

MANUAL TELE SRA

INFORMAÇÕES PRÁTICAS PARA USO DO MÉTODO E DA PLATAFORMA

DESENVOLVIMENTO:

Dr. Weimar Kunz Sebba Barroso
MD, PhD. CRM GO 6495.

Professor Adjunto de Cardiologia e da Pós-Graduação em Ciências da Saúde - UFG.
Coordenador da Liga de Hipertensão Arterial – UFG.
Fellow Hypertension Unit – Barcelona University.



PROBLEMA:

- 50% dos episódios de fibrilação atrial paroxística são assintomáticos. Nos pacientes com hipertensão arterial e insuficiência cardíaca esse cenário se agrava.

- 10%-40% dos pacientes com FA permanente ou persistente¹ e 50% dos episódios de FA paroxística são assintomáticos².

Em geral, pacientes assintomáticos têm alterações estruturais no coração menos graves, mas, por outro lado, têm mais AVC.

DESAFIO:

Identificar precocemente, especialmente em pacientes de maior risco (HA e IC), aqueles com potencial risco para FA (principalmente paroxística) e, dessa forma, estabelecer estratégias visando minimizar o risco de AVC.

CONHEÇA O MÉTODO SRA, SUA UTILIDADE E APLICABILIDADE CLÍNICA

HIPERTENSÃO ARTERIAL, FIBRILAÇÃO ATRIAL E ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL.

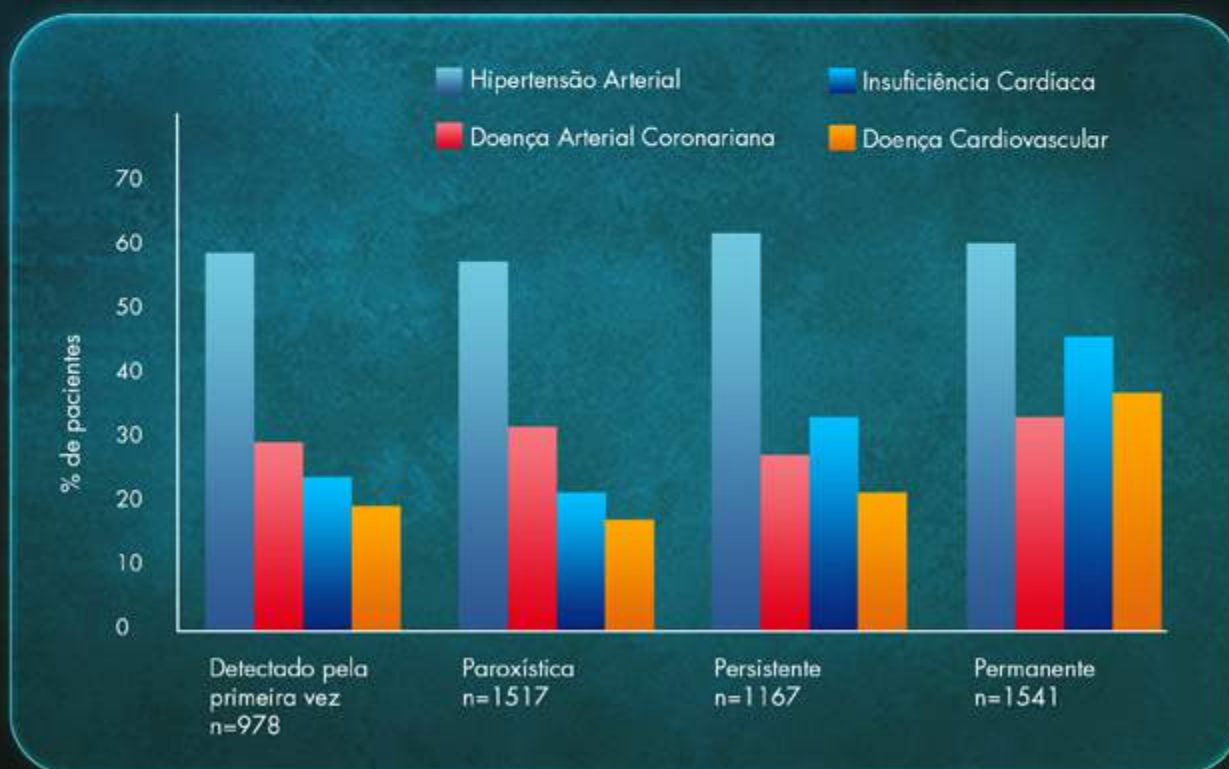
Pacientes portadores de fibrilação atrial e hipertensão arterial têm um aumento no risco absoluto de 1,5% até 3% ao ano na incidência de AVC³.

Além disso, estão presentes em 65% dos casos de FA⁴, sendo considerada um dos principais fatores de risco tanto para o desenvolvimento de FA quanto para de AVC.

RISCO RELATIVO
(95% Intervalo de Confiança [CI])



Neurology, 2007; 69:546-54



Eur Heart J 2005; 26: 2422-34

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, FIBRILAÇÃO ATRIAL E ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

Pacientes com insuficiência cardíaca têm um aumento no risco relativo para desenvolver FA de 43% e, quando presentes em concomitância, IC e FA aumentam de forma significativa o risco de AVC⁵.

Doenças cardiovasculares e outras condições independentemente associadas à fibrilação atrial:

CARACTERÍSTICAS/ COMORBIDADES	ASSOCIAÇÃO COM FA
Predisposição genética (baseada em múltiplas variantes genéticas comuns associadas à FA)	HR Range 0,4-3,2
Idosos	HR
50-59 anos	1.00 (Referência)
60-69 anos/ 70-79 anos	4.98 (95% CI 3.49 - 7.10)
80-89 anos	7.35 (95% CI 5.28 - 10.2)
	9.33 (95% CI 6.68 - 13.0)
Hipertensão tratada vs. nenhum	HR 1.32 (95% CI 1.08 - 1.60)
Insuficiência Cardíaca vs. nenhum	HR 1.43 (95% CI 0.85 - 2.40)
Doença Cardiovascular vs. nenhum	RR 2.42 (95% CI 1.62 - 3.60)
Infarto do Miocárdio vs. nenhum	HR 1.46 (95% CI 1.07 - 1.98)
Disfunção na tireoide	Referência: Euthyroid
-Hipotireoidismo	-HR 1.23 (95% CI 0.77 - 1.92)
-Hipertireoidismo subclínico	-HR 1.31 (95% CI 1.19 - 1.44)
-Hipertireoidismo evidente	-HR 1.42 (95% CI 1.22 - 1.63)
Obesidade (índice de massa corporal)	HR
-Nenhum (<25kg/m ²)	-1.00 (Referência)
-Acima do peso (25-30kg/m ²)	-1.13 (95% CI 0.87 - 1.46)
-Obeso (>31kg/m ²)	-1.37 (95% CI 1.05 - 1.78)
Diabetes mellitus vs. nenhum	HR 1.25 (95% CI 0.98 - 1.60)
TR = taxa de risco; PR = proporção de risco	TR = taxa de risco; PR = proporção de risco

European Heart Journal - doi: 10. 1093/eurheart/ehw210

FICA CLARA A NECESSIDADE, EM PACIENTES COM HA E IC, DE ESTARMOS ATENTOS AO DIAGNÓSTICO DE FA, ESPECIALMENTE DA PAROXÍSTICA, POR SER MAIS DIFÍCIL SUA IDENTIFICAÇÃO PELOS MÉTODOS TRADICIONAIS.

O CONCEITO DE AHRE (ATRIAL HIGH RATE EPISODES)

A identificação de indivíduos que apresentem AHRE (episódios de taquicardias atriais com frequência cardíaca >220 bpm por 5 minutos ou mais) especialmente portadores de HA e IC, está relacionada a um aumento de até 6x no risco de desenvolvimento de FA e de 3x de AVC⁶ e pode ser uma ferramenta útil no rastreamento daqueles pacientes com maior risco, especialmente os de FA paroxística.

É importante a utilização de exames como o eletrocardiograma e HOLTER na tentativa de identificar episódios de FA, mas é igualmente importante lançarmos mão de outros métodos capazes de identificar com maior acurácia a arritmia, pois o HOLTER sabidamente identifica menos de 50% dos episódios de FA paroxísticos⁵.

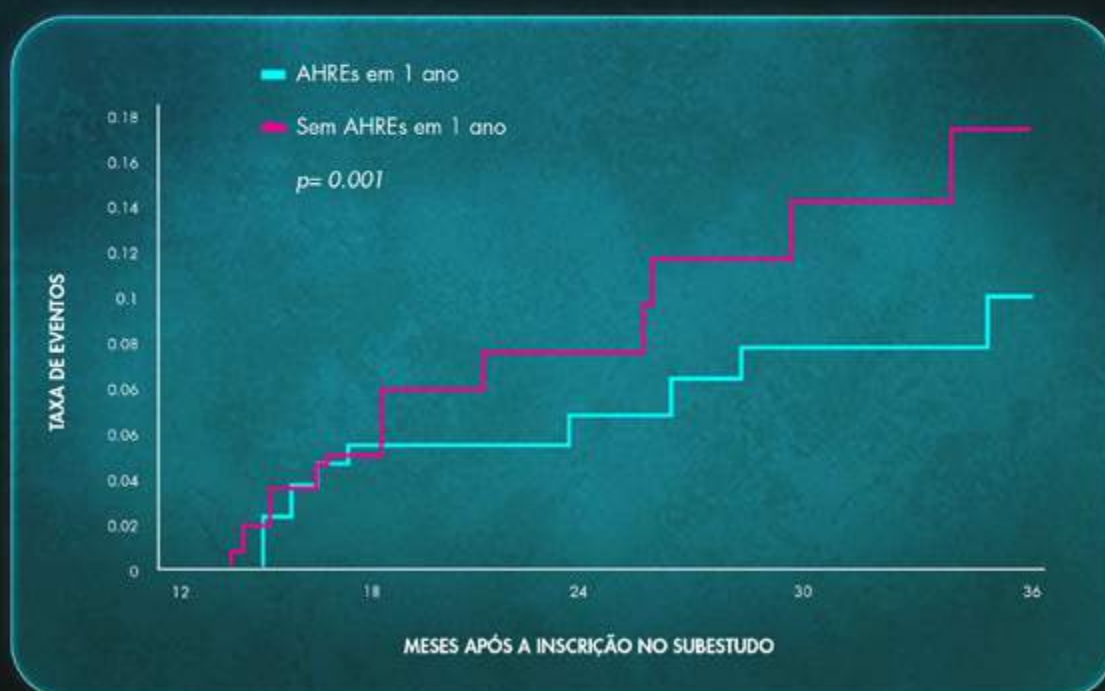


Figura 2: O estudo MOST: gráfico de morte de Kaplan-Meier ou acidente vascular cerebral não fatal após 1 ano do estudo auxiliar de diagnóstico atrial em pacientes com episódios atriais de alta frequência versus aqueles sem episódios atriais de alta frequência. Fonte: "Glotzer et al"

STROKE RISK ANALYSIS - ANÁLISE DE RISCO DE AVC

Trata-se de um algoritmo matemático que utiliza várias informações obtidas através do traçado eletrocardiográfico e que consegue, com elevada sensibilidade e especificidade, definir o risco de desenvolvimento de episódios de fibrilação atrial (principalmente nos pacientes portadores de maior risco como os idosos, hipertensos e com insuficiência cardíaca), mesmo naqueles que não apresentem pelo eletrocardiograma e HOLTER registros de FA⁷.



60
ANÁLISE DO RISCO DE AVC - SRA
**MINUTOS
POR UMA
VIDA**

A EMS reafirma o compromisso de cuidar da vida das pessoas. Acreditamos que podemos ser, junto com você, um agente transformador de uma realidade em que o tempo é fator tão importante! O SRA é a nossa grande solução nesse cenário em que as previsões, em sua maioria, são negativas.

São 60 minutos que podem mudar uma vida!

PLATAFORMA TELE SRA

DISCUTINDO STROKE RISK ANALYSIS (SRA)

RACIONAL:

As fases iniciais da FA são frequentemente precedidas de batimentos atriais prematuros, taquicardia atrial e outras atividades ectópicas. A origem desse fenômeno é multifatorial, mas, na maioria das vezes, resulta em mudanças na resposta ventricular por alterações na condução pelo nó atrioventricular⁸.

METODOLOGIA:

O algoritmo do SRA utiliza análise não linear que permite identificar, em um registro eletrocardiográfico de 60 minutos, três possibilidades:

NÍVEL 0: ritmo sinusal/baixo risco para o desenvolvimento de FA.

NÍVEL 1: ritmo sinusal com alterações nos parâmetros analisados pelo modelo não linear/elevado risco para episódios paroxísticos de FA.

NÍVEL 2: presença de episódios de fibrilação atrial no registro do eletrocardiograma (ECG).



Limpeza de Artefatos

Classificação automatizada do ritmo



PARÂMETROS CALCULADOS

- Análise de componentes principais dos dados do intervalo R-R
- Desvios padrão calculados dos dados do intervalo R-R
- Pilotos de flutuação do intervalo R-R
- Razões de intervalos R-R sucessivos e curtos
- Relação máxima entre o intervalo R-R mais longo e mais curto durante ó intervalos sucessivos
- Número de complexos atriais prematuros sem reinicialização do nó sinusal
- Análise de regularidade: cálculo da entropia aproximada

PARÂMETROS DOS CONJUNTOS DE DADOS DE ECG DE PATOLOGIAS CONHECIDAS (FA, FAP, NORMAIS)

ESTABELECENDO MATRIZ DE DECISÃO

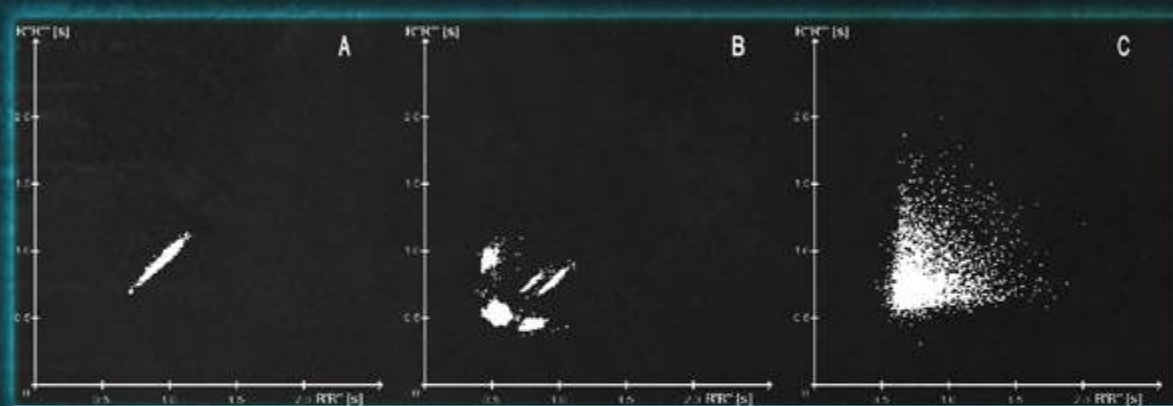
- Semelhanças de padrões?
- Ponderação experimental dos parâmetros para máxima precisão da discriminação

MATRIZ DE DECISÃO
Análise de parâmetros matemáticos não lineares/lineares

CLASSIFICAÇÃO

Nível 0 Ritmo Sinusal	Nível 1 Risco de fibrilação atrial paroxística	Nível 2 Presença de fibrilação atrial
---------------------------------	--	---

A partir do modelo matemático aplicado a todas as informações listadas e submetidas à matriz de decisão por inteligência artificial são obtidos três possíveis padrões em Poincaré Plots, que estabelecem os níveis de risco com especificidade de 96,7%, valor preditivo positivo de 89,7% e negativo de 85,5%.



A: nível de risco 0, B: nível de risco 1, C: nível de risco 2^o.

Um resultado de risco em nível 1 deve ser interpretado como elevada possibilidade de eventos paroxísticos de fibrilação atrial, o que leva à necessidade de maior atenção em relação às estratégias de acompanhamento e tratamento desse paciente.

CONSTRUÇÃO DE BANCO DE DADOS

PLATAFORMA TELE SRA

A plataforma TELE SRA foi desenvolvida com o objetivo de permitir a inserção dos dados do paciente de forma simplificada, ágil e a distância (telemonitoramento), assim como os dados de fatores de risco cardiovascular e o registro do ECG, com o objetivo de proporcionar não somente a análise dos níveis de risco para FA paroxística como também a incorporação de outros parâmetros clinicamente relevantes.

Além disso, todos esses dados serão estruturados em uma base que permitirá a produção de um conhecimento científico nacional sobre diversos aspectos relacionados às doenças hipertensão arterial e insuficiência cardíaca, risco de desenvolvimento de fibrilação atrial, assim como de isquemia cerebral, bem como as estratégias adotadas e mais eficazes para minimizar esse risco. Todos os médicos envolvidos no projeto, se quiserem, poderão participar dessa força-tarefa como coinvestigadores, assim como participar das publicações científicas que dela decorrerão.

PARA MAIS INFORMAÇÕES, ACESSE:

medicoexponencialems.com.br/tele-sra

CONCÁRDIO (hemifumarato de bisoprolol) **USO ADULTO. USO ORAL. APRESENTAÇÕES:** Comprimido revestido de 1,25mg, 2,5mg, 5mg e 10 mg - embalagens contendo 30, ou 100 [Embalagem Hospitalar] comprimidos revestidos. **INDICAÇÕES:** **CONCÁRDIO 1,25 mg, CONCÁRDIO 2,5 mg:** Tratamento de insuficiência cardíaca crônica estável com função ventricular sistólica esquerda reduzida, em adição a inibidores da ECA, diuréticos e, opcionalmente, glicosídeos cardíacos. **CONCÁRDIO 5 mg, CONCÁRDIO 10 mg:** Tratamento da hipertensão. Tratamento da doença cardíaca coronariana (angina pectoris). Tratamento de insuficiência cardíaca crônica estável com função ventricular sistólica esquerda reduzida, em adição a inibidores da ECA, diuréticos e, opcionalmente, glicosídeos cardíacos. **CONTRAINDICAÇÕES:** pacientes com insuficiência cardíaca aguda; choque cardiogênico; bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau (sem marcapasso); síndrome do nó sinusal; bloqueio sinoatrial; bradicardia sintomática; hipotensão sintomática; asma brônquica grave; formas graves de doença arterial obstrutiva periférica ou síndrome de Raynaud; feocromocitoma não tratado; acidose metabólica; hipersensibilidade ao bisoprolol ou a qualquer dos excipientes. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Associações não recomendadas: Antiarrítmicos classe I [ex. quinidina, disopirâmida, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona]; Antagonistas de cálcio do tipo verapamil. Agentes anti-hipertensivos com ação central [ex. clonidina, metildopa, moxonodina, rilmenidina. Associações a serem empregadas com cautela: Agentes antiarrítmicos classe III [ex. Amiodarona]. Betabloqueadores tópicos [ex. colírios para tratamento de glaucoma]. Insulina e anti-diabéticos orais. Anestésicos. Glicosídeos digitálicos. Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Agentes betassimpaticomiméticos [ex.: isoprenalina, dobutamina]. Agentes simpaticomiméticos que ativam adrenorreceptores alfa e beta [ex.: norepinefrina, epinefrina]. Agentes anti-hipertensivos e outros fármacos com potencial para redução da pressão arterial [ex. antidepressivos tricíclicos, barbitúricos, nifedipina]. Associações a serem consideradas: Mefloquina. Inibidores de monoamina oxidase (exceto inibidores MAO-B). **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** O tratamento da insuficiência cardíaca crônica estável com bisoprolol deve ser iniciado com uma etapa especial de titulação. O início do tratamento da insuficiência cardíaca crônica estável com bisoprolol necessita de acompanhamento regular. Especialmente em pacientes com doença coronariana isquêmica, o término do tratamento com bisoprolol não pode ser realizado abruptamente, a menos que claramente indicado, uma vez que pode ocasionar um agravamento transitório da condição cardíaca. O bisoprolol deve ser utilizado com especial cautela em casos de: diabetes mellitus com grandes flutuações nos níveis da glicemia, uma vez que sintomas de hipoglicemia (como taquicardia, palpitações ou sudorese) podem ser mascarados; jejum rigoroso; terapia de dessensibilização em andamento (conforme ocorre com outros betabloqueadores, o bisoprolol pode aumentar tanto a sensibilidade em relação aos alérgenos quanto a gravidade de reações anafiláticas. O tratamento com epinefrina pode nem sempre proporcionar o efeito terapêutico esperado); bloqueio AV de primeiro grau; angina de Prinzmetal; doença arterial obstrutiva periférica. Pacientes com psoríase ou com histórico de psoríase somente devem receber betabloqueadores após cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios. Sintomas de tireotoxicose podem ser mascarados sob tratamento com bisoprolol. Em pacientes com feocromocitoma, o bisoprolol não deve ser administrado até que tenha ocorrido o bloqueio dos alfa-receptores. Em pacientes submetidos à anestesia geral, o betabloqueio reduz a incidência de arritmias e isquemia do miocárdio durante indução e intubação e o período pós-operatório. Normalmente recomenda-se que se mantenha o betabloqueio no período pós-operatório. Caso seja considerado necessário interromper o tratamento com o betabloqueador antes da cirurgia, isso deve ser feito gradualmente e completado cerca de 48 horas antes da anestesia. Embora betabloqueadores cardioseletivos (beta1) possam apresentar menos efeitos sobre a função pulmonar do que os betabloqueadores não-seletivos, como acontece com todos os betabloqueadores, estes devem ser evitados em pacientes com doenças obstrutivas das vias aéreas, a menos que existam razões clínicas relevantes para seu uso. Nessas situações, CONCÁRDIO pode ser usado com cautela. Na asma brônquica ou em outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas, que podem causar sintomas, indica-se terapia broncodilatadora concomitante. Pode ocorrer aumento ocasional na resistência das vias aéreas em pacientes asmáticos, requerendo uma dose maior de estimulantes beta2. **Gravidez:** Categoria de risco C. Não se recomenda a administração de CONCÁRDIO durante a lactação. A capacidade para dirigir ou para operar maquinário pode ser prejudicada. Isso deve ser levado em consideração, particularmente no início do tratamento e no caso de troca da medicação, assim como na administração concomitante com o álcool. Este medicamento pode causar doping. **REAÇÕES ADVERSAS:** bradicardia (em pacientes com insuficiência cardíaca crônica), comuns: piora de insuficiência cardíaca pré-existente (em pacientes com insuficiência cardíaca crônica), tontura*, cefaleia, queixas gastrointestinais como náusea, vômito, diarreia, constipação, sensação de frio ou dormência nas extremidades, hipotensão (especialmente em pacientes com insuficiência cardíaca), astenia, (em pacientes com insuficiência cardíaca crônica), fadiga. **POSOLOGIA:** Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, com algum líquido, pela manhã, antes, durante ou após o café da manhã. Este medicamento não deve ser partido ou mastigado. Tratamento de hipertensão ou angina pectoris. Adultos: Para ambas as indicações a dosagem é 5 mg uma vez ao dia. Caso seja necessário, a dose pode ser aumentada para 10 mg uma vez ao dia. A dose máxima recomendada é 20 mg uma vez ao dia. Em todos os casos a dosagem deve ser ajustada individualmente, em particular de acordo com a frequência cardíaca e o sucesso terapêutico. Tratamento de insuficiência cardíaca crônica estável: os pacientes devem estar estáveis (sem insuficiência aguda) quando for iniciado o tratamento com bisoprolol. Piora transitória da insuficiência cardíaca, hipotensão ou bradicardia podem ocorrer durante o período de titulação e após. O tratamento da insuficiência cardíaca crônica estável com bisoprolol deve ser iniciado com uma titulação gradual. Durante a fase de titulação, o aumento da dose dependerá da tolerância do paciente à dose que está sendo administrada. Fase de titulação: A dose inicial recomendada é 1,25 mg uma vez ao dia. Dependendo da tolerância individual, a dose é gradualmente aumentada para 2,5 mg, 3,75 mg, 5 mg, 7,5 mg e 10 mg uma vez ao dia. O tratamento deve ser mantido com uma dose mais baixa, caso um aumento de dose não seja bem tolerado. Recomenda-se monitoramento cuidadoso dos sinais vitais (pressão arterial, frequência cardíaca) e de sintomas de agravamento da insuficiência cardíaca durante a fase de titulação. Modificação do tratamento: Caso a dose máxima recomendada não seja bem tolerada, a redução gradual da dosagem deve ser considerada. No caso de piora transitória da insuficiência cardíaca, hipotensão ou bradicardia, recomenda-se a reconsideração de dosagem da medicação concomitante. Também pode ser necessário baixar temporariamente a dose de bisoprolol, ou considerar sua descontinuação. A reintrodução e/ou retitulação do bisoprolol deve sempre ser considerada quando o paciente se tornar novamente estável. Duração do tratamento para todas as indicações: O tratamento com o bisoprolol é geralmente de longa duração. O tratamento não deve ser interrompido abruptamente, uma vez que isso pode levar a uma piora transitória de condição. Especialmente em pacientes com doença cardíaca isquêmica, o tratamento não deve ser descontinuado subitamente. Recomenda-se a redução gradual da dosagem. Uso em presença de insuficiência renal ou hepática: Na hipertensão ou angina pectoris. Normalmente não é necessário efetuar ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal ou hepática de grau leve a moderado. Em pacientes com insuficiência renal grave (clearance da creatinina < 20 ml/min) e em pacientes com distúrbios graves da função hepática, recomenda-se não exceder uma dose diária de 10 mg de CONCÁRDIO. A experiência com o uso de bisoprolol em pacientes em diálise renal é limitada; entretanto, não há evidência de que seja necessário alterar o regime posológico. Uso em idosos: Não é necessário ajuste de dosagem. Uso pediátrico Não há experiência com o uso pediátrico do bisoprolol; desta forma, o emprego em crianças não pode ser recomendado. Registro MS: nº 1.0235. 1306 Detentor: EMS S/A. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. "SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO". Versão 0_01.10.2019_Esta bula foi atualizada conforme Bula padrão aprovada pela Anvisa em 28/11/2016.

VYNAXA® rivaroxabana MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA Comprimidos revestidos de 10 mg. Embalagem contendo 5, 10, 30, 100* ou 200** unidades. *Embalagem hospitalar **Embalagem fracionável. **USO ORAL USO ADULTO. INDICAÇÕES:** prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes adultos submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou quadril. Tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e prevenção de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) recorrentes, em adultos. Tratamento de embolia pulmonar (EP) e prevenção de embolia pulmonar (EP) e trombose venosa profunda (TVP) recorrentes, em adultos.

CONTRAINDICAÇÕES: em pacientes com hipersensibilidade à rivaroxabana ou a qualquer outro componente do produto; em pacientes com sangramento ativo clinicamente significativo (por exemplo, sangramento intracraniano, sangramento gastrointestinal); e ainda em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia, levando a um risco de sangramento clinicamente relevante. Não foram estabelecidas segurança e eficácia de rivaroxabana em mulheres grávidas. Dados em animais mostram que a rivaroxabana atravessa a barreira placentária. Portanto, o uso de rivaroxabana é contraindicado durante toda a gravidez. Não foram estabelecidas segurança e eficácia de rivaroxabana em mulheres lactantes. Dados em animais indicam que a rivaroxabana é secretada no leite materno. Portanto, rivaroxabana só pode ser administrado depois que for descontinuada a amamentação. **ADVERTÊNCIAS/ PRECAUÇÕES:** Risco de sangramento: VYNAXA® como outros antitrombóticos, deve ser utilizado com cautela em pacientes com risco aumentado de sangramento, tais como: distúrbios hemorrágicos adquiridos ou congênitos; hipertensão arterial grave não controlada; doença gastrointestinal ulcerativa ativa; ulcerações gastrointestinais recentes; nefropatia vascular; hemorragia intracraniana ou intracerebral recente; anormalidades vasculares intraespinhais ou intracerebrais; cirurgia cerebral, espinhal ou oftalmológica recente; bronquiectasia ou história de sangramento pulmonar. O sangramento durante o tratamento antitrombótico pode desmascarar malignidades subjacentes ainda desconhecidas, em particular no trato gastrointestinal ou geniturinário. Pacientes com doença maligna podem, simultaneamente, apresentar maior risco de sangramento e trombose. O benefício individual do tratamento antitrombótico deve ser avaliado em relação ao risco de sangramento em pacientes com câncer ativo, dependendo da localização do tumor, terapia antineoplásica e estágio da doença. Deve-se ter cuidado se os pacientes forem tratados concomitantemente com fármacos que interferem na hemostasia, como os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), ácido acetilsalicílico, os inibidores da agregação plaquetária (ou seja, agentes antiplaquetários), outros antitrombóticos ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SRSS) e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (RSNAs). Pode-se considerar tratamento profilático adequado para pacientes com risco de doença ulcerativa gastrointestinal. Qualquer queda de hemoglobina ou da pressão arterial sem explicação deve levar à investigação de um local com sangramento. Anestesia neuraxial (epidural/espinhal): quando anestesia neuraxial (epidural/espinhal) ou uma punção espinhal é realizada, os pacientes tratados com antitrombóticos para prevenção de complicações tromboembólicas correm o risco de desenvolver hematoma epidural ou espinhal que pode resultar em paralisia prolongada. O risco destas eventos é ainda maior pelo uso de cateteres epidurais de demora ou pelo uso concomitante de medicamentos que afetem a hemostasia. O risco também pode aumentar por punção epidural ou espinhal traumática ou repetida. Pacientes devem ser frequentemente monitorados para sinais e sintomas de alteração neurológica (por exemplo, torpor ou fraqueza das pernas, disfunção intestinal ou da bexiga). Se forem observados déficits neurológicos, serão necessários diagnóstico e tratamento urgentes. O médico deve considerar o benefício em potencial em relação ao risco antes da intervenção neuraxial em pacientes anticoagulados ou que vão ser anticoagulados para tromboprofilaxia. Para reduzir o risco potencial de sangramento associado ao uso concomitante de rivaroxabana e anestesia neuraxial (epidural/espinhal) ou punção espinhal, considerar o perfil farmacocinético de rivaroxabana. A inserção ou remoção de um cateter epidural ou punção lombar é melhor realizada quando o efeito anticoagulante de rivaroxabana é estimado ser baixo. Um cateter epidural não deve ser removido antes de 18 horas após a última administração de rivaroxabana. Rivaroxabana deve ser administrado, pelo menos, 6 horas após a remoção do cateter. Se ocorrer punção traumática, a administração de rivaroxabana deverá ser adiada por 24 horas. Cirurgia e intervenções: se um procedimento invasivo ou uma intervenção cirúrgica forem necessários, rivaroxabana 10 mg deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes da intervenção, se possível, e com base no julgamento clínico do médico. Se o procedimento não puder ser adiado, o aumento do risco de sangramento deve ser avaliado em relação à urgência de tal intervenção. A administração de rivaroxabana deve ser reiniciada o mais rapidamente possível após o procedimento invasivo ou a intervenção cirúrgica, desde que a situação clínica do paciente permita e a hemostasia adequada tenha sido estabelecida. Pacientes com próteses valvulares cardíacas: VYNAXA® não é recomendada para tromboprofilaxia em pacientes que foram recentemente submetidos a substituição da válvula aórtica transcateeter (TAVR), baseado nos dados de um estudo clínico randomizado, controlado comparando um regime de rivaroxabana a um regime de antiagregante plaquetário. A segurança e a eficácia de rivaroxabana não foram estudadas em pacientes com outras próteses de válvulas cardíacas ou outros procedimentos valvulares; portanto, não há dados para suportar que rivaroxabana forneça anticoagulação adequada nestas populações de pacientes. Pacientes com síndrome antifosfolípide tripla positivo de alto risco: VYNAXA® não é recomendada em pacientes com antecedentes de trombose diagnosticados com síndrome antifosfolípide e com persistência tripla positiva (para anticoagulante lipídico, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti-beta 2-glicoproteína I), uma vez que o tratamento com rivaroxabana está associado a um aumento da taxa de eventos trombóticos recorrentes comparados com antagonistas da vitamina K (AVK). Insuficiência renal: VYNAXA® deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal moderada (ClCr < 30-30 mL/min) que estejam recebendo comedições que levam ao aumento da concentração de rivaroxabana no plasma. Em pacientes com insuficiência renal grave (ClCr < 30 mL/min), os níveis plasmáticos de rivaroxabana podem elevar-se significativamente (1,6 vezes em média), o que pode levar a um aumento do risco de sangramento. Em razão da doença de base, estes pacientes têm um aumento do risco de sangramento e de trombose. Em virtude dos dados clínicos limitados, rivaroxabana deve ser usado com cautela nos pacientes com ClCr < 30-15 mL/min. Não há dados clínicos disponíveis para pacientes com insuficiência renal grave (ClCr < 15 mL/min). Portanto o uso de rivaroxabana não é recomendado nestes pacientes. Após início do tratamento, os pacientes com insuficiência renal grave ou risco aumentado de sangramentos e aqueles que recebem tratamento sistêmico concomitante com antimicrobianos azólicos ou inibidores das proteases do HIV devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais de complicações hemorrágicas. Isto pode ser feito por exame físico regular dos pacientes, observação atenta da drenagem da incisão cirúrgica e dosagens periódicas da hemoglobina. Medicação concomitante: VYNAXA® não é recomendada em pacientes recebendo tratamento sistêmico concomitante com antimicrobianos azólicos (por exemplo, cetoconazol) ou inibidores da protease do HIV (por exemplo, ritonavir). Estes fármacos são potentes inibidores da CYP3A4 e da gp-P. Portanto, estes fármacos podem aumentar as concentrações plasmáticas de rivaroxabana até um grau clinicamente relevante (2,6 vezes em média), o que pode levar ao aumento no risco de sangramentos. O antimicrobiano azólico flucanazol, um inibidor moderado da CYP3A4, tem entretanto, menos efeito sobre a exposição à rivaroxabana e pode ser coadministrado. Prolongamento do QTc: não foi observado efeito de prolongamento do QTc com o uso de rivaroxabana. Informação sobre os excipientes: como este medicamento contém lactose, os pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à lactose ou à galactose (por exemplo, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose) não devem tomar rivaroxabana. Rivaroxabana comprimidos contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, isto quer dizer que é essencialmente "livre de sódio". Tratamento e prevenção da TVP e EP recorrentes: pacientes com embolia pulmonar hemodinamicamente instáveis ou pacientes que necessitam de trombólise ou embolectomia pulmonar: rivaroxabana não é recomendada como uma alternativa à heparina não fracionada em pacientes com embolia pulmonar que estejam hemodinamicamente instáveis ou que possam receber trombólise ou embolectomia pulmonar, uma vez que a segurança e eficácia de rivaroxabana não foram estabelecidas nestas situações clínicas. Gravidez: a segurança e eficácia de rivaroxabana não foram estabelecidas em mulheres grávidas. Em ratas e coelhas, a rivaroxabana mostrou pronunciada toxicidade materna, com alterações placentárias relacionadas ao seu modo de ação farmacológico (por exemplo, complicações hemorrágicas) levando à toxicidade reprodutiva. Não se identificou potencial teratogênico primário. Devido ao risco intrínseco de sangramentos e à evidência de que a rivaroxabana atravessa a placenta, o uso de rivaroxabana é contraindicado na gravidez. Lactação: não foram estabelecidas segurança e eficácia de rivaroxabana em lactantes. Em ratas, a rivaroxabana é secretada no leite materno. Portanto, rivaroxabana só pode ser administrado depois de descontinuada a amamentação. Mulheres em idade fértil/Contraceção: rivaroxabana deve ser utilizado em mulheres em idade fértil somente com um método contraceptivo eficaz. Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas: foram relatadas síncope e tonturas, o que podem afetar a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Pacientes que apresentarem estas reações adversas não devem dirigir ou operar máquinas. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Interações farmacocinéticas rivaroxabana é eliminada principalmente pelo metabolismo hepático mediado pelo citocromo P450 (CYP3A4, CYP2J2) e por excreção renal do fármaco inalterado, envolvendo sistemas de transportadores glicoproteína-P (gp-P)/proteína de resistência ao câncer de mama (Bcrp). Inibição do CYP: rivaroxabana não inibe a CYP3A4 nem qualquer outra isoforma principal de CYP. Indução do CYP: rivaroxabana não induz a CYP3A4 nem qualquer outra isoforma principal de CYP. Efeitos na rivaroxabana: o uso concomitante de rivaroxabana com inibidores potentes da CYP3A4 e inibidores da gp-P pode levar à redução da depuração hepática e renal e, deste modo, ao aumento significativo da exposição sistêmica. A coadministração de rivaroxabana com cetoconazol, antimicrobiano azólico (400 mg uma vez ao dia), um potente inibidor da CYP3A4 e da gp-P, levou a um aumento de 2,6 vezes da AUC média da rivaroxabana no estado de equilíbrio e um aumento de 1,7 vezes da C_{max} média da rivaroxabana, com elevações significativas de seus efeitos farmacodinâmicos. Portanto, rivaroxabana não é recomendado em pacientes que estejam recebendo tratamento sistêmico concomitante com antimicrobianos azólicos ou inibidores da protease do HIV. Para outros fármacos que inibam potentemente apenas uma das vias de eliminação da rivaroxabana, seja CYP3A4 ou gp-P, é esperado que o aumento das concentrações plasmáticas de rivaroxabana seja de menor extensão. A darifenacina (500 mg duas vezes ao dia), considerada um potente inibidor da CYP3A4 e inibidor moderado da gp-P, levou ao aumento de 1,5 vezes da AUC média da

rivaroxabana e de 1,4 vezes da C_{máx}. Este aumento, que está próximo da magnitude da variabilidade normal da AUC e C_{máx}, é considerado clinicamente irrelevante. A eritromicina [500 mg três vezes ao dia], que inibe moderadamente CYP3A4 e gp-P, levou a um aumento de 1,3 vezes da AUC e da C_{máx} média da rivaroxabana. Este aumento está dentro da magnitude de variabilidade normal da AUC e C_{máx} e é considerado clinicamente irrelevante. Em indivíduos com insuficiência renal leve, eritromicina [500 mg três vezes ao dia] levou a um aumento de 1,8 vezes da AUC média de rivaroxabana e de 1,6 vezes da C_{máx} quando comparado a indivíduos com função renal normal sem comedição. Em indivíduos com insuficiência renal moderada, a eritromicina levou a um aumento de 2,0 vezes da AUC média de rivaroxabana e de 1,6 vezes da C_{máx} quando comparado a indivíduos com função renal normal sem comedição. O fluconazol [400 mg uma vez ao dia], considerado um inibidor moderado da CYP3A4, levou a um aumento de 1,4 vezes da AUC média da rivaroxabana e 1,3 vezes da C_{máx} média. Este aumento está dentro da magnitude da variabilidade normal de AUC e C_{máx} e é considerado como clinicamente irrelevante. A coadministração de rivaroxabana com rifampicina, indutor potente da CYP3A4 e da gp-P, levou a uma diminuição aproximada de 50% da AUC média da rivaroxabana, com diminuições paralelas em seus efeitos farmacodinâmicos. O uso concomitante de rivaroxabana com outros indutores potentes da CYP3A4 (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou Erva de São João) também pode levar a uma diminuição da concentração plasmática de rivaroxabana. A diminuição das concentrações plasmáticas de rivaroxabana é considerada clinicamente irrelevante para pacientes tratados com 10 mg de rivaroxabana uma vez ao dia para prevenção do TEV após artroplastia de quadril ou joelho. Interações farmacodinâmicas: após administração combinada de enoxaparina (40 mg em dose única) com rivaroxabana (10 mg em dose única), foi observado um efeito aditivo sobre a atividade anti-fator Xa sem qualquer efeito adicional sobre os testes de coagulação (TP, TTPa). A enoxaparina não afetou a farmacocinética da rivaroxabana. O clopidogrel (300 mg em dose de ataque, seguida por 75 mg de dose de manutenção) não mostrou interação farmacocinética com rivaroxabana (15 mg), mas foi observado um aumento relevante dos tempos de sangramento em um subgrupo de pacientes, e esse efeito não foi correlacionado à agregação plaquetária, à P-selectina ou aos níveis do receptor GPIIb/IIIa. Não foi observado prolongamento clinicamente relevante do tempo de sangramento após administração concomitante de rivaroxabana (15 mg) e 500 mg de naproxeno. Todavia, pode haver indivíduos com resposta farmacodinâmica mais pronunciada. Ao converter pacientes de varfarina [RNI 2,0 a 3,0] para rivaroxabana (20 mg) ou rivaroxabana (20 mg) para varfarina [RNI 2,0 a 3,0] houve um aumento do tempo de protrombina (TP)/ RNI (Neoplastin®) mais que aditivamente (podem ser observados valores individuais de RNI de até 12) enquanto os efeitos sobre o TTPa, a inibição da atividade do fator Xa e o potencial de trombinha endógena foram aditivos. Se for desejado testar os efeitos farmacodinâmicos de rivaroxabana durante o período de conversão, a atividade anti-fator Xa, P_{ACT} e HepTest® podem ser usados como testes, uma vez que estes testes não são afetados pela varfarina. A partir do quarto dia da interrupção da varfarina, todos os testes (incluindo TP, TTPa, inibição da atividade do fator Xa e ETP) refletiram apenas o efeito de rivaroxabana. Se for desejado testar os efeitos farmacodinâmicos da varfarina durante o período de conversão, a avaliação da RNI pode ser utilizada na C_{min} da rivaroxabana (24 horas após a ingestão anterior da rivaroxabana) uma vez que este teste é minimamente afetado pela rivaroxabana neste ponto de tempo. Nenhuma interação farmacocinética foi observada entre varfarina e rivaroxabana. Tal como acontece com outros anticoagulantes, pode existir a possibilidade de pacientes apresentarem um risco aumentado de sangramento em caso de uso concomitante com ISRSs ou IRSNs devido ao seu efeito relatado sobre as plaquetas. Quando usado concomitantemente no programa clínico de rivaroxabana, foram observadas taxas numericamente mais elevadas de sangramento importante ou não importante clinicamente relevante em todos os grupos de tratamento. Alimentos e laticínios: rivaroxabana 10 mg pode ser administrado com ou sem alimentos. Interações cuja existência não foi demonstrada: não houve interações farmacocinéticas mltiplas entre rivaroxabana e midazolam (substrato de CYP3A4), digoxina (substrato de glicoproteína-P) ou atorvastatina (substrato de CYP3A4 e gp-P). A coadministração do inibidor da bomba de prótons omeprazol, do antagonista do receptor H2 ranitidina, do antiácido hidróxido de alumínio/hidróxido de magnésio, naproxeno, clopidogrel ou enoxaparina não afetou a biodisponibilidade e a farmacocinética da rivaroxabana. Não foram observadas interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas clinicamente significativas quando rivaroxabana foi coadministrado com 500 mg de ácido acetilsalicílico. Interações com parâmetros laboratoriais: os testes de parâmetros de coagulação (TP, TTPa, HepTest®) são afetados como esperado pelo modo de ação de rivaroxabana. Interações com tabaco e álcool: não foi realizado estudo formal sobre a interação com tabaco ou álcool, uma vez que interação farmacocinética não é prevista. Durante os estudos de fase I, não era permitido o consumo de álcool pelos pacientes. Durante a fase ambulatorial, era permitido o consumo de álcool pelos pacientes em doses de até 40 g por dia. Era permitido fumar durante o ensaio. Nos estudos de fase III (RECORD 1, 2 e 3) não houve restrição quanto ao consumo de tabaco. O abuso de álcool foi um critério de exclusão em todos os estudos de fase III, mas não foram utilizadas restrições adicionais nos ensaios. Cerca de 50% dos 4657 pacientes no grupo da rivaroxabana submetidos à artroplastia de joelho ou quadril nos estudos de fase III relataram em seu histórico médico o consumo de álcool ao menos eventualmente. Pacientes foram ambulatoriais durante algum tempo, mas não há disponível nenhuma informação adicional sobre o uso concomitante de álcool e tabaco. POSOLOGIA: Prevenção do TEV: a dose recomendada para prevenção de TEV em cirurgia ortopédica é um comprimido de 10 mg uma vez ao dia, com ou sem alimento. A duração do tratamento depende do tipo de cirurgia ortopédica. Após cirurgia de grande porte do quadril, os pacientes devem ser tratados por 5 semanas. Após cirurgia de grande porte do joelho, os pacientes devem ser tratados por 2 semanas. A dose inicial deve ser tomada 6 a 10 horas após a cirurgia, contanto que tenha sido estabelecida a hemostasia. Para pacientes que não conseguem engolir comprimidos inteiros, o comprimido de rivaroxabana pode ser triturado e misturado com água ou alimentos pastosos, como purê de maçã, imediatamente antes da utilização, e administrado por via oral. O comprimido de rivaroxabana triturado pode ser administrado por sonda gástrica. Deve-se confirmar o posicionamento da sonda gástrica antes de administrar rivaroxabana. O comprimido triturado deve ser administrado em uma pequena quantidade de água através de uma sonda gástrica, que deve ser lavada com água após a administração. Em caso de esquecimento da tomada de um comprimido, o paciente deverá tomar a dose de 10 mg de rivaroxabana assim que se lembrar e, no dia seguinte, continuar tomando o comprimido uma vez ao dia, como antes. Prevenção de TVP e EP recorrentes: a dose recomendada para o tratamento inicial de TVP e EP agudos é de 15 mg de rivaroxabana duas vezes ao dia para as três primeiras semanas, seguido por 20 mg de rivaroxabana uma vez ao dia para a continuação do tratamento e para a prevenção da TVP e de EP recorrentes. Após a conclusão de pelo menos 6 meses de tratamento para TVP ou EP, rivaroxabana 10 mg uma vez ao dia ou rivaroxabana 20 mg uma vez ao dia é recomendado com base em uma avaliação de risco individual de TVP ou EP recorrente em relação ao risco de sangramento. Tratamento e prevenção de TVP ou EP recorrentes - Dia 1 - 21: 15 mg duas vezes ao dia. Dia 22 em diante: 20 mg uma vez ao dia. Prevenção de TVP ou EP recorrentes - Após a conclusão de pelo menos 6 meses de tratamento para TVP ou EP: 10 mg uma vez ao dia ou 20 mg uma vez ao dia, com base na avaliação risco-benefício do médico. Para TVP e EP, a duração do tratamento deve ser individualizada após cuidadosa avaliação do benefício do tratamento contra o risco de sangramento. A terapia de curta duração (3 meses) deve ser considerada em pacientes com TVP ou EP provocada pelos principais fatores de risco transitórios (por exemplo, cirurgia importante recente ou trauma). A terapia de longa duração deve ser considerada em pacientes com TVP ou EP provocada por fatores de risco permanentes, TVP ou EP não provocada, ou história de TVP ou EP recorrente. Durante as primeiras 3 semanas de tratamento agudo, rivaroxabana 15 mg deve ser tomado 2 vezes ao dia. Após as primeiras 3 semanas, o tratamento com rivaroxabana deve ser continuado com 20 mg uma vez ao dia. Após pelo menos 6 meses de tratamento, rivaroxabana 10 mg ou 20 mg deve ser tomado uma vez ao dia. A rivaroxabana 10 mg pode ser tomado com ou sem alimentos. Para pacientes que não conseguem engolir comprimidos inteiros, o comprimido de rivaroxabana pode ser triturado e misturado com água ou alimentos pastosos, como purê de maçã, imediatamente antes da utilização, e administrado por via oral. O comprimido de rivaroxabana triturado pode ser administrado por sonda gástrica. Deve-se confirmar o posicionamento da sonda gástrica antes de administrar rivaroxabana. O comprimido triturado deve ser administrado em uma pequena quantidade de água através de uma sonda gástrica, que deve ser lavada com água após a administração. É essencial aderir ao esquema de dose recomendado. Se for esquecida uma dose durante a fase do tratamento com uma ingestão ao dia, o paciente deve tomar rivaroxabana imediatamente e continuar no dia seguinte com uma ingestão ao dia, conforme recomendado. A dose não deve ser dobrada no mesmo dia para compensar uma dose perdida. A dose diária máxima recomendada é de 30 mg durante as três semanas iniciais do tratamento. Na fase de continuação do tratamento a dose diária máxima recomendada é de 20 mg. REAÇÕES ADVERSAS: Anemia (incluindo os respectivos parâmetros laboratoriais); Hemorragia ocular (incluindo hemorragia conjuntival); Sangramento gengival, hemorragia do trato gastrointestinal (incluindo hemorragia retal), dores abdominais e gastrointestinais, dispnéia, náusea, constipação, diarreia, vômito; Febre, edema periférico, diminuição geral da força e energia (incluindo fadiga e astenia); Hemorragia pós-procedimento (incluindo anemia pós-operatória e hemorragia da incisão, contusão); Aumento das transaminases; Dor nas extremidades; Tontura, cefaleia; Hemorragia do trato urogenital (incluindo hematúria e menorragia), disfunção renal (incluindo aumento da creatinina e da ureia no sangue); Epistaxe, hemoptise; Prurido (incluindo casos incomuns de prurido generalizado), rash, equimose, hemorragia cutânea e subcutânea; Hipotensão; hematoma. *Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos

pelo Sistema VigilMed, disponível no Portal da ANVISA. Registro M.S. nº. 1.0235.1283/ Farm. Resp. Dra. Telma Elaine Spina/ CRF - SP 22.234/ EMS S/A/ Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08/ Bairro Chácara Assay/ Hortolândia - SP/ CEP 13186-901/ 57.507.378/0003-65/ INDÚSTRIA BRASILEIRA. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. "SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO". Documentação científica e informações adicionais estão disponíveis no Serviço de Atendimento ao Consumidor e no serviço de atendimento aos profissionais prescritores e dispensadores de medicamentos. SAC 0800 019 1914/ mb-176278-EMS19042021

VYNAXA® rivaroxabana MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA Comprimidos revestidos de 15 mg e 20 mg. Embalagem contendo 14, 28, 42, 98*, 200** unidades. *Embalagem hospitalar **Embalagem fracionável. USO ORAL USO ADULTO. INDICAÇÕES: prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes adultos com fibrilação atrial não-valvular que apresente um ou mais fatores de risco, como insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, 75 anos de idade ou mais, diabetes mellitus, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório anteriores. Tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e prevenção de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) recorrentes após trombose venosa profunda aguda, em adultos. Tratamento de embolia pulmonar (EP) e prevenção de embolia pulmonar (EP) e trombose venosa profunda (TVP) recorrentes, em adultos. CONTRAINDICAÇÕES: pacientes com hipersensibilidade à rivaroxabana ou a qualquer outro componente do produto; em pacientes com sangramento ativo clinicamente significativo (por exemplo, sangramento intracraniano, sangramento gastrointestinal); e ainda em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia e risco de sangramento clinicamente relevante, incluindo pacientes cirróticos com Child Pugh B e C. Não foram estabelecidas segurança e eficácia de rivaroxabana em mulheres grávidas. Dados em animais mostram que a rivaroxabana atravessa a barreira placentária. Portanto, o uso de rivaroxabana é contraindicado durante toda a gravidez. Não foram estabelecidas segurança e eficácia de rivaroxabana em mulheres lactantes. Dados em animais indicam que a rivaroxabana é secretada no leite materno. Portanto, rivaroxabana só pode ser administrado depois que for descontinuada a amamentação. ADVERTÊNCIAS/ PRECAUÇÕES: Pacientes com próteses valvulares cardíacas: VYNAXA® não é recomendada para tromboprofilaxia em pacientes que foram recentemente submetidos a substituição da válvula aórtica transcateeter (TAVR), baseado nos dados de um estudo clínico randomizado, controlado comparando um regime de rivaroxabana a um regime de antiagregante plaquetário. A segurança e eficácia de rivaroxabana não foram estudadas em pacientes com outras próteses de válvulas cardíacas ou outros procedimentos valvulares; portanto, não há dados para suportar que rivaroxabana forneça anticoagulação adequada nesta população de pacientes. Pacientes com síndrome antifosfolípide tripla positivo de alto risco: VYNAXA® não é recomendada em pacientes com antecedentes de trombose diagnosticados com síndrome antifosfolípide e com persistência tripla positiva (para anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti-beta 2-glicoproteína I), uma vez que o tratamento com rivaroxabana está associado a um aumento da taxa de eventos trombóticos recorrentes comparados com antagonistas da vitamina K (AVK). Medicação concomitante: VYNAXA® não é recomendada em pacientes recebendo tratamento sistêmico concomitante com antimicóticos azólicos (por exemplo, cetoconazol) ou inibidores das proteases do HIV (por exemplo, ritonavir). Estes fármacos são potentes inibidores da CYP3A4 e da gpP. Portanto, estes fármacos podem aumentar as concentrações plasmáticas de rivaroxabana até um grau clinicamente relevante (2,6 vezes em média), o que pode levar ao aumento do risco de sangramentos. Entretanto, o antimicótico azólico fluconazol, um inibidor moderado da CYP3A4, tem menor efeito na exposição à rivaroxabana e pode ser coadministrado. Tratamento e prevenção de TVP e EP recorrentes: Insuficiência renal: VYNAXA® deve ser utilizada com cautela em pacientes com insuficiência renal que estejam recebendo medicações que levem ao aumento da concentração de rivaroxabana no plasma. Prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial não-valvular, tratamento e prevenção de TVP e EP recorrentes: Insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal grave (ClCr < 30 mL/min), os níveis plasmáticos de rivaroxabana podem elevar-se significativamente (1,6 vezes na média), o que pode levar a um aumento do risco de sangramento. Em razão da doença de base, estes pacientes têm um aumento do risco de sangramento e de trombose. Em virtude dos dados clínicos limitados, rivaroxabana deve ser utilizado com cautela nos pacientes com ClCr < 30-15 mL/min. Não há dados clínicos disponíveis para pacientes com insuficiência renal grave (ClCr < 15 mL/min). Portanto, o uso de rivaroxabana não é recomendado nestes pacientes. Após o início do tratamento, os pacientes com insuficiência renal grave ou risco aumentado de sangramentos e aqueles que recebem tratamento sistêmico concomitante com antimicóticos azólicos ou inibidores das proteases do HIV devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais de complicações hemorrágicas. Risco de sangramento: VYNAXA® como outros antitrombóticos, deve ser utilizado com cautela em pacientes com risco aumentado de sangramento, tais como: distúrbios hemorrágicos adquiridos ou congênitos; hipertensão arterial grave não controlada; doença gastrointestinal ulcerativa ativa; ulcerações gastrointestinais recentes; retinopatia vascular; hemorragia intracraniana ou intracerebral recente; anormalidades vasculares intratecais ou intracerebrais; cirurgia cerebral, espinal ou oftalmológica recente; bronquiectasia ou história de sangramento pulmonar. O sangramento durante o tratamento antitrombótico pode desmascarar malignidades subjacentes ainda desconhecidas, em particular no trato gastrointestinal ou geniturinário. Pacientes com doença maligna podem, simultaneamente, apresentar maior risco de sangramento e trombose. O benefício individual do tratamento antitrombótico deve ser avaliado em relação ao risco de sangramento em pacientes com câncer ativo, dependendo da localização do tumor, terapia antineoplásica e estágio da doença. Devese ter cuidado se os pacientes forem tratados concomitantemente com fármacos que interferem na hemostasia, como os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), ácido acetilsalicílico, os inibidores da agregação plaquetária, outros antitrombóticos ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SRSs) e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs). Pode-se considerar tratamento profilático adequado para pacientes com risco de doença ulcerativa gastrointestinal. Qualquer queda de hemoglobina ou da pressão arterial sem explicação deve levar à investigação de um local com sangramento. Cirurgia e intervenções: se um procedimento invasivo ou uma intervenção cirúrgica forem necessários, rivaroxabana deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes da intervenção, se possível, e com base no julgamento clínico do médico. Se o procedimento não puder ser adiado, o aumento do risco de sangramento deve ser avaliado em relação à urgência de tal intervenção. A administração de rivaroxabana deve ser reiniciada o mais rapidamente possível após o procedimento invasivo ou a intervenção cirúrgica, desde que a situação clínica do paciente permita e a hemostasia adequada tenha sido estabelecida. Anestesia neuraxial (epidural/espinal): quando anestesia neuraxial (epidural/espinal) é realizada, os pacientes tratados com antitrombóticos para prevenção de complicações tromboembólicas correm o risco de desenvolver hematoma epidural ou espinal que pode resultar em paralisia prolongada. O risco destes eventos é ainda maior pelo uso de cateteres epidurais de demora ou pelo uso concomitante de medicamentos que afetam a hemostasia. O risco também pode aumentar por punção epidural ou espinal traumática ou repetida. Pacientes devem ser frequentemente monitorados para sinais e sintomas de alteração neurológica (por exemplo, dormência ou fraqueza das pernas, disfunção intestinal ou da bexiga). Se forem observados déficits neurológicos, serão necessários diagnóstico e tratamento urgentes. O médico deve considerar o benefício potencial em relação ao risco antes da intervenção neuraxial em pacientes anticoagulados ou que vão ser anticoagulados para tromboprofilaxia. Não há experiência clínica com o uso de rivaroxabana 15 mg e 20 mg nestas situações. Para reduzir o risco potencial de sangramento associado ao uso concomitante de rivaroxabana e anestesia neuraxial (epidural/espinal) ou punção espinal, deve ser considerado o perfil farmacocinético de rivaroxabana. A inserção ou remoção de um cateter epidural ou punção lombar é melhor realizada quando o efeito anticoagulante de rivaroxabana é estimado ser baixo. No entanto, não é conhecido o momento exato para atingir um efeito anticoagulante considerado suficientemente baixo em cada paciente. Para a remoção de um cateter epidural, e com base nas características farmacocinéticas gerais, deve-se esperar o tempo de pelo menos 2x a meia-vida do medicamento, ou seja, pelo menos 18 horas para pacientes jovens e 26 horas para pacientes idosos, após a última administração de rivaroxabana. Rivaroxabana deve ser administrado, pelo menos, 6 horas após a remoção do cateter. Se ocorrer punção traumática, a administração de rivaroxabana deverá ser adiada por 24 horas. Prolongamento do QTc: não foi observado efeito de prolongamento do QTc com o uso de rivaroxabana. Informação sobre os excipientes: como este medicamento contém lactose, os pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à lactose ou à galactose (por exemplo, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose) não devem tomar rivaroxabana. Rivaroxabana comprimidos contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, isto quer dizer que é essencialmente "livre de sódio". Tratamento e prevenção de TVP e EP recorrentes: pacientes com embolia pulmonar hemodinamicamente instáveis ou pacientes que necessitam de trombólise ou embolectomia pulmonar: rivaroxabana não é recomendada como uma alternativa à heparina não fracionada em pacientes com embolia pulmonar que estejam hemodinamicamente instáveis ou que possam receber trombólise ou embolectomia pulmonar, uma vez que a segurança e eficácia de rivaroxabana não foram estabelecidas nestas situações clínicas.

Prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial não-valorul: Pacientes submetidos à Intervenção Coronária Percutânea (ICP) com colocação de stent: os dados clínicos disponíveis foram gerados a partir de um estudo intervencionista com o objetivo primário de avaliar a segurança em pacientes com fibrilação atrial não-valorul submetidos à ICP com colocação de stent. Os dados sobre a eficácia nesta população são limitados. Gravidez: a segurança e eficácia de rivaroxabana não foram estabelecidas em mulheres grávidas. Em ratos e coelhas, a rivaroxabana mostrou pronunciada toxicidade materna, com alterações placentárias relacionadas ao seu modo de ação farmacológica (por exemplo, complicações hemorrágicas) levando à toxicidade reprodutiva. Não se identificou potencial teratogênico primário. Devido ao risco intrínseco de sangramentos e à evidência de que a rivaroxabana atravessa a placenta, o uso de rivaroxabana é contraindicado na gravidez. Lactação: não foram estabelecidas segurança e eficácia de rivaroxabana em lactantes. Em ratos, a rivaroxabana é secretada no leite materno. Portanto, rivaroxabana só pode ser administrado depois de descontinuada a amamentação. Mulheres em idade fértil/Contração: rivaroxabana deve ser utilizada em mulheres em idade fértil somente com um método contraceptivo eficaz. Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas: foram relatadas síncope e tonturas, o que podem afetar a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas. Pacientes que apresentarem estas reações adversas não devem dirigir ou operar máquinas. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Interações farmacocinéticas: rivaroxabana é eliminada principalmente pelo metabolismo hepático mediado pelo citocromo P450 [CYP3A4, CYP2J2] e por excreção renal do fármaco inalterado, envolvendo sistemas de transportadores glicoproteína-P [gp-P] / proteína de resistência ao câncer de mama [Bcrp]. Inibição do CYP: rivaroxabana não inibe o CYP3A4 nem qualquer outra isoforma principal de CYP. Indução do CYP: rivaroxabana não induz o CYP3A4 nem qualquer outra isoforma principal de CYP. Efeitos na rivaroxabana: o uso concomitante de rivaroxabana com inibidores potentes do CYP3A4 e inibidores da gp-P pode levar à redução da depuração hepática e renal e, deste modo, ao aumento significativo da exposição sistêmica. A coadministração de rivaroxabana com cetoconazol, antimicótico azólico (400 mg uma vez ao dia), um potente inibidor do CYP3A4 e da gp-P, levou a um aumento de 2,6 vezes da AUC média da rivaroxabana no estado de equilíbrio e um aumento de 1,7 vezes da C_{máx} média da rivaroxabana, com elevações significativas de seus efeitos farmacodinâmicos. A coadministração de rivaroxabana com o inibidor da protease do HIV ritonavir (600 mg duas vezes ao dia), um potente inibidor do CYP3A4 e da gp-P, levou a um aumento de 2,5 vezes da AUC média da rivaroxabana e a um aumento de 1,6 vezes da C_{máx} média de rivaroxabana, com elevações significativas de seus efeitos farmacodinâmicos. Portanto, rivaroxabana não é recomendado em pacientes que estejam recebendo tratamento sistêmico concomitante com antimicóticos azólicos ou inibidores da protease do HIV. Para outros fármacos que inibem potentemente apenas uma das vias de eliminação da rivaroxabana, seja CYP3A4 ou gp-P, é esperado que o aumento das concentrações plasmáticas de rivaroxabana seja de menor extensão. A claritromicina (500 mg duas vezes ao dia), considerada um potente inibidor do CYP3A4 e inibidor moderado do gp-P, levou ao aumento de 1,5 vezes da AUC média da rivaroxabana e de 1,4 vezes da C_{máx}. Este aumento, que está próximo da magnitude da variabilidade normal da AUC e C_{máx}, é considerado clinicamente irrelevante. A eritromicina (500 mg três vezes ao dia), que inibe moderadamente o CYP3A4 e gp-P, levou a um aumento de 1,3 vezes da AUC e da C_{máx} média da rivaroxabana. Este aumento está dentro da magnitude de variabilidade normal da AUC e C_{máx} e é considerado clinicamente irrelevante. Em indivíduos com insuficiência renal leve, eritromicina (500 mg três vezes ao dia) levou a um aumento de 1,8 vezes da AUC média de rivaroxabana e de 1,6 vezes da C_{máx} quando comparado a indivíduos com função renal normal sem comedicação. Em indivíduos com insuficiência renal moderada, eritromicina levou a um aumento de 2,0 vezes da AUC média de rivaroxabana e de 1,6 vezes da C_{máx} quando comparado a indivíduos com função renal normal sem comedicação. O fluconazol (400 mg uma vez ao dia), considerado um inibidor moderado do CYP3A4, levou a um aumento de 1,4 vezes da AUC média da rivaroxabana e 1,3 vezes da C_{máx}. Este aumento está dentro da magnitude de variabilidade normal da AUC e C_{máx} e é considerado clinicamente irrelevante. Em função de dados clínicos limitados disponíveis com dronedarona, a coadministração deve ser evitada. A coadministração de rivaroxabana com rifampicina, indutor potente do CYP3A4 e da gp-P, levou a uma diminuição aproximada de 50% da AUC média da rivaroxabana, com diminuições paralelas em seus efeitos farmacodinâmicos. O uso concomitante de rivaroxabana com outros indutores potentes do CYP3A4 (por exemplo, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital ou Erva de São João) também pode levar a uma diminuição da concentração plasmática de rivaroxabana. Indutores potentes do CYP3A4 devem ser coadministrados com cautela. Interações farmacodinâmicas: após administração combinada de enoxaparina (40 mg em dose única) com rivaroxabana (10 mg em dose única), foi observado um efeito aditivo sobre a atividade anti-fator Xa sem qualquer efeito adicional sobre os testes de coagulação (TP, TTPa). A enoxaparina não afetou a farmacocinética da rivaroxabana. O clopidogrel (300 mg em dose de ataque, seguido por 75 mg de dose de manutenção) não mostrou interação farmacocinética (com rivaroxabana) 15 mg, mas foi observado um aumento relevante dos tempos de sangramento em um subgrupo de pacientes, e esse efeito não foi correlacionado à agregação plaquetária, à P-selectina ou aos níveis do receptor de GPIIb/IIIa. Não foi observado prolongamento clinicamente relevante do tempo de sangramento após administração concomitante de rivaroxabana (15 mg) e 500 mg de naproxeno. Todavia, pode haver indivíduos com resposta farmacodinâmica mais pronunciada. Ao converter pacientes de varfarina (RNI 2,0 a 3,0) para rivaroxabana (20 mg) ou de rivaroxabana (20 mg) para varfarina (RNI 2,0 a 3,0) houve um aumento do tempo de protrombina [TP]/RNI [Neoplastin®] mais que aditivamente (podem ser observados valores individuais de RNI de até 12), enquanto os efeitos sobre o TTPa, a inibição da atividade do fator Xa e o potencial de trombina endógena foram aditivos. Se for desejado testar os efeitos farmacodinâmicos de rivaroxabana durante o período de conversão, a atividade anti-fator Xa, FICT e HepTest® podem ser usados como testes, uma vez que estes testes não são afetados pela varfarina. A partir do quarto dia da interrupção da varfarina, todos os testes (incluindo TP, TTPa, inibição da atividade do fator Xa e ETP) refletiram apenas o efeito do rivaroxabana. Se for desejado testar os efeitos farmacodinâmicos da varfarina durante o período de conversão, a avaliação da RNI pode ser utilizada na C_{min} da rivaroxabana (24 horas após a ingestão anterior da rivaroxabana), uma vez que este teste é minimamente afetado pela rivaroxabana neste ponto de tempo. Nenhuma interação farmacocinética foi observada entre varfarina e rivaroxabana. Tal como acontece com outros anticoagulantes, pode existir a possibilidade de pacientes apresentarem um risco aumentado de sangramento em caso de uso concomitante com ISRSs ou IRSNs devido ao seu efeito relacionado sobre as plaquetas. Quando usado concomitantemente no programa clínico de rivaroxabana, foram observadas taxas numericamente mais elevadas de sangramento importante ou não importante clinicamente relevante em todos os grupos de tratamento. Alimentos e laticínios: rivaroxabana 15 mg e rivaroxabana 20 mg devem ser administrados com alimentos. Interações cujo existência não foi demonstrada: não houve interações farmacocinéticas mútuas entre rivaroxabana e midazolam [substrato do CYP3A4], digoxina [substrato da glicoproteína-P] ou atorvastatina [substrato do CYP3A4 e gp-P]. A coadministração do inibidor da bomba de prótons omeprazol, do antagonista do receptor H2 ranitidina, do ácido hidróxido de alumínio/hidróxido de magnésio, naproxeno, clopidogrel ou enoxaparina não afetou a biodisponibilidade e a farmacocinética da rivaroxabana. Não foram observadas interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas clinicamente significativas quando rivaroxabana foi coadministrado com 500 mg de ácido acetilsalicílico. Interações com parâmetros laboratoriais: os testes de parâmetros da coagulação (TP, TTPa, HepTest®) são afetados como esperado pelo modo de ação de rivaroxabana. **POSOLOGIA:** Prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial não-valorul: uso oral. A dose recomendada é de 20 mg uma vez ao dia. A terapia deve ser continuada enquanto os fatores de risco para AVC e embolia sistêmica persistirem. Deve ser ingerido um comprimido de 20 mg de rivaroxabana por dia. Rivaroxabana 20 mg e rivaroxabana 15 mg devem ser ingeridos com alimentos. Para pacientes que não conseguem engolir comprimidos inteiros, o comprimido de rivaroxabana pode ser triturado e misturado com água ou alimentos pastosos, como purê de maçã, imediatamente antes da utilização, e administrado por via oral. Após a administração do comprimido triturado de rivaroxabana 15 mg ou de rivaroxabana 20 mg, a dose deve ser imediatamente seguida por alimento. O comprimido de rivaroxabana triturado pode ser administrado por sonda gástrica. Deve-se confirmar o posicionamento da sonda gástrica antes de administrar rivaroxabana. O comprimido triturado deve ser administrado em uma pequena quantidade de água através de uma sonda gástrica, que deve ser lavada com água após a administração. Após a administração do comprimido triturado de rivaroxabana 15 mg ou de rivaroxabana 20 mg, a dose deve ser imediatamente seguida por nutrição enteral. Em caso de esquecimento de uma dose, o paciente deve tomar rivaroxabana imediatamente e continuar com a tomada uma vez ao dia, conforme recomendado, no dia seguinte. Não deve ser tomada dose em dobro para compensar uma dose esquecida dentro do mesmo dia. A dose máxima recomendada diariamente é 20 mg. **Doseagem e método de administração no tratamento e prevenção de TVP e EP recorrentes:** uso oral. A dose recomendada para o tratamento inicial de TVP e EP agudos é de 15 mg de rivaroxabana duas vezes ao dia para as três primeiras semanas, seguido por 20 mg de rivaroxabana uma vez ao dia para a continuação do tratamento e para a prevenção da TVP e de EP recorrentes. Após a conclusão de pelo menos 6 meses de tratamento para TVP ou EP, rivaroxabana 10 mg uma vez ao dia ou rivaroxabana 20 mg uma vez ao dia é recomendado com base em uma avaliação de risco individual de TVP ou EP recorrente em relação ao risco de sangramento. Tratamento e prevenção de TVP ou EP recorrentes - Dia 1 - 21: 15 mg duas vezes ao dia. Dia 22 em diante: 20 mg uma vez ao dia. Prevenção de TVP ou EP recorrentes - Após a conclusão de pelo menos 6 meses de tratamento para VP ou EP: 10 mg uma vez ao dia ou 20 mg uma vez ao dia, com base na avaliação risco-benefício do médico. Para TVP e EP, a duração do tratamento deve ser individualizada após cuidadosa avaliação do benefício do tratamento contra o risco de sangramento.

A terapia de curta duração (3 meses) deve ser considerada em pacientes com TVP ou EP provocada pelos principais fatores de risco transitórios (por exemplo, cirurgia importante recente ou trauma). A terapia de longa duração deve ser considerada em pacientes com TVP ou EP provocada por fatores de risco permanentes, TVP ou EP não provocada, ou história de TVP ou EP recorrente. Durante as primeiras 3 semanas de tratamento agudo, rivaroxabana 15 mg deve ser tomado 2 vezes ao dia. Após as primeiras 3 semanas, o tratamento com rivaroxabana deve ser continuado com 20 mg uma vez ao dia. Após pelo menos 6 meses de tratamento, rivaroxabana 10 mg ou 20 mg deve ser tomado uma vez ao dia. Rivaroxabana 15 mg e rivaroxabana 20 mg devem ser tomados junto com alimentos. Para pacientes que não conseguem engolir comprimidos inteiros, o comprimido de rivaroxabana pode ser triturado e misturado com água ou alimentos pastosos, como purê de maçã, imediatamente antes da utilização, e administrado por via oral. Após a administração do comprimido triturado de rivaroxabana 15 mg ou de rivaroxabana 20 mg, a dose deve ser imediatamente seguida por alimento. O comprimido de rivaroxabana triturado pode ser administrado por sonda gástrica. Deve-se confirmar o posicionamento da sonda gástrica antes de administrar rivaroxabana. O comprimido triturado deve ser administrado em uma pequena quantidade de água através de uma sonda gástrica, que deve ser lavada com água após a administração. Após a administração do comprimido triturado de rivaroxabana 15 mg ou de rivaroxabana 20 mg, a dose deve ser imediatamente seguida por nutrição enteral. É essencial aderir ao esquema de dose recomendado. Se for esquecida uma dose durante a fase de tratamento com 15 mg duas vezes ao dia (dia 1-21), o paciente deve tomar rivaroxabana imediatamente para garantir a ingestão de 30 mg por dia do medicamento. Nesse caso, dois comprimidos de 15 mg podem ser tomados de uma só vez. O paciente deve continuar tomando a dose regular de 15 mg duas vezes ao dia no dia seguinte, conforme recomendado. Se for esquecida uma dose durante a fase de tratamento com uma ingestão ao dia, o paciente deve tomar rivaroxabana imediatamente e continuar no dia seguinte com uma ingestão ao dia, conforme recomendado. A dose não deve ser dobrada no mesmo dia para compensar uma dose perdida. A dose diária máxima recomendada é de 30 mg durante as três semanas iniciais do tratamento. Na fase de continuação do tratamento a dose diária máxima recomendada é de 20 mg.

REAÇÕES ADVERSAS: Anemia (incluindo os respectivos parâmetros laboratoriais); Hemorragia ocular (incluindo hemorragia conjuntival); Sangramento gengival, hemorragia do trato gastrointestinal (incluindo hemorragia retal), dores abdominais e gastrointestinais, dispepsia, náusea, constipação, diarreia, vômito; Febre, edema periférico, diminuição geral da força e energia (incluindo fadiga e astenia); Hemorragia pós-procedimento (incluindo anemia pós-operatória e hemorragia da incisão, contusão); Aumento das transaminases; Dor nas extremidades; Tontura, cefaleia; Hemorragia do trato urogenital (incluindo hematúria e menorragia), disfunção renal (incluindo aumento da creatinina e da ureia no sangue); Epistaxe, hemoptise; Prurido (incluindo casos incomuns de prurido generalizado), rash, equimose, hemorragia cutânea e subcutânea; Hipotensão, hematoma. "Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA." Registro M.S. nº. 1.0235.1283/ Farm. Resp. Dra. Telma Elaine Spina/ CRF - SP 22.234/ EMS S/A/ Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08/ Bairro Chácara Assay/ Hortolândia - SP/ CEP 13186-901/ 57.507.378/0003-65/ INDÚSTRIA BRASILEIRA. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. "SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO". Documentação científica e informações adicionais estão disponíveis no Serviço de Atendimento ao Consumidor e no serviço de atendimento aos profissionais prescritores e dispensadores de medicamentos. SAC 0800 019 1914/ mb-176278-EMS-19042021

Referências bibliográficas: 1. Dobreaanu, et al. *Europace* 2013;15:1223-25. 2. Kirchhof P, et al. *Eur Heart J*. 2007;28:2803-17. 3. *Neurology* 2007;69:546-54. 4. *Our Heart J* 2005;26:2422-34. 5. *European Heart Journal* 2016, doi: 10.1093/eurheartj/ehw210. 6. *Clin Electrophysiol* 2007; 30:458. 7. *European Heart Journal* 2006, 27:2201. 8. *Europace* 2005, 7 Suppl 2: 71-82. 9. *J Clin Exp Heart J* 2006; 12:123. doi:10.4172/2155-9880.1000123.