

RESUMO DE ESTUDOS SOBRE RIVAROXABANA

Nome do estudo	Indicação/foco	Terapia	População	Delineamento do estudo	Resultado
XALIA¹	Tratamento da trombose venosa profunda sintomática.	Tipo, dose e duração da terapia para cada paciente ficaram a critério do médico. A dose inicial de 15 mg duas vezes ao dia foi administrada a 2.454 (94%) de 2.619 pacientes, e 1.909 (73%) de todos os pacientes tratados com rivaroxabana trocaram para 20 mg uma vez ao dia após 21 dias. Dos 2.149 pacientes tratados com terapia anticoagulante padrão, 515 (24%) receberam heparina ou fondaparinux apenas e 1.634 (76%) receberam heparina ou fondaparinux mais um antagonista da vitamina K.	A análise primária incluiu 4.768 pacientes de 21 países. Os pacientes que receberam rivaroxabana eram mais jovens (mediana de idade de 59 anos, comparada com 66 anos) e apresentavam menos câncer ativo subjacente (6% comparado com 19%) ou embolia pulmonar concomitante (8% comparado com 12%) do que aqueles que receberam terapia anticoagulante padrão.	Estudo multicêntrico, internacional, prospectivo e não intervencionista de pacientes com trombose venosa profunda objetivamente confirmada, tratados com rivaroxabana ou com terapia anticoagulante padrão (tratamento inicial com heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular ou fondaparinux, geralmente com reposição e seguido por um antagonista da vitamina K) por pelo menos três meses. Os resultados primários de eficácia e segurança foram sangramento maior, tromboembolismo venoso recorrente e mortalidade por todas as causas.	Na prática clínica de rotina, os pacientes tratados com rivaroxabana apresentavam um perfil de risco mais baixo no início do estudo do que aqueles tratados com anticoagulação-padrão. Os resultados ajustados pelo escore de propensão confirmam que a rivaroxabana é uma alternativa segura e eficaz à terapia anticoagulante padrão em uma ampla gama de pacientes. As taxas de sangramento importante e de tromboembolismo venoso recorrente foram baixas em pacientes tratados com rivaroxabana e consistentes com os achados dos estudos de fase 3.
EINSTEIN CHOICE²	Comparação de duas doses de rivaroxabana com as de ácido acetilsalicílico em pacientes com tromboembolismo venoso com 6 a 12 meses de terapia de anticoagulação.	Os pacientes foram designados, em uma proporção de 1:1:1, para receber 20 mg de rivaroxabana, 10 mg de rivaroxabana ou 100 mg de ácido acetilsalicílico, todos administrados uma vez ao dia com alimentos. Os medicamentos do estudo foram administrados por até 12 meses.	No total, 3.365 pacientes de 31 países participaram do estudo. As características dos pacientes nos três grupos eram semelhantes no início do estudo (55% homens; média da idade de 58 anos), assim como a mediana da duração do tratamento do estudo (351 dias).	Nesse estudo randomizado, duplo-cego, de fase 3, o desfecho primário de eficácia foi tromboembolismo venoso recorrente fatal ou não fatal sintomático, e o principal desfecho de segurança foi sangramento maior.	O resultado de eficácia primária ocorreu em 1,5% dos pacientes que receberam 20 mg de rivaroxabana e em 1,2% dos pacientes que receberam 10 mg de rivaroxabana, em comparação com 4,4% dos pacientes que receberam ácido acetilsalicílico ($p < 0,001$ para ambas as comparações). A incidência de eventos adversos foi semelhante nos três grupos. Assim, o risco de um evento recorrente mostrou-se significativamente menor com rivaroxabana em dose de tratamento (20 mg) ou profilática (10 mg) do que com ácido acetilsalicílico, sem um aumento significativo nas taxas de sangramento.
HoT-PE³	Analisar a eficácia e a segurança da transição precoce do tratamento hospitalar para o ambulatorial na embolia pulmonar (EP) aguda de baixo risco, usando o inibidor oral do fator Xa rivaroxabana.	O esquema de dosagem de rivaroxabana era de 15 mg duas vezes ao dia durante as primeiras três semanas, seguido de 20 mg uma vez ao dia durante pelo menos três meses. A redução da dose de manutenção para 15 mg uma vez ao dia foi possível a critério do médico assistente para pacientes com depuração da creatinina abaixo de 50 mL/min.	De 525 pacientes incluídos na análise intermediária da população intenção de tratar (ITT), 240 (45,7%) eram mulheres e a média de idade era de 57 (intervalo de 18-90) anos. A duração média entre o início dos sintomas e o diagnóstico de EP foi de quatro (intervalo interquartil 2-9) dias.	Estudo de fase 4, prospectivo, multicêntrico, de braço único e iniciado pelo investigador. O desfecho primário foi tromboembolismo venoso (TEV) recorrente sintomático ou morte relacionada à EP em três meses.	O resultado primário de eficácia de TEV sintomático recorrente ou morte relacionada com EP em três meses ocorreu em três (0,6%; valor de p unilateral $< 0,0001$) dos pacientes da população ITT, um número suficientemente baixo para preencher a condição de encerramento antecipado do estudo. Dessa forma, a alta precoce e o tratamento domiciliar com rivaroxabana são eficazes e seguros em pacientes com EP aguda de baixo risco cuidadosamente selecionados.
SELECT-D: 12 m⁴	Avaliar a recorrência do tromboembolismo venoso (TEV) e o sangramento, com ou sem anticoagulação, por mais de seis meses de tratamento em pacientes com câncer.	Os pacientes que consentiram na segunda randomização foram randomizados e designados aleatoriamente para rivaroxabana ou placebo em uma proporção de 1:1.	Após seis meses de tratamento experimental para TEV, os pacientes com câncer ativo e trombose venosa profunda residual (TVPR) ou embolia pulmonar (EP) eram elegíveis para randomização para mais seis meses de rivaroxabana ou placebo. A segunda randomização terminou prematuramente devido ao baixo recrutamento, pois apenas 92 dos 300 pacientes planejados foram recrutados.	Estudo de extensão do ensaio SELECT-D. O desfecho primário foi a recorrência de TEV em 12 meses.	Após seis meses, apenas 4% dos pacientes tratados com rivaroxabana (4%), em comparação com placebo (14%), tiveram recorrência de TEV (<i>hazard ratio</i> [HR]: 0,32; intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,06-1,58). A taxa de sobrevida geral para os pacientes no braço de rivaroxabana em seis meses da segunda randomização foi de 89% (IC de 95%: 75-95) e para aqueles no braço de placebo foi de 87% (IC de 95%: 73-94) – HR: 1,16; IC de 95%: 0,36-3,81). As taxas de sangramento maior e não maior clinicamente relevante foram menores no grupo placebo, 0 % e 0 % versus rivaroxabana 5% (IC de 95%, 1-18) e 4% (IC de 95%, 1-17), enquanto o número de eventos embólicos foi menor com a rivaroxabana (estatisticamente não significativo, provavelmente devido ao baixo número de eventos). O estudo mostrou a importância da decisão individualizada se considerando o risco de trombose vs. de sangramento nesta população de pacientes. O SELECT-D forneceu valores numéricos destes riscos sendo informações úteis para a tomada de decisão.
XANTUS Pooled⁵	Prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) em pacientes com fibrilação atrial (FA).	Rivaroxabana 20 mg uma vez ao dia em pacientes com <i>clearance</i> de creatinina ≥ 50 mL/min e 15 mg uma vez ao dia em pacientes com <i>clearance</i> de creatinina < 50 mL/min.	Foram incluídos 11.122 pacientes de 47 países da Europa, Ásia, África e América. A idade média dos pacientes foi de 70,5 anos e 57,1% dos pacientes eram do sexo masculino. As comorbidades associadas a AVC ou eventos hemorrágicos eram frequentes e incluíam insuficiência cardíaca congestiva (21,2%), hipertensão (76,2%), <i>diabetes mellitus</i> (22,3%) e AVC prévio/embolia sistêmica não relacionada ao sistema nervoso central/ataque isquêmico transitório (21,3%).	Análise agrupada pré-planejada dos estudos no programa XANTUS (estudos XANTUS, XANAP e XANTUS-EL). Os resultados primários foram relacionados à segurança da rivaroxabana e registrados como eventos adversos emergentes do tratamento (EAETs) ou eventos adversos graves (EAGs).	A taxa de sangramento maior foi de 1,7 evento/100 pacientes-ano (intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,5-2,0) e a de AVC ou embolia sistêmica foi de 1,0 evento/100 pacientes-ano (IC de 95%: 0,8-1,2). Assim, esse estudo mostrou baixas taxas de sangramento e AVC em pacientes com FA tratados com rivaroxabana, com baixa descontinuação do tratamento em diferentes regiões do mundo. Os resultados foram amplamente consistentes em todas as regiões.
COSIMO⁶	Resultados relatados pelo paciente associados à troca para rivaroxabana para o tratamento de TEV associado ao câncer.	A maioria dos pacientes trocou para rivaroxabana a partir da terapia com heparina de baixo peso molecular – HBPM ($n=488$, 96,6%), 8 (1,6%) pacientes de um antagonista da vitamina K e 9 (1,8%) pacientes de fondaparinux. Os pacientes receberam uma mediana de 100 dias ou 3,3 meses de terapia anticoagulante para tromboembolismo venoso (TEV) antes de trocar para rivaroxabana. A maioria dos pacientes foi tratada com rivaroxabana por pelo menos três meses ($n=457$, 90,5%) e, ao final do período de observação, 302 (59,8%) permaneceram com rivaroxabana. A duração média do tratamento com rivaroxabana foi de 176 dias.	A média da idade era de 64 anos, sendo cerca de 45% homens.	Estudo de coorte prospectivo, não intervencionista, de braço único. O desfecho primário foi a mudança na pontuação da ACTS Burdens entre o início do estudo e a semana 4.	As pontuações médias do ACTS Burdens foram significativamente maiores na semana 4 em comparação com o início do estudo (55,6 vs. 51,8 de uma pontuação máxima de 60, respectivamente; $p < 0,0001$; tamanho do efeito: 0,6) no conjunto de análise ACTS na semana 4 ($n=381$ pacientes), significando um aumento clinicamente significativo na satisfação com o tratamento. Esse resultado persistiu nos meses 3 e 6. Em conclusão, os pacientes com TEV associado ao câncer que trocaram o tratamento de HBPM, fondaparinux ou antagonista da vitamina K para rivaroxabana relataram melhora na satisfação com o tratamento.

Referências: 1. Ageno W, Mantovan LG, Haas S, Kreutz R, Monje D, Schneider J, et al. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study. *Lancet Haematol.* 2016;3(1):e12-21. 2. Weitz JJ, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al.; EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017;376(13):1211-22. 3. Barco S, Schmidtmann I, Ageno W, Bauersachs RM, Becattini C, Bernardi E, et al.; HoT-PE Investigators. Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial. *Eur Heart J.* 2020;41(4):509-18. 4. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial(Select-d). *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2017-2023. 5. Kirchhof P, Radajdeh G, Kim YH, Lanas F, Haas S, Amareno P, et al.; Global XANTUS program Investigators. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(2):141-53. 6. Cohen AT, Maraveyas A, Beyer-Westendorf J, Lee AYY, Folkerts K, Abdelgawwad K, et al.; COSIMO Investigators. Patient-reported outcomes associated with changing to rivaroxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism – The COSIMO study. *Thromb Res.* 2021;206:1-4.

Chegou!

Rivaroxabana agora é

VABAM

rivaroxabana 10mg

O cuidado chegou para todos.*

SEGURANÇA:

- Baixa interação medicamentosa**
- Sem restrição alimentar¹

até
51%
mais acessível **VS**
o produto referência²

SIMPLICIDADE:

- Sem ajuste de dose***
- Sem monitoração da coagulação¹



*Para todos os pacientes que necessitam de anticoagulante. **Versus as interações medicamentosas da varfarina. *** Para pacientes classificados como "populações especiais" - vide bula.

Contraindicação: pacientes com hipersensibilidade à rivaroxabana ou a qualquer outro componente do produto.
Interação Medicamentosa: inibidores potentes da CYP3A4 e inibidores da gp-P.

Vabam® - rivaroxabana 10mg, 15mg ou 20mg. Comprimido revestido. MS 17817.08/7. VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL. USO ADULTO. INDICAÇÕES: 10mg, 15mg e 20mg, para a prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes adultos submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou quadril, para o tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) recorrentes, em adultos; 15mg e 20mg, para prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes adultos com fibrilação atrial não-valorul 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. CONTRAINDICAÇÕES: pacientes com hipersensibilidade à rivaroxabana ou a qualquer outro componente do produto. Pacientes com sangramento ativo clinicamente significativo. Pacientes com doença hepática associada à coagulação, levando a um risco de sangramento clinicamente relevante. 15mg e 20mg: pacientes crônicos com Child-Pugh B e C. Contraindicado durante toda a gravidez. Só pode ser administrado depois que for descontinuada a amamentação. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: 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; úlceras gastrointestinais recentes; neuropatia vascular; hemorragia intracraniana ou intracerebral; reente; anormalidades vasculares, intraespirais ou intracerebrais; cirurgia, cerebral, espinhal ou oftalmológica; reente; bronquite crônica ou história de sangramento pulmonar. Quando anestesia neurológica (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. Se um procedimento invasivo ou uma intervenção cirúrgica forem necessários, deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes da intervenção. Não é recomendado para trombolitílica em pacientes que foram recentemente submetidos à substituição da válvula aórtica transcataler (TAVR). Não é recomendado em pacientes com antecedentes de trombose diagnosticados com síndrome antifosfolípide e com persistência tripla positiva. Deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal moderada (CrCl < 30-30 mL/min) que estejam recebendo medicamentos que levam ao aumento da concentração de rivaroxabana no plasma. Em pacientes com insuficiência renal grave (CrCl < 30 mL/min), os níveis plasmáticos de rivaroxabana podem elevar-se significativamente, o que pode levar a um aumento do risco de sangramento. Pacientes que apresentarem estas reações adversas não devem dirigir ou operar máquinas. CONTEÚDO: 30 comprimidos. CONTEÚDO EM MULHERES EM DADE FÉRTIL, SOMENTE COM UM MÉTODO CONTRACEPTIVO EFICAZ. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: inibidores potentes da CYP3A4, inibidores da gp-P, ceftazolidim, anímicozido azólico, inibidor da protease do HIV, claritromicina, eritromicina, fluconazol, rifamicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, eva de São João, anticoagulantes; REAÇÕES ADVERSAS: comuns (>10% e <10%): anemia, hemorragia ocular, sangramento gengival, hemorragia do trato gastrointestinal, dores abdominais, diarreia, náusea, constipação, dor de cabeça, vômito, febre, edema periférico, diminuição geral da força e energia, hemorragia pós-procedimento, contusão, aumento das transaminases, dor nas extremidades, tontura, trefala, hemorragia do trato urogenital, distúrbio renal, epistaxe, hemiparesia, prurido, estresse, hemorragia cutânea e subcutânea e hematoma. POSOLOGIA: 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 dose recomendada para o tratamento inicial de TVP e EP agudos é de 15 mg duas vezes ao dia para as três primeiras semanas, seguido por 20 mg uma vez ao dia para a continuação do tratamento e para prevenção da TVP e de EP recorrentes. Prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial não-valorul: a dose recomendada é de 20 mg uma vez ao dia. Vabam® 15 mg e 20 mg devem ser administrados com alimentos. VENDA: SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA; MB02/21. MATERIAL DESTINADO EXCLUSIVAMENTE AO PROFISSIONAL DE SAÚDE. Referência consultada: 1. Bula do produto Vabam, 2. Revista Karos, Setembro, 2021.

Mantecorp
Farmasa