

1. NOME DO MEDICAMENTO

Closderive 10 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de rivaroxabano.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 90.82 mg de lactose (na forma de mono-hidrato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Comprimido revestido por película rosa, redondo, biconvexo, com “10” gravado numa das faces, com 9,1 mm de diâmetro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Passagem de Antagonistas da Vitamina K (AVK) para Closderive

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

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

Passagem de Closderive para os Antagonistas da Vitamina K (AVK)

Existe um potencial de anticoagulação inadequado durante a transição de rivaroxabano para os AVK. Deve ser assegurada uma anticoagulação contínua adequada durante a transição para um anticoagulante alternativo. Deve salientar-se que Closderive pode contribuir para um INR elevado.

Em doentes que passam de Closderive para um AVK, o AVK deve ser administrado simultaneamente até o INR ser $\geq 2,0$. Durante os dois primeiros dias do período de passagem, deve utilizar-se a dose inicial padrão do AVK, seguida de uma dose do AVK, com base nas determinações do INR. Enquanto os doentes estiverem a tomar simultaneamente Closderive e o AVK, o INR não deve ser determinado antes das 24 horas após a dose precedente de Closderive e antes da dose seguinte. Assim que Closderive for interrompido, a determinação do INR pode ser efetuada com fiabilidade pelo menos 24 horas após a

última dose (ver secções 4.5 e 5.2).

Passagem de anticoagulantes parentéricos para Closderive

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

Passagem de Closderive para anticoagulantes parentéricos

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

Populações especiais

Compromisso renal

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

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

Compromisso hepático

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

População idosa

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2)

Peso corporal

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2)

Sexo

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2)

População pediátrica

A segurança e eficácia de Closderive 10 mg comprimidos em crianças com 0 a 18 anos de idade não foram estabelecidas na indicação prevenção de TEV. Não existem dados disponíveis. Assim, Closderive 10 mg comprimidos não são recomendados para utilização em crianças com idade inferior a 18 anos.

Modo de administração

Closderive é para uso oral.

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

Trituração dos comprimidos

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

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

4.3 Contraindicações

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

Hemorragia ativa clinicamente significativa.

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

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

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

Gravidez e amamentação (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

Risco hemorrágico

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

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

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

periódicas da hemoglobina.

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

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

Compromisso renal

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

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

Interação com outros medicamentos

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

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

Outros fatores de risco hemorrágico

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

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

Doentes com cancro

Doentes com doença maligna podem, simultaneamente, apresentar maior risco de hemorragia e trombose. O benefício individual do tratamento antitrombótico deve ser ponderado em relação ao risco de hemorragia em doentes com cancro ativo dependendo da localização do tumor, terapêutica antineoplásica e estadió da doença. Os tumores localizados no trato gastrointestinal ou geniturinário têm sido associados a um risco aumentado de hemorragia durante a terapêutica com rivaroxabano.

A utilização de rivaroxabano está contraindicada em doentes com neoplasias malignas com elevado risco de hemorragia (ver secção 4.3).

Doentes com válvulas protésicas

O rivaroxabano não deve ser utilizado como tromboprofilaxia em doentes submetidos recentemente a uma substituição percutânea da válvula aórtica (TAVR). A segurança e a eficácia de rivaroxabano não foram

estudadas em doentes com válvulas cardíacas protésicas; consequentemente, não existem dados que confirmem que rivaroxabano assegura a anticoagulação adequada nesta população de doentes. O tratamento com Closderive não é recomendado nestes doentes.

Doentes com síndrome antifosfolípida

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

Cirurgia por fratura da anca

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

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

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

Punção ou anestesia espinal/epidural

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

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

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

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

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

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

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

População idosa

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

Reações dermatológicas

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

Informação sobre excipientes

Closderive contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento. Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Inibidores do CYP3A4 e da gp-P

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

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

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

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

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

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

Anticoagulantes

Após a administração combinada de enoxaparina (dose única de 40 mg) com rivaroxabano (dose única de

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

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

AINEs/ inibidores da agregação plaquetária

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

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

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

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

ISRS/IRSN

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

Varfarina

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

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

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

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

Indutores do CYP3A4

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

Outros tratamentos concomitantes

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

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

Parâmetros laboratoriais

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

Globalmente, foram expostos ao rivaroxabano 69.608 doentes adultos em dezanove estudos de fase III e 412 doentes pediátricos em dois estudos de fase II e num estudo de fase III.

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

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

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

*Doentes expostos a pelo menos uma dose de rivaroxabano

** Do estudo VOYAGER PAD

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

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

Indicação	Qualquer hemorragia	Anemia
Prevenção do TEV em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho	6,8% dos doentes	5,9% dos doentes
Prevenção do TEV em doentes com patologias médicas	12,6% dos doentes	2,1% dos doentes
Tratamento da TVP, EP e prevenção de recorrências	23% dos doentes	1,6% dos doentes
Tratamento do TEV e prevenção da recorrência de TEV em recém-nascidos de termo e em crianças com menos de 18 anos de idade após o início do tratamento anticoagulante padrão	39,5% dos doentes	4,6% dos doentes
Prevenção de AVC e embolismo sistêmico em doentes com fibrilhação auricular não valvular	28 por 100 doentes-ano	2,5 por 100 doentes-ano

Prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes após um SCA	22 por 100 doentes-ano	1,4 por 100 doentes-ano
Prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes com DAC/DAP	6,7 por 100 doentes-ano	0,15 por 100 doentes-ano**
	8,38 por 100 doentes-ano [#]	0,74 por 100 doentes-ano*** [#]

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

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

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

[#] Do estudo VOYAGER PAD

Lista tabelada de reações adversas

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

As frequências são definidas como:

muito frequentes ($\geq 1/10$)

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

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

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

muito raros ($< 1/10.000$)

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

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

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

Epistaxe, hemoptise				
Doenças gastrointestinais				
Hemorragia gengival, hemorragia do trato gastrointestinal (incl. hemorragia retal), dores gastrointestinais e dores abdominais, dispepsia, náuseas, obstipação ^A , diarreia, vômitos ^A	Xerostomia			
Afeções hepatobiliares				
Aumento das transaminases	Compromisso hepático, aumento da bilirrubina, aumento da fosfatase alcalina sérica ^A , aumento da GGT ^A	Icterícia, bilirrubina conjugada aumentada (com ou sem aumento concomitante da ALT), colestase, hepatite (incl. Lesão hepatocelular)		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
Prurido (incl. casos pouco frequentes de prurido generalizado), exantema cutâneo, equimose, hemorragia cutânea e subcutânea	Urticária		Síndrome de Stevens-Johnson/ Necrólise Epidérmica Tóxica, Síndrome de DRESS	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				
Dor nas extremidades ^A	Hemartrose	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundária a hemorragia
Doenças renais e urinárias				
Hemorragia do trato urogenital (incl. hematúria e menorragia ^B), comprometimento renal (incl. aumento da creatinina no sangue, aumento da ureia no sangue)				Insuficiência renal/insuficiência renal aguda secundária a uma hemorragia suficiente para causar hipoperfusão
Perturbações gerais e alterações no local de administração				
Febre ^A , edema periférico, diminuição da força e energia de um modo geral (incl. fadiga e astenia)	Sensação de mal-estar	Edema localizado ^A		
Exames complementares de diagnóstico				
	Aumento da HDL ^A , aumento da lipase ^A , aumento da amilase ^A			

Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações				
Hemorragia pós-procedimento (incl. anemia pós-operatória e hemorragia da ferida), contusão, secreção da ferida ^A		Pseudoaneurisma vascular ^C		

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

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

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

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

Descrição das reações adversas seleccionadas

Devido ao modo de ação farmacológico, a utilização de rivaroxabano pode estar associada a um risco acrescido de hemorragia, oculta ou evidente, de qualquer tecido ou órgão, que pode resultar em anemia pós-hemorrágica. Os sinais, sintomas e gravidade (incluindo um desfecho fatal) irão variar de acordo com a localização e o grau ou a extensão da hemorragia e/ou anemia (ver secção 4.9 Controlo da hemorragia).

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

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

Está disponível um agente de reversão específico (andexanet alfa) que antagoniza o efeito farmacodinâmico do rivaroxabano (ver o Resumo das Características do Medicamento andexanet alfa). Em caso de sobredosagem com rivaroxabano poderá ser considerada a utilização de carvão ativado para reduzir a absorção.

Controlo da hemorragia

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

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

Efeitos farmacodinâmicos

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

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

alterações na formação da trombina endógena que o CCP de 4 fatores (ver secção 4.9). O tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) e o HepTest são igualmente prolongados, de forma dose-dependente; contudo, não são recomendados para avaliar o efeito farmacodinâmico do rivaroxabano. Não há necessidade de monitorização dos parâmetros da coagulação durante o tratamento com rivaroxabano na prática clínica. Contudo, se clinicamente indicado, podem determinar-se os níveis de rivaroxabano através de testes quantitativos calibrados de antifator Xa (ver secção 5.2).

Eficácia e segurança clínicas

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

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

O rivaroxabano 10 mg uma vez por dia (1 x ao dia), iniciado não antes de 6 horas após a intervenção foi comparado com a enoxaparina 40 mg, uma vez ao dia, iniciada 12 horas antes da intervenção.

Em todos os três estudos de fase III (ver quadro 4) rivaroxabano reduziu significativamente a taxa global de TEV (qualquer TVP, EP venograficamente detetada ou sintomática não-fatal e morte) e TEV grave (TVP proximal, EP não-fatal e TEV relacionado com a morte), os principais *endpoints* pré-definidos de eficácia primária e secundária. Além disso, nos três estudos, a taxa de TEV sintomática (TVP sintomática, EP não fatais, TEV relacionado com a morte) foi menor nos doentes tratados com rivaroxabano, em comparação com os doentes tratados com enoxaparina.

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

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

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
População do estudo	4.541 doentes submetidos a cirurgia de substituição total da anca			2.509 doentes submetidos a cirurgia de substituição total da anca			2.531 doentes submetidos a cirurgia de substituição total do joelho		
Posologia e duração do tratamento após cirurgia	Rivaroxabano 10 mg uma vez ao dia 35 ± 4 dias	Enoxaparina 40 mg uma vez ao dia 35 ± 4 dias	p	Rivaroxabano 10 mg uma vez ao dia 35 ± 4 dias	Enoxaparina 40 mg uma vez ao dia 12 ± 2 dias	p	Rivaroxabano 10 mg uma vez ao dia 12 ± 2 dias	Enoxaparina 40 mg uma vez ao dia 12 ± 2 dias	p
TEV total	18 (1.1%)	58 (3.7%)	< 0.001	17 (2.0%)	81 (9.3%)	< 0.001	79 (9.6%)	166 (18.9%)	< 0.001
TEV grave	4 (0.2%)	33 (2.0%)	< 0.001	6 (0.6%)	49 (5.1%)	< 0.001	9 (1.0%)	24 (2.6%)	0.01
TEV sintomática	6 (0.4%)	11 (0.7%)		3 (0.4%)	15 (1.7%)		8 (1.0%)	24 (2.7%)	
Hemorragias graves	6 (0.3%)	2 (0.1%)		1 (0.1%)	1 (0.1%)		7 (0.6%)	6 (0.5%)	

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

Para além do programa RECORD de fase III, um estudo coorte (XAMOS), pós-autorização, não-intervencional, sem ocultação foi realizado em 17.413 doentes submetidos a grande cirurgia ortopédica da anca ou joelho, para comparar rivaroxabano com outra trombo profilaxia farmacológica (cuidados padrão) em condições de vida real. O TEV sintomático ocorreu em 57 (0,6%) doentes do grupo de rivaroxabano (n=8.778) e 88 (1,0%) doentes do grupo de cuidados padrão (n=8.635; 0,63 HR; IC 95%: 0,43-0,91),

população de segurança). Ocorreram hemorragias graves em 35 (0,4%) e 29 (0,3%) doentes do grupo de rivaroxabano e de cuidados padrão (1,10 HR; IC 95%: 0,67-1,80). Assim, os resultados foram consistentes com os resultados dos estudos aleatorizados de referência.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

TTR médio (Tempo no Intervalo do INR Alvo de 2,0 a 3,0) em tercís de igual tamanho e a incidência de TEV recorrente ($P=0,932$ para interação). No maior tercíl de acordo com o centro, a RR com rivaroxabano versus varfarina foi de 0,69 (IC 95%: 0,35 - 1,35).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

a) Rivaroxabano 20 mg uma vez por dia

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

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

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

População do estudo	3.396 doentes continuaram a fazer prevenção do tromboembolismo venoso recorrente		
Doses do tratamento	Rivaroxabano 20 mg uma vez por dia N=1.107	Rivaroxabano 10 mg uma vez por dia N=1.127	AAS 100 mg uma vez por dia N=1.131
Duração mediana do tratamento [intervalo interquartil]	349 [189-362] dias	353 [190-362] dias	350 [186-362] dias
TEV sintomático recorrente	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)

EP sintomático recorrente	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP sintomática recorrente	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP fatal/morte na qual não se pode excluir EP	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
TEV sintomático recorrente, EM, AVC ou embolismo sistêmico não do SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Acontecimentos hemorrágicos principais	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Hemorragia não principal clinicamente relevante	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
TEV sintomático recorrente ou hemorragia principal (benefício clínico efetivo)	23 (2,1%) ⁺	17 (1,5%) ⁺⁺	53 (4,7%)

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

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

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

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

Adicionalmente ao programa de fase III EINSTEIN, foi realizado um estudo de coorte prospetivo, não intervencional, aberto (XALIA) com adjudicação central do resultado, incluindo TEV recorrente, acontecimentos hemorrágicos principais e morte. Foram incluídos 5,142 doentes com TVP aguda para investigar a segurança a longo prazo do rivaroxabano comparado com a terapêutica anticoagulante padrão na prática clínica. As taxas de acontecimentos hemorrágicos principais, TEV recorrente e mortalidade de todas as causas para o rivaroxabano foram de 0,7%, 1,4% e 0,5%, respetivamente. Houve diferenças nas características basais dos doentes incluindo idade, cancro e compromisso renal. Uma análise pré-especificada e estratificada por *propensity score* foi utilizada para ajustar as diferenças basais quantificadas mas o confundimento residual pode, apesar disso, influenciar os resultados. As RR ajustadas comparando rivaroxabano e a terapêutica padrão para acontecimentos hemorrágicos principais, TEV recorrente e mortalidade de todas as causas foram de 0,77 (IC 95% 0,40 - 1,50), 0,91 (IC 95% 0,54 - 1,54) e 0,51 (IC 95% 0,24 - 1,07), respetivamente.

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

Doentes de alto risco com síndrome antifosfolipídica triplo positivos

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

e 3 enfartes do miocárdio) em 12% dos doentes aleatorizados para o tratamento com rivaroxabano. Não foram notificados acontecimentos nos doentes aleatorizados para o tratamento com varfarina. Ocorreram hemorragias graves em 4 doentes (7%) do grupo do rivaroxabano e em 2 doentes (3%) do grupo da varfarina.

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

A absorção oral de rivaroxabano é quase completa e a biodisponibilidade oral é elevada (80 - 100%) com o comprimido de 2,5 mg e 10 mg, independentemente das condições de jejum/pós-prandial. A ingestão com alimentos não afeta a AUC ou a C_{max} da dose de 2,5 mg e 10 mg de rivaroxabano. Os comprimidos de 2,5 mg e 10 mg de rivaroxabano podem ser tomados com ou sem alimentos. A farmacocinética do rivaroxabano é aproximadamente linear até cerca de 15 mg uma vez ao dia. Em doses superiores, o rivaroxabano revela uma absorção limitada pela dissolução com uma diminuição da biodisponibilidade e uma diminuição da taxa de absorção com o aumento da dose. Esta é mais acentuada em jejum do que no estado alimentado. A variabilidade na farmacocinética do rivaroxabano é moderada com variabilidade interindividual (CV%) variando entre os 30% e os 40%, com exceção do dia da cirurgia e do dia seguinte quando a variabilidade na exposição é elevada (70%).

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

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

Distribuição

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

Biotransformação e eliminação

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

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

O rivaroxabano inalterado é o composto mais importante no plasma humano, sem que estejam presentes outros metabolitos circulantes ativos ou de relevo. Com uma taxa de depuração sistémica de aproximadamente 10 l/h, o rivaroxabano pode ser classificado como uma substância com baixa taxa de depuração. Após a administração intravenosa de uma dose de 1 mg a semivida de eliminação é de cerca de

4,5 horas. Após a administração oral, a eliminação torna-se limitada pela taxa de absorção. A eliminação de rivaroxabano do plasma ocorre com semividas terminais de 5 a 9 horas em indivíduos jovens e com semividas terminais de 11 a 13 horas nos idosos.

Populações especiais

Sexo

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

População idosa

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

Diferentes categorias de peso

Os extremos de peso corporal (< 50 kg ou > 120 kg) tiveram apenas uma pequena influência sobre as concentrações plasmáticas do rivaroxabano (menos de 25%). Não são necessários ajustes posológicos.

Diferenças interétnicas

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

Compromisso hepático

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

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

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

Compromisso renal

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

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

A utilização não é recomendada em doentes com uma taxa de depuração de creatinina < 15 ml/min.

Closderive deve ser usado com precaução em doentes com uma taxa de depuração de creatinina entre 15 – 29 ml/min (ver secção 4.4).

Dados farmacocinéticos em doentes

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

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

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

População pediátrica

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Hipromelose
Celulose microcristalina
Laurilsulfato de sódio
Lactose monohidratada
Croscarmellose sódica
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Hipromelose (E 464)
Dióxido de titânio (E 171)
Macrogol (E 1521)
Óxido de ferro vermelho (E 172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de condições especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/alumínio. Os blisters são posteriormente acondicionados em caixas de cartão de 14, 28, 98 ou 100 comprimidos revestidos por película.

Nem todos os tamanhos de embalagem podem ser comercializados.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

Trituração dos comprimidos

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Swyssi AG
14 Lyoner Strasse,
60528 Frankfurt am Main,
Germany
Tel. +49 69 66554 162
Email: info@swyssi.com

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

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

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

02/2024