

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; retinopatia 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 recaptção de serotonina (ISRSs) e inibidores da recaptção 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. **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 destes 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 trombopprofilaxia. 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 trombopprofilaxia em pacientes que foram recentemente submetidos a substituição da válvula aórtica transcaterter (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 triplo 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). **Insuficiência renal:** VYNAXA® deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal moderada (CICr < 50-30 mL/min) que estejam recebendo comedições que levam ao aumento da concentração de rivaroxabana no plasma. Em pacientes com insuficiência renal grave (CICr < 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 CICr < 30-15 mL/min. Não há dados clínicos disponíveis para pacientes com insuficiência renal grave (CICr < 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 antimicóticos 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 recomendado em pacientes recebendo tratamento sistêmico concomitante com antimicóticos 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 antimicótico azólico fluconazol, 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 de TVP e EP recorrentes: pacientes com embolia pulmonar hemodinamicamente instáveis ou pacientes que necessitam de trombólise ou embolectomia pulmonar:** rivaroxabana não é recomendado 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, antimicótico 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 $C_{\text{máx}}$ 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 da 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 de $C_{\text{máx}}$ 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 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 claritromicina (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 $C_{\text{máx}}$. Este aumento, que está próximo da magnitude da variabilidade normal da AUC e $C_{\text{máx}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ média da rivaroxabana. Este aumento está dentro da magnitude de variabilidade normal da AUC e $C_{\text{máx}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ quando comparado a indivíduos com função renal normal sem comedicação. 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 $C_{\text{máx}}$ quando comparado a indivíduos com função renal normal sem comedicação. 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 $C_{\text{máx}}$ média. Este aumento está dentro da magnitude da variabilidade normal de AUC e $C_{\text{máx}}$ 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 trombina endógena foram aditivos. Se for desejado testar os efeitos farmacodinâmicos de rivaroxabana durante o período de conversão, a atividade anti-fator Xa, PiCT 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 mútuas 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 da 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 de 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 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.

“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 imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos 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