da seta num dos lados mais curtos e segure a saqueta com este lado virado para cima.



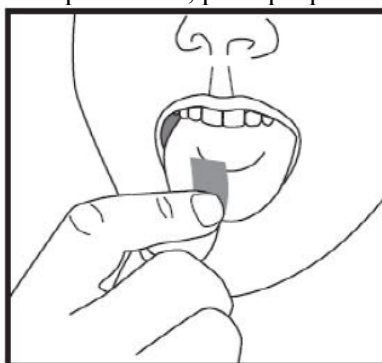
- b) Separe cuidadosamente as duas partes da saqueta pela marca da seta. Agora pode segurar cada parte entre o polegar e o indicador, usando uma mão para cada parte.



- c) Rasgue cuidadosamente ambas as partes da saqueta em direções opostas até que estejam separadas. O filme orodispersível está agora visível e colocado numa das partes separadas da saqueta.



- d) Retire o filme orodispersível com os dedos secos da saqueta e coloque-o na boca diretamente sobre a língua. Ele dispersará rapidamente, para que possa ser facilmente engolido.



A película orodispersível deve ser colocada na boca, sobre a língua. A boca deve estar vazia e os dedos secos antes de colocar a película orodispersível na língua. Deve ser tomado imediatamente após a abertura da saqueta.

Quanto tomar

- Para prevenir coágulos sanguíneos nas veias após uma operação de substituição da anca ou do joelho
A dose recomendada é um Rivaroxaban Koanaa 10 mg película orodispersível uma vez por dia.
- Para tratar coágulos sanguíneos nas veias das pernas e coágulos sanguíneos nos vasos sanguíneos dos pulmões, e para prevenir a recorrência de coágulos sanguíneos

Após pelo menos 6 meses de tratamento de coágulos sanguíneos, a dose recomendada é um comprimido orodispersível de 10 mg uma vez por dia ou um comprimido orodispersível de 20 mg uma vez por dia. O seu médico prescreveu-lhe Rivaroxaban Koanaa 10 mg comprimido orodispersível uma vez por dia.

Rivaroxaban Koanaa 10 mg, película orodispersível, pode ser tomado com ou sem alimentos.

Quando tomar Rivaroxaban Koanaa

Tome o comprimido orodispersível todos os dias até que o seu médico lhe diga para parar. Tente tomar o comprimido orodispersível à mesma hora todos os dias para ajudar a lembrar-se. O seu médico decidirá por quanto tempo deve continuar o tratamento.

Para prevenir coágulos sanguíneos nas veias após uma operação de substituição da anca ou do joelho: Tome o primeiro comprimido orodispersível 6 a 10 horas após a cirurgia. Se tiver sido submetido a uma cirurgia importante à anca, normalmente tomará o filme orodispersível durante 5 semanas.

Se tiver sido submetido a uma cirurgia importante no joelho, normalmente tomará o comprimido orodispersível durante 2 semanas.

Se tomar mais Rivaroxaban Koanaa do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico se tiver tomado Rivaroxaban Koanaa Orodispersível em excesso. Tomar Rivaroxaban Koanaa em excesso aumenta o risco de hemorragia.

Se se esquecer de tomar Rivaroxaban Koanaa

Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. Tome o próximo comprimido orodispersível no dia seguinte e continue a tomar um comprimido orodispersível uma vez por dia, como habitualmente.

Não tome uma dose dupla para compensar um comprimido orodispersível esquecido.

Se parar de tomar Rivaroxaban Koanaa

Não pare de tomar Rivaroxaban Koanaa sem falar primeiro com o seu médico, porque Rivaroxaban Koanaa previne o desenvolvimento de uma condição grave.

Se tiver mais alguma dúvida sobre o uso deste medicamento, consulte o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora nem todas as pessoas os tenham.

Tal como outros medicamentos semelhantes para reduzir a formação de coágulos sanguíneos, Rivaroxaban Koanaa pode causar hemorragias que podem ser potencialmente fatais. Hemorragias excessivas podem levar a uma queda súbita da pressão arterial (choque). Em alguns casos, a hemorragia pode não ser evidente.

Informe imediatamente o seu médico se sentir algum dos seguintes efeitos secundários:

- **Sinais de hemorragia**

- hemorragia no cérebro ou dentro do crânio (os sintomas podem incluir dor de cabeça, fraqueza unilateral, vômitos, convulsões, diminuição do nível de consciência e rigidez do pescoço. Uma emergência médica grave. Procure assistência médica imediatamente!)
- sangramento prolongado ou excessivo
- fraqueza excepcional, cansaço, palidez, tonturas, dor de cabeça, inchaço inexplicável, falta de ar, dor no peito ou angina de peito

O seu médico poderá decidir mantê-lo sob observação mais atenta ou alterar o tratamento.

- **Sinais de reações cutâneas graves**

- erupção cutânea intensa e disseminada, bolhas ou lesões mucosas, por exemplo, na boca ou nos olhos (síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica).
- uma reação medicamentosa que causa erupção cutânea, febre, inflamação de órgãos internos, anomalias sanguíneas e doença sistémica (síndrome DRESS).

A frequência destes efeitos secundários é muito rara (até 1 em cada 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; pode afetar até 1 em cada 10 000 pessoas) e pouco frequente (angioedema e edema alérgico; pode afetar até 1 em cada 100 pessoas).

Lista geral de possíveis efeitos secundários

Comuns (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- redução dos glóbulos vermelhos, o que pode tornar a pele pálida e causar fraqueza ou falta de ar
- sangramento no estômago ou intestino, sangramento urogenital (incluindo sangue na urina e sangramento menstrual intenso), sangramento nasal, sangramento na gengiva
- sangramento nos olhos (incluindo sangramento na parte branca dos olhos)
- sangramento nos tecidos ou numa cavidade do corpo (hematoma, contusões)
- tosse com sangue
- sangramento da pele ou sob a pele
- sangramento após uma operação
- sangramento ou secreção de fluido da ferida cirúrgica
- inchaço nos membros
- dor nos membros
- disfunção renal (pode ser observada em exames realizados pelo seu médico)
- febre
- dor de estômago, indigestão, náuseas ou vômitos, obstipação, diarreia
- pressão arterial baixa (os sintomas podem ser tonturas ou desmaios ao levantar-se)
- diminuição da força e energia geral (fraqueza, cansaço), dor de cabeça, tonturas
- erupção cutânea, comichão na pele
- as análises ao sangue podem revelar um aumento de algumas enzimas hepáticas

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- hemorragia no cérebro ou dentro do crânio (ver acima, sinais de hemorragia)
- hemorragia numa articulação, causando dor e inchaço
- trombocitopenia (baixo número de plaquetas, que são células que ajudam na coagulação do sangue)
- reações alérgicas, incluindo reações alérgicas cutâneas
- funcionamento deficiente do fígado (pode ser observado em exames realizados pelo seu médico)
- os exames de sangue podem mostrar um aumento da bilirrubina, de algumas enzimas pancreáticas ou hepáticas ou do número de plaquetas
- desmaios
- sensação de mal-estar
- batimento cardíaco acelerado
- boca seca
- urticária

Raros (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas)

- hemorragia num músculo
- colestase (diminuição do fluxo biliar), hepatite, incluindo lesão hepatocelular (inflamação do fígado, incluindo lesão hepático)
- amarelecimento da pele e dos olhos (icterícia)
- inchaço localizado
- acumulação de sangue (hematoma) na virilha como complicação do procedimento cardíaco em que um cateter é inserido na artéria da perna (pseudoaneurisma)

Muito raro (pode afetar até 1 em cada 10 000 pessoas)

- acumulação de eosinófilos, um tipo de glóbulos brancos granulocíticos que causam inflamação nos pulmões (pneumonia eosinofílica)

Desconhecido (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

- Compromisso renal após hemorragia grave

- hemorragia nos rins, por vezes com presença de sangue na urina, levando à incapacidade dos rins de funcionar corretamente (nefropatia relacionada com anticoagulantes)
- aumento da pressão nos músculos das pernas ou braços após uma hemorragia, o que leva a dor, inchaço, alteração da sensibilidade, dormência ou paralisia (síndrome do compartimento após uma hemorragia)

Notificação de efeitos secundários

Se sentir quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico ou farmacêutico. Isto inclui quaisquer efeitos secundários possíveis não mencionados neste folheto. Também pode comunicar os efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação indicado no [Apêndice V](#). Ao comunicar os efeitos secundários, pode ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Rivaroxaban Koanaa

Mantenha este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade indicado na embalagem e em cada saqueta após EXP. O prazo de validade refere-se ao último dia desse mês.

O produto deve ser conservado na embalagem original e não requer condições especiais de temperatura de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na água residual 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

O que Rivaroxaban Koanaa contém

- A substância ativa é o Rivaroxaban
- Os outros ingredientes são
- Celulose microcristalina, hipromelose, povidona K30, hidroxistearato de macrogol glicerol, laurilsulfato de sódio, sucralose, maltodextrina, óxido de ferro vermelho, aroma de hortelã-pimenta, citrato de trietilo, glicerol

Como é o Rivaroxaban Koanaa e conteúdo da embalagem

Rivaroxaban Koanaa 10 mg Comprimidos Orodispersíveis são comprimidos finos, de cor vermelha clara, de forma retangular, que se dissolvem na boca.

Cada película orodispersível é embalada numa embalagem laminada de 4 camadas (ou seja, papel/PET/Alu/PE-saqueta)

Tamanho da embalagem

10 películas orodispersíveis

30 películas orodispersíveis

Nem todas as embalagens podem ser comercializadas.

Titular da autorização de introdução no mercado e fabricante

Titular da autorização de introdução no mercado

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
número 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Espanha

Fabricante

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Áustria

Para qualquer informação sobre este medicamento, contacte o representante local do titular da autorização de introdução no mercado:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / EL / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX /
MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK /

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

Este folheto foi revisto pela última vez em {xxxx}.

Informações detalhadas sobre este medicamento estão disponíveis no site da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

Folheto informativo: Informações para o utilizador

Rivaroxaban Koanaa 15 mg Comprimido orodispersível

Rivaroxaban Koanaa 20 mg Comprimido orodispersível

rivaroxaban

Leia todo este folheto cuidadosamente antes de começar a tomar este medicamento, pois ele contém informações importantes para si.

- Guarde este folheto. Poderá precisar de o ler novamente.
- Se tiver mais alguma dúvida, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi prescrito exclusivamente para si. Não o dê a outras pessoas. Pode ser prejudicial para elas, mesmo que os seus sintomas sejam idênticos aos seus.
- Se sentir quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Isto inclui quaisquer efeitos secundários possíveis não mencionados neste folheto. Consulte a secção 4.

O que está neste folheto

1. O que é Rivaroxaban Koanaa e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Rivaroxaban Koanaa
3. Como tomar Rivaroxaban Koanaa
4. Possíveis efeitos secundários
5. Como armazenar Rivaroxaban Koanaa
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Rivaroxaban Koanaa e para que é utilizado

Rivaroxaban Koanaa contém a substância ativa rivaroxabano.

Rivaroxaban Koanaa é utilizado em adultos para:

- prevenir coágulos sanguíneos no cérebro (acidente vascular cerebral) e noutros vasos sanguíneos do corpo, se tiver uma forma de ritmo cardíaco irregular chamada fibrilação atrial não valvular.
- tratar coágulos sanguíneos nas veias das pernas (trombose venosa profunda) e nos vasos sanguíneos dos pulmões (embolismo pulmonar) e para prevenir a recorrência de coágulos sanguíneos nos vasos sanguíneos das pernas e/ou pulmões.

O Rivaroxaban Koanaa é utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos e com peso corporal igual ou superior a 30 kg para:

- tratar coágulos sanguíneos e prevenir a reincidência de coágulos sanguíneos nas veias ou nos vasos sanguíneos dos pulmões, após um tratamento inicial de pelo menos 5 dias com medicamentos injetáveis utilizados para tratar coágulos sanguíneos.

Rivaroxaban Koanaa pertence a um grupo de medicamentos chamados agentes antitrombóticos. Atua bloqueando um fator de coagulação do sangue (fator Xa) e, assim, reduzindo a tendência do sangue formar coágulos.

2. O que precisa de saber antes de tomar Rivaroxaban Koanaa

Não tome Rivaroxaban Koanaa

- se é alérgico ao rivaroxaban ou a qualquer outro ingrediente deste medicamento (listado na secção 6)
- se tiver hemorragias excessivas
- se tiver uma doença ou condição num órgão do corpo que aumente o risco de hemorragia grave (por exemplo, úlcera gástrica, lesão ou hemorragia no cérebro, cirurgia recente no cérebro ou nos olhos)

- se estiver a tomar medicamentos para prevenir a coagulação do sangue (por exemplo, varfarina, dabigatрана, apixabana ou heparina), exceto quando mudar o tratamento anticoagulante ou enquanto estiver a receber heparina através de uma linha venosa ou arterial para mantê-la aberta
- se tiver uma doença hepática que conduza a um risco acrescido de hemorragia
- se estiver grávida ou a amamentar

Não tome Rivaroxaban Koanaa e informe o seu médico se alguma destas situações se aplicar a si.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Rivaroxaban Koanaa.

Tenha especial cuidado com Rivaroxaban Koanaa

- se tiver um risco aumentado de hemorragia, como pode ser o caso em situações como:
 - doença renal grave 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 atua no seu organismo
 - se estiver a tomar outros medicamentos para prevenir a coagulação do sangue (por exemplo, varfarina, dabigatрана, apixabana ou heparina), ao mudar o tratamento anticoagulante ou enquanto estiver a receber heparina através de uma linha venosa ou arterial para mantê-la aberta (ver secção «Outros medicamentos e Rivaroxaban Koanaa»)
 - distúrbios hemorrágicos
 - pressão arterial muito elevada, não controlada por tratamento médico
 - doenças do estômago ou intestino que podem resultar em hemorragia, por exemplo, inflamação dos intestinos ou do estômago, ou inflamação do esófago (garganta), por exemplo, devido a doença do refluxo gastroesofágico (doença em que o ácido do estômago sobe para o esófago) ou tumores localizados no estômago, intestinos, trato genital ou trato urinário
 - um problema nos vasos sanguíneos na parte posterior dos olhos (retinopatia)
 - uma doença pulmonar em que os brônquios estão dilatados e cheios de pus (bronquiectasia) ou hemorragia pulmonar anterior
- se tiver uma válvula cardíaca protética
- se sabe que tem uma doença chamada síndrome antifosfolípide (uma doença do sistema imunitário que aumenta o risco de coágulos sanguíneos), informe o seu médico, que decidirá se o tratamento deve ser alterado.
- se o seu médico determinar que a sua pressão arterial está instável ou se estiver previsto outro tratamento ou procedimento cirúrgico para remover o coágulo sanguíneo dos pulmões

Se alguma das situações acima se aplicar a si, informe o seu médico antes de tomar Rivaroxaban Koanaa. O seu médico decidirá se deve ser tratado com este medicamento e se deve ser mantido sob observação mais atenta.

Se precisar de ser operado

- é muito importante tomar Rivaroxaban Koanaa antes e depois da operação, exatamente nos horários indicados pelo seu médico.
- Se a sua operação envolver um cateter ou uma injeção na coluna vertebral (por exemplo, para anestesia epidural ou espinhal ou redução da dor):
 - é muito importante tomar Rivaroxaban Koanaa antes e depois da injeção ou remoção do cateter, exatamente nos horários indicados pelo seu médico
 - informe imediatamente o seu médico se sentir dormência ou fraqueza nas pernas ou problemas intestinais ou na bexiga após o fim da anestesia, pois é necessário tratamento urgente.

Crianças e adolescentes

Rivaroxaban Koanaa Orodispersible film **não é recomendado para crianças com peso corporal inferior a 30 kg.**

Não há informações suficientes sobre o uso de Rivaroxaban Koanaa em crianças e adolescentes nas indicações para adultos.

Outros medicamentos e Rivaroxaban Koanaa

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se possa vir a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

- Se estiver a tomar
 - alguns medicamentos para infeções fúngicas (por exemplo, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), a menos que sejam apenas aplicados na pele
 - comprimidos de cetoconazol (usados para tratar a síndrome de Cushing - quando o corpo produz um excesso de cortisol)
 - alguns medicamentos para infeções bacterianas (por exemplo, claritromicina, eritromicina)
 - alguns medicamentos antivirais para o VIH/SIDA (por exemplo, ritonavir)
 - outros medicamentos para reduzir a coagulação sanguínea (por exemplo, enoxaparina, clopidogrel ou antagonistas da vitamina K, como varfarina e acenocumarol)
 - medicamentos anti-inflamatórios e analgésicos (por exemplo, naproxeno ou ácido acetilsalicílico)
 - dronedarona, um medicamento para tratar batimentos cardíacos anormais
 - alguns medicamentos para tratar a depressão (inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) ou inibidores da recaptação da serotonina e norepinefrina (IRSN))

Se alguma das situações acima se aplicar a si, informe o seu médico antes de tomar Rivaroxaban Koanaa, pois o efeito do Rivaroxaban Koanaa pode ser aumentado. O seu médico decidirá se deve ser tratado com este medicamento e se deve ser mantido sob observação mais estreita.

Se o seu médico considerar que tem um risco acrescido de desenvolver úlceras no estômago ou no intestino, poderá também utilizar um tratamento preventivo para úlceras.

- Se estiver a tomar
 - alguns medicamentos para o tratamento da epilepsia (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital)
 - erva de São João (*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 Rivaroxaban Koanaa, pois o efeito do Rivaroxaban Koanaa pode ser reduzido. O seu médico decidirá se deve ser tratado com Rivaroxaban Koanaa e se deve ser mantido sob observação mais próxima.

Gravidez e amamentação

Não tome Rivaroxaban Koanaa se estiver grávida ou a amamentar. Se houver a possibilidade de engravidar, utilize um contraceptivo fiável enquanto estiver a tomar Rivaroxaban Koanaa. Se engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento, informe imediatamente o seu médico, que decidirá como deve ser tratada.

Condução e utilização de máquinas

Rivaroxaban Koanaa pode causar tonturas (efeito secundário comum) ou desmaios (efeito secundário pouco comum) (ver secção 4, «Efeitos secundários possíveis»). Não deve conduzir, andar de bicicleta ou utilizar ferramentas ou máquinas se for afetado por estes sintomas.

Rivaroxaban Koanaa contém macroglicerol hidroxiestearato e sódio

O hidroxiestearato de macroglicerol pode causar perturbações gástricas e diarreia. Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por película orodispersível, ou seja, é essencialmente «sem sódio».

3. Como tomar Rivaroxaban Koanaa

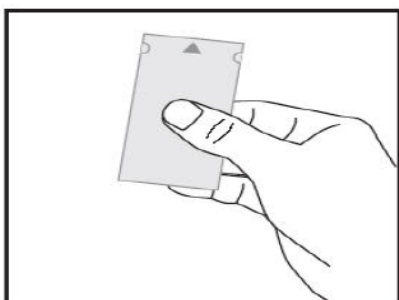
Tome sempre este medicamento exatamente como o seu médico lhe indicou. Verifique com o seu médico ou farmacêutico se não tiver a certeza.

Os filmes orodispersíveis Rivaroxaban Koanaa 15 mg e 20 mg destinam-se a uso oral e devem ser tomados com alimentos e também com ou sem água. Deixe o filme desintegrar-se na boca antes de o engolir com saliva.

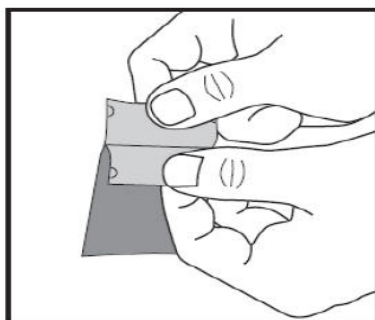
Instruções sobre o manuseamento de Rivaroxaban Koanaa

Importante: Não manuseie o filme orodispersível com as mãos molhadas.

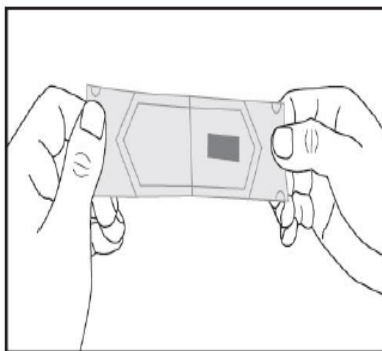
- a) Pegue numa saqueta, localize a marca da seta num dos lados mais curtos e segure a saqueta com este lado virado para cima.



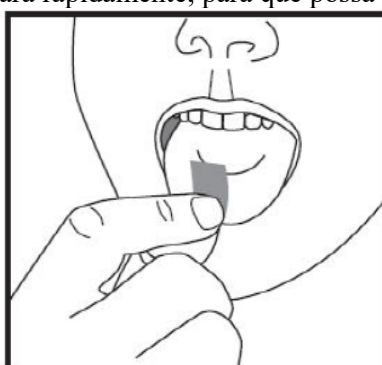
- b) Separe cuidadosamente as duas partes da saqueta pela marca da seta. Agora pode segurar cada parte entre o polegar e o indicador, utilizando uma mão para cada parte.



- c) Rasgue cuidadosamente ambas as partes da saqueta em direções opostas até que estejam separadas. O filme orodispersível está agora visível e colocado numa das partes separadas da saqueta.



- d) Retire o filme orodispersível com os dedos secos da saqueta e coloque-o na boca diretamente sobre a língua. Ele dispersará rapidamente, para que possa ser facilmente engolido.



O filme orodispersível deve ser colocado na boca, sobre a língua. A boca deve estar vazia e os dedos secos antes de colocar o filme orodispersível sobre a língua. Deve ser tomado imediatamente após a abertura da saqueta.

Quantidade a tomar

Adultos

- Para prevenir coágulos sanguíneos no cérebro (acidente vascular cerebral) e outros vasos sanguíneos do corpo
A dose recomendada é um filme orodispersível de Rivaroxaban Koanaa 20 mg uma vez por dia.
Se tiver problemas renais, a dose pode ser reduzida para um filme orodispersível Rivaroxaban Koanaa 15 mg uma vez por dia.
- Se precisar de um procedimento para tratar vasos sanguíneos bloqueados no coração (denominado intervenção coronária percutânea - ICP com inserção de um stent), existem evidências limitadas para reduzir a dose para um comprimido orodispersível de Rivaroxaban Koanaa 15 mg uma vez por dia (ou para um comprimido orodispersível de Rivaroxaban Koanaa 10 mg uma vez por dia, caso os seus rins não estejam a funcionar corretamente), além de um medicamento antiplaquetário, como o clopidogrel.
- Para tratar coágulos sanguíneos nas veias das pernas e coágulos sanguíneos nos vasos sanguíneos dos pulmões, e para prevenir a recorrência de coágulos sanguíneos
A dose recomendada é um comprimido orodispersível Rivaroxaban Koanaa 15 mg duas vezes ao dia durante as primeiras 3 semanas. Para o tratamento após 3 semanas, a dose

recomendada é um comprimido orodispersível Rivaroxaban Koanaa 20 mg uma vez ao dia. Após pelo menos 6 meses de tratamento de coágulos sanguíneos, o seu médico pode decidir continuar o tratamento com um comprimido orodispersível de 10 mg uma vez ao dia ou um comprimido orodispersível de 20 mg uma vez ao dia. Se tiver problemas renais e tomar um comprimido orodispersível de Rivaroxaban Koanaa 20 mg uma vez por dia, o seu médico poderá decidir reduzir a dose para o tratamento após 3 semanas para um comprimido orodispersível de Rivaroxaban Koanaa 15 mg uma vez por dia, se o risco de hemorragia for maior do que o risco de ter outro coágulo sanguíneo.

Crianças e adolescentes

A dose de Rivaroxaban Koanaa depende do peso corporal e será calculada pelo médico.

- A dose recomendada para crianças e adolescentes com **peso corporal entre 30 kg e menos de 50 kg** é um **Rivaroxaban Koanaa 15 mg, película orodispersível**, uma vez por dia.
- A dose recomendada para crianças e adolescentes com **peso corporal igual ou superior a 50 kg** é de um **Rivaroxaban Koanaa 20 mg comprimido orodispersível** uma vez ao dia.

Tome cada dose de Rivaroxaban Koanaa com uma bebida (por exemplo, água ou sumo) durante uma refeição. Tome os comprimidos orodispersíveis todos os dias aproximadamente à mesma hora.

Considere definir um alarme para se lembrar.

Para pais ou cuidadores: observem a criança para garantir que a dose completa é tomada.

Como a dose de Rivaroxaban Koanaa é baseada no peso corporal, é importante manter as consultas médicas programadas, pois a dose pode precisar de ser ajustada à medida que o peso muda.

Nunca ajuste a dose de Rivaroxaban Koanaa por conta própria. O médico ajustará a dose, se necessário.

Não divida o filme orodispersível na tentativa de administrar uma fração da dose do filme orodispersível. Se for necessária uma dose mais baixa, utilize a apresentação alternativa de rivaroxaban (grânulos para suspensão oral).

Se cuspir a dose ou vomitar

- menos de 30 minutos após ter tomado Rivaroxaban Koanaa, tome uma nova dose.
- mais de 30 minutos após ter tomado Rivaroxaban Koanaa, não tome uma nova dose. Neste caso, tome a próxima dose de Rivaroxaban Koanaa à hora habitual.

Contacte o médico se vomitar repetidamente a dose após tomar Rivaroxaban Koanaa.

Quando tomar Rivaroxaban Koanaa

Tome o(s) filme(s) orodispersível(is) todos os dias até que o seu médico lhe diga para parar.

Tente tomar o(s) filme(s) orodispersível(is) à mesma hora todos os dias para ajudar a lembrar-se.

O seu médico decidirá por quanto tempo deve continuar o tratamento.

Para prevenir coágulos sanguíneos no cérebro (acidente vascular cerebral) e noutros vasos sanguíneos do corpo:

Se o seu batimento cardíaco precisar de ser restaurado ao normal por um procedimento chamado cardioversão, tome Rivaroxaban Koanaa nos horários indicados pelo seu médico.

Se se esquecer de tomar Rivaroxaban Koanaa

Adultos, crianças e adolescentes:

Se estiver a tomar um comprimido orodispersível de 20 mg ou um comprimido orodispersível de 15 mg uma vez por dia e se tiver esquecido uma dose, tome-a assim que se lembrar. Não tome mais do que um comprimido orodispersível num único dia para compensar uma dose esquecida. Tome o

próximo comprimido orodispersível no dia seguinte e continue a tomar um comprimido orodispersível uma vez por dia.

Adultos:

Se estiver a tomar um comprimido orodispersível de 15 mg duas vezes ao dia e se tiver esquecido uma dose, tome-a assim que se lembrar. Não tome mais do que dois comprimidos orodispersíveis de 15 mg num único dia. Se se esquecer de tomar uma dose, pode tomar dois comprimidos orodispersíveis de 15 mg ao mesmo tempo para obter um total de dois comprimidos orodispersíveis (30 mg) num dia. No dia seguinte, deve continuar a tomar um comprimido orodispersível de 15 mg duas vezes por dia.

Se tomar mais Rivaroxaban Koanaa do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico se tiver tomado demasiado Rivaroxaban Koanaa Orodispersível. Tomar demasiado Rivaroxaban Koanaa aumenta o risco de hemorragia.

Se parar de tomar Rivaroxaban Koanaa

Não pare de tomar Rivaroxaban Koanaa sem falar primeiro com o seu médico, porque Rivaroxaban Koanaa trata e previne condições graves.

Se tiver mais alguma dúvida sobre a utilização deste medicamento, consulte o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora nem todas as pessoas os tenham.

Tal como outros medicamentos semelhantes para reduzir a formação de coágulos sanguíneos, Rivaroxaban Koanaa pode causar hemorragias que podem ser potencialmente fatais. Hemorragias excessivas podem levar a uma queda súbita da pressão arterial (choque). Em alguns casos, a hemorragia pode não ser evidente.

Informe imediatamente o seu médico se você ou a criança apresentarem algum dos seguintes efeitos secundários:

- **Sinais de hemorragia**

- hemorragia no cérebro ou dentro do crânio (os sintomas podem incluir dor de cabeça, fraqueza unilateral, vômitos, convulsões, diminuição do nível de consciência e rigidez do pescoço. Uma emergência médica grave. Procure assistência médica imediatamente!)
- sangramento prolongado ou excessivo
- fraqueza excepcional, cansaço, palidez, tonturas, dor de cabeça, inchaço inexplicável, falta de ar, dor no peito ou angina de peito

O seu médico poderá decidir mantê-lo sob observação mais atenta ou alterar o tratamento.

- **Sinais de reações cutâneas graves**

- erupção cutânea intensa e disseminada, bolhas ou lesões mucosas, por exemplo, na boca ou nos olhos (síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica).
- uma reação medicamentosa que causa erupção cutânea, febre, inflamação de órgãos internos, anomalias sanguíneas e doença sistémica (síndrome DRESS).

A frequência destes efeitos secundários é muito rara (até 1 em cada 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; pode afetar até 1 em cada 10 000 pessoas) e pouco frequente (angioedema e edema alérgico; pode afetar até 1 em cada 100 pessoas).

Lista geral de possíveis efeitos secundários observados em adultos, crianças e adolescentes

Comuns (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- redução dos glóbulos vermelhos, o que pode tornar a pele pálida e causar fraqueza ou falta de ar
- sangramento no estômago ou intestino, sangramento urogenital (incluindo sangue na urina e sangramento menstrual intenso), sangramento nasal, sangramento na gengiva
- sangramento nos olhos (incluindo sangramento na parte branca dos olhos)
- sangramento nos tecidos ou numa cavidade do corpo (hematoma, contusões)
- tosse com sangue
- sangramento da pele ou sob a pele
- sangramento após uma operação
- sangramento ou secreção de fluido da ferida cirúrgica
- inchaço nos membros
- dor nos membros
- disfunção renal (pode ser observada em exames realizados pelo seu médico)
- febre
- dor de estômago, indigestão, náuseas ou vômitos, obstipação, diarreia
- pressão arterial baixa (os sintomas podem ser tonturas ou desmaios ao levantar-se)
- diminuição da força e energia geral (fraqueza, cansaço), dor de cabeça, tonturas
- erupção cutânea, comichão na pele
- as análises ao sangue podem revelar um aumento de algumas enzimas hepáticas

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- hemorragia no cérebro ou dentro do crânio (ver acima, sinais de hemorragia)
- hemorragia numa articulação, causando dor e inchaço
- trombocitopenia (baixo número de plaquetas, que são células que ajudam na coagulação do sangue)
- reações alérgicas, incluindo reações alérgicas cutâneas
- funcionamento deficiente do fígado (pode ser observado em exames realizados pelo seu médico)
- os exames de sangue podem mostrar um aumento da bilirrubina, de algumas enzimas pancreáticas ou hepáticas ou do número de plaquetas
- desmaios
- sensação de mal-estar
- batimento cardíaco acelerado
- boca seca
- urticária

Raros (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas)

- hemorragia num músculo
- colestase (diminuição do fluxo biliar), hepatite, incluindo lesão hepatocelular (inflamação do fígado, incluindo lesão hepático)
- amarelecimento da pele e dos olhos (icterícia)
- inchaço localizado
- acumulação de sangue (hematoma) na virilha como complicação do procedimento cardíaco em que um cateter é inserido na artéria da perna (pseudoaneurisma)

Muito raro (pode afetar até 1 em cada 10 000 pessoas)

- acumulação de eosinófilos, um tipo de glóbulos brancos granulocíticos que causam inflamação nos pulmões (pneumonia eosinofílica)

Desconhecido (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

- Compromisso renal após hemorragia grave
- hemorragia nos rins, por vezes com presença de sangue na urina, levando à incapacidade dos rins de funcionar corretamente (nefropatia relacionada com anticoagulantes)
- aumento da pressão nos músculos das pernas ou braços após uma hemorragia, o que leva a dor, inchaço, alteração da sensibilidade, dormência ou paralisia (síndrome do compartimento após uma hemorragia)

Efeitos secundários em crianças e adolescentes

Em geral, os efeitos secundários observados em crianças e adolescentes tratados com Rivaroxaban Koanaa foram semelhantes aos observados em adultos e foram principalmente de gravidade ligeira a moderada.

Efeitos secundários observados com maior frequência em crianças e adolescentes:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- dor de cabeça
- febre
- sangramento nasal
- vômitos

Comum (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- aumento dos batimentos cardíacos
- os exames de sangue podem mostrar um aumento da bilirrubina (pigmento biliar)
- trombocitopenia (baixo número de plaquetas, que são células que ajudam na coagulação do sangue)
- sangramento menstrual intenso

Incomum (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- os exames de sangue podem revelar um aumento numa subcategoria da bilirrubina (bilirrubina direta, pigmento biliar)

Comunicação de efeitos secundários

Se sentir quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico ou farmacêutico. Isto inclui quaisquer efeitos secundários possíveis não listados neste folheto. Também pode comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de comunicação listado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, pode ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Rivaroxaban Koanaa

Mantenha este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade indicado na embalagem e em cada saqueta EXP. O prazo de validade refere-se ao último dia desse mês.

O produto deve ser conservado na embalagem original e este medicamento não requer condições especiais de temperatura de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na água residual 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

O que Rivaroxaban Koanaa contém

- A substância ativa é o Rivaroxaban
- Os outros ingredientes são
- Celulose microcristalina, hipromelose, povidona K30, hidroxistearato de macroglicol, laurilsulfato de sódio, sucralose, maltodextrina, óxido de ferro vermelho, aroma de hortelã-pimenta, citrato de trietilo, glicerol.

Como é o Rivaroxaban Koanaa e conteúdo da embalagem

Rivaroxaban Koanaa 15 mg e 20 mg Orodispersible film são um e película fina de cor vermelha clara, de forma retangular, que se dissolve na boca.

Cada película orodispersível é embalada numa embalagem laminada de 4 camadas (ou seja, papel/PET/Alu/PE-saqueta).

Tamanho da embalagem

10 películas orodispersíveis

30 películas orodispersíveis

Nem todas as embalagens podem ser comercializadas.

Titular da autorização de introdução no mercado e fabricante

Titular da autorização de introdução no mercado

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
número 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Espanha

Fabricante

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Áustria

Para qualquer informação sobre este medicamento, contacte o representante local do titular da autorização de introdução no mercado:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / EL / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX /
MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK /

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

Este folheto foi revisto pela última vez em {xxxx}.

Informações detalhadas sobre este medicamento estão disponíveis no site da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>