

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 1 mg/mL granuli per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

I granuli contengono 19,7 mg di rivaroxaban per grammo.

Ogni flacone contiene 51,7 mg di rivaroxaban o 103,4 mg di rivaroxaban.

Dopo la ricostituzione, la sospensione orale contiene 1 mg di rivaroxaban per mL.

Eccipienti con effetti noti

Ogni mL della sospensione orale ricostituita contiene 1,8 mg di sodio benzoato (E 211), vedere paragrafo 4.4.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Granuli per sospensione orale
Granuli bianchi

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del tromboembolismo venoso (TEV) e prevenzione delle recidive di TEV nei neonati a termine, nei lattanti e bambini piccoli, nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni dopo almeno 5 giorni di trattamento anticoagulante parenterale iniziale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose e la frequenza di somministrazione sono determinate in base al peso corporeo (Tabella 1).

Tabella 1: Dose raccomandata di Xarelto in pazienti pediatrici dai neonati a termine (dopo almeno 10 giorni di nutrizione orale e di peso pari ad almeno 2,6 kg) ai bambini di età inferiore a 18 anni

Peso corporeo [kg]		Regime Dose di rivaroxaban			Dose giornaliera totale	Siringa blu adatta
		(1 mg di rivaroxaban corrisponde a 1 mL di sospensione)				
Min	Max	una volta al giorno	2 volte al giorno	3 volte al giorno		
2,6	< 3			0,8 mg	2,4 mg	1 mL
3	< 4			0,9 mg	2,7 mg	1 mL
4	< 5			1,4 mg	4,2 mg	5 mL
5	< 7			1,6 mg	4,8 mg	5 mL
7	< 8			1,8 mg	5,4 mg	5 mL
8	< 9			2,4 mg	7,2 mg	5 mL
9	< 10			2,8 mg	8,4 mg	5 mL
10	< 12			3,0 mg	9,0 mg	5 mL
12	< 30		5 mg		10 mg	5 mL o 10 mL
30	< 50	15 mg			15 mg	10 mL
≥ 50		20 mg			20 mg	10 mL

Il peso del bambino deve essere monitorato e la dose riesaminata regolarmente, specialmente per i bambini di peso inferiore a 12 kg al fine di garantire il mantenimento di una dose terapeutica. Gli aggiustamenti della dose devono essere fatti solo in base ai cambiamenti del peso corporeo.

Frequenza di somministrazione:

- *Per il regime di una volta al giorno*
Le dosi devono essere prese a distanza di 24 ore circa l'una dall'altra.
- *Per il regime di due volte al giorno*
Le dosi devono essere prese a distanza di 12 ore circa l'una dall'altra.
- *Per il regime di tre volte al giorno*
Le dosi devono essere prese a distanza di 8 ore circa l'una dall'altra.

Per i pazienti di peso corporeo superiore a 2,6 kg e inferiore a 30 kg, deve essere usata solo la sospensione orale. Non suddividere le compresse di Xarelto o usare le compresse di Xarelto a dosaggio più basso nel tentativo di fornire dosi ai bambini di peso corporeo inferiore a 30 kg.

Per i pazienti di peso corporeo pari ad almeno 30 kg, possono essere somministrate una volta al giorno la sospensione orale o le compresse di Xarelto da 15 mg o 20 mg di dosaggio.

La sospensione orale di Xarelto è fornita con le siringhe blu da 1 mL, 5 mL o 10 mL (siringa di somministrazione orale) con il relativo adattatore. Per garantire un dosaggio accurato si raccomanda di usare le siringhe blu nel modo seguente (vedere Tabella 1):

- La siringa blu da 1 mL (con tacche di misura ogni 0,1 mL) può essere usata in pazienti di peso inferiore a 4 kg
- La siringa blu da 5 mL (con tacche di misura ogni 0,2 mL) può essere usata in pazienti di peso superiore a 4 kg e inferiore a 30 kg
- La siringa blu da 10 mL (con tacche di misura ogni 0,5 mL) è raccomandata solo per l'uso in pazienti di peso pari o superiore a 12 kg

Per i pazienti di peso superiore a 12 kg e inferiore a 30 kg possono essere usate le siringhe blu da 5 mL o da 10 mL.

Si raccomanda all'operatore sanitario di consigliare al paziente o al caregiver quale siringa blu utilizzare per assicurarsi che venga somministrato il volume corretto.

L'opuscolo delle Istruzioni per l'uso è fornito insieme al medicinale.

Inizio del trattamento

- *Pazienti pediatrici da neonati a termine a meno di 6 mesi di età*
Il trattamento dei pazienti pediatrici da neonati a termine a meno di 6 mesi di età, che sono nati ad almeno 37 settimane di gestazione, di un peso di almeno 2,6 kg e sono stati nutriti per via orale per almeno 10 giorni, devono iniziare seguendo almeno 5 giorni di trattamento anticoagulante parenterale iniziale (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Xarelto è dosato in base al peso corporeo usando la formulazione in sospensione orale (vedere Tabella 1).
- *Pazienti pediatrici da 6 mesi a meno di 18 anni di età*
Il trattamento dei pazienti pediatrici da 6 mesi a meno di 18 anni di età deve essere iniziato dopo almeno 5 giorni di trattamento anticoagulante parenterale iniziale (vedere paragrafo 5.1). Xarelto è dosato in base al peso corporeo (vedere Tabella 1).

Durata del trattamento

- *Tutti i bambini, eccetto quelli di età inferiore a 2 anni con trombosi correlata al catetere*
La terapia deve essere continuata per almeno 3 mesi. Il trattamento può essere esteso fino a un massimo di 12 mesi quando clinicamente necessario. Non ci sono dati disponibili nei bambini a supporto di una riduzione della dose dopo 6 mesi di trattamento. Il rapporto beneficio-rischio della prosecuzione della terapia dopo 3 mesi deve essere valutato su base individuale tenendo conto del rischio di trombosi ricorrente rispetto al potenziale rischio di sanguinamento.
- *Bambini di età inferiore a 2 anni con trombosi correlata al catetere*
La terapia deve essere continuata per almeno 1 mese. Il trattamento può essere esteso fino a un massimo di 3 mesi quando clinicamente necessario. Il rapporto beneficio-rischio della prosecuzione della terapia dopo 1 mese deve essere valutato su base individuale tenendo conto del rischio di recidiva di trombosi rispetto al potenziale rischio di sanguinamento.

Dosi dimenticate

- *Regime di una volta al giorno*
Se assunta una volta al giorno, una dose dimenticata deve essere presa non appena possibile dopo essersene accorti, ma solo se nello stesso giorno. Se ciò non fosse possibile, il paziente deve saltare la dose e continuare con la successiva come prescritto. Il paziente non deve prendere due dosi per compensare la dose dimenticata.
- *Regime di due volte al giorno*
Se assunta due volte al giorno, una dose mattutina dimenticata deve essere presa immediatamente dopo essersene accorti, anche insieme alla dose serale. Una dose serale dimenticata può solo essere persa la sera stessa, il paziente non deve prendere due dosi il mattino successivo.
- *Regime di tre volte al giorno*
Se assunta tre volte al giorno, il programma di somministrazione tre volte al giorno a circa 8 ore di intervallo deve semplicemente essere ripreso alla successiva dose programmata senza compensare la dimenticanza della dose.

Il giorno successivo, il bambino deve continuare il proprio regime normale di una, due o tre volte al giorno.

Passaggio dagli anticoagulanti parenterali a Xarelto

Per i pazienti in trattamento con un anticoagulante parenterale, iniziare la terapia con Xarelto da 0 a 2 ore prima del momento in cui era programmata la somministrazione successiva del medicinale parenterale (ad es. eparina a basso peso molecolare) o del momento dell'interruzione di un medicinale parenterale somministrato in modo continuo (ad es. eparina non frazionata endovenosa).

Passaggio da Xarelto agli anticoagulanti parenterali

Interrompere Xarelto e somministrare la prima dose dell'anticoagulante parenterale quando la dose successiva di Xarelto avrebbe dovuto essere somministrata.

Passaggio dagli antagonisti della vitamina K (AVK) a Xarelto

Il trattamento con AVK deve essere interrotto e la terapia con Xarelto iniziata quando l'International Normalised Ratio (INR) è $\leq 2,5$.

Nei pazienti che passano dagli AVK a Xarelto, dopo l'assunzione di Xarelto i valori dell'INR saranno falsamente elevati. L'INR non è indicato per misurare l'attività anticoagulante di Xarelto e quindi non deve essere utilizzato (vedere paragrafo 4.5).

Passaggio da Xarelto agli antagonisti della vitamina K (AVK)

Durante la transizione da Xarelto agli AVK esiste la possibilità di un effetto anticoagulante inadeguato. Ogni qualvolta si passi ad un altro anticoagulante deve essere assicurato un livello di anticoagulazione adeguato e continuo. Si noti che Xarelto può contribuire a innalzare l'INR.

I bambini che passano da Xarelto agli AVK devono continuare Xarelto per 48 ore dopo la prima dose di AVK. Dopo 2 giorni di co-somministrazione, si deve effettuare un esame dell'INR prima della successiva dose programmata di Xarelto. Si consiglia di continuare la co-somministrazione di Xarelto e AVK finché l'INR non è $\geq 2,0$. Una volta che Xarelto è stato interrotto, l'esame dell'INR può essere effettuato in modo affidabile 24 ore dopo l'ultima dose (vedere sopra e paragrafo 4.5).

Popolazioni particolari

Compromissione renale

- Bambini di età pari o superiore a 1 anno con compromissione renale lieve (tasso di filtrazione glomerulare 50 -80 mL/min/1,73 m²): non è richiesto alcun aggiustamento della dose, in base ai dati ottenuti negli adulti e ai dati limitati sui pazienti pediatrici (vedere paragrafo 5.2).
- Bambini di età pari o superiore a 1 anno con compromissione renale moderata o grave (tasso di filtrazione glomerulare < 50 mL/min/1,73 m²): Xarelto non è raccomandato in quanto non ci sono dati clinici disponibili (vedere paragrafo 4.4).
- Bambini di età inferiore a 1 anno: la funzione renale deve essere determinata soltanto usando la creatinina sierica. Xarelto non è raccomandato in bambini di età inferiore a 1 anno con creatinina sierica al di sopra del 97,5° percentile (vedere Tabella 2), in quanto non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 2: Valori di riferimento della creatinina sierica in bambini di età inferiore a 1 anno (Boer et al, 2010)

Età	97,5° percentile di creatinina ($\mu\text{mol/L}$)	97,5° percentile di creatinina (mg/dL)
Giorno 1	81	0,92
Giorno 2	69	0,78
Giorno 3	62	0,70
Giorno 4	58	0,66
Giorno 5	55	0,62
Giorno 6	53	0,60
Giorno 7	51	0,58
Settimana 2	46	0,52
Settimana 3	41	0,46
Settimana 4	37	0,42
Mese 2	33	0,37
Mese 3	30	0,34
Mese 4-6	30	0,34
Mese 7-9	30	0,34
Mese 10-12	32	0,36

Compromissione epatica

Non ci sono dati clinici disponibili in bambini con compromissione epatica.

Xarelto è controindicato nei pazienti con patologie epatiche associate a coagulopatia e rischio emorragico clinicamente significativo, compresi i pazienti cirrotici con Child Pugh B e C (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Peso corporeo

Per i bambini la dose è determinata in base al peso corporeo (vedere sopra Posologia).

Sesso

Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2)

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Xarelto nei bambini di età compresa tra 0 e < 18 anni non sono state stabilite in indicazioni diverse dal trattamento del tromboembolismo venoso (TEV) e della prevenzione delle recidive di TEV. Non ci sono dati disponibili per le altre indicazioni. Pertanto, l'uso di Xarelto nei bambini di età inferiore a 18 anni non è raccomandato in indicazioni diverse dal trattamento del TEV e dalla prevenzione delle recidive di TEV.

Modo di somministrazione

Xarelto è per uso orale.

La sospensione orale deve essere assunta con l'alimentazione o con del cibo (vedere paragrafo 5.2).

Per dettagli sulla preparazione e la somministrazione della sospensione orale vedere paragrafo 6.6.

La sospensione orale può essere somministrata tramite sonda nasogastrica o gastrica (vedere paragrafi 5.2 e 6.6).

Ogni dose deve essere immediatamente seguita dall'assunzione di una porzione tipica di liquidi. Questa porzione tipica può includere il volume di liquido usato per l'alimentazione.

Nel caso in cui il paziente sputi immediatamente la dose o vomiti entro 30 minuti dall'assunzione della dose, deve essere somministrata una nuova dose. Se il paziente, però, vomita più di 30 minuti dopo la dose, questa non deve essere risomministrata e la dose successiva deve essere assunta come previsto.

Se la sospensione orale non è immediatamente disponibile, quando sono prescritte dosi di 15 mg o 20 mg di rivaroxaban, è possibile frantumare la compressa da 15 mg o da 20 mg e mescolarla con acqua o purea di mele immediatamente prima dell'uso e somministrarla per via orale (vedere paragrafi 5.2 e 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Emorragie clinicamente significative in atto.

Lesione o condizione tale da costituire un rischio significativo di sanguinamento maggiore. Questo può includere ulcerazione gastrica recente o in corso, presenza di neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento, recente traumatismo cerebrale o spinale, recente intervento chirurgico cerebrale, spinale od oftalmico, recente emorragia intracranica, varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o disfunzioni vascolari maggiori a livello intraspinale o intracerebrale.

Trattamento concomitante con altri anticoagulanti, come le eparine non frazionate, le eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina, ecc.), i derivati dell'eparina (fondaparinux, ecc.), gli anticoagulanti orali (warfarin, dabigatran etexilato, apixaban, ecc.), tranne nel caso specifico di cambiamento di terapia anticoagulante (vedere paragrafo 4.2) o quando le eparine non frazionate siano somministrate a dosi necessarie per mantenere in efficienza un catetere centrale aperto, venoso o arterioso (vedere paragrafo 4.5).

Patologie epatiche associate a coagulopatia e rischio emorragico clinicamente significativo, compresi i pazienti cirrotici con Child Pugh B e C (vedere paragrafo 5.2).

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda la sorveglianza secondo la prassi usuale nel paziente in terapia anticoagulante per l'intera durata del trattamento.

Nelle seguenti popolazioni di pazienti il dosaggio di rivaroxaban non può essere determinato in modo affidabile e non è stato studiato. Non è quindi raccomandato in bambini di età inferiore a 6 mesi che:

- sono nati a meno di 37 settimane di gestazione, oppure
- hanno un peso corporeo inferiore a 2,6 kg, oppure
- sono stati nutriti per via orale per meno di 10 giorni.

Rischio emorragico

Come con gli altri anticoagulanti, i pazienti che assumono Xarelto devono essere attentamente monitorati in relazione ai segni di sanguinamento. Si raccomanda di usarlo con cautela nelle condizioni di aumentato rischio di emorragia. La somministrazione di Xarelto dev'essere sospesa in caso di grave emorragia (vedere paragrafo 4.9).

Negli studi clinici i sanguinamenti della mucosa (ad es. epistassi, sanguinamenti gengivali, gastrointestinali, genito-urinari compresi sanguinamenti vaginali anomali o mestruazioni più abbondanti) e l'anemia sono stati segnalati più frequentemente durante il trattamento a lungo termine con rivaroxaban rispetto al trattamento

con AVK. Perciò, oltre ad un'adeguata sorveglianza clinica, può essere importante, se ritenuto opportuno, effettuare dei controlli di laboratorio su emoglobina/ematocrito per rilevare dei sanguinamenti occultie quantificare la rilevanza clinica dei sanguinamenti evidenti.

Diverse sottopopolazioni di pazienti, descritte di seguito in dettaglio, hanno un rischio emorragico aumentato. Tali pazienti devono essere sottoposti ad attento monitoraggio per la comparsa di segni e sintomi di complicanze emorragiche e anemia dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Una riduzione dell'emoglobina o della pressione arteriosa di origine sconosciuta deve indurre a ricercare un focolaio emorragico.

Anche se il trattamento con rivaroxaban non richiede il monitoraggio continuo dell'esposizione, la misurazione dei livelli di rivaroxaban con un dosaggio quantitativo calibrato anti-fattore Xa può essere utile in situazioni eccezionali, quando la conoscenza dell'esposizione a rivaroxaban può essere d'aiuto nel prendere una decisione clinica, come nei casi di sovradosaggio e di chirurgia d'emergenza (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Nei bambini con trombosi del seno venoso cerebrale che hanno un'infezione del SNC sono disponibili dati limitati (vedere paragrafo 5.1). Il rischio di sanguinamento deve essere valutato con attenzione prima e durante la terapia con rivaroxaban.

Compromissione renale

Xarelto non è raccomandato in bambini di età pari o superiore a 1 anno con compromissione renale moderata o grave (tasso di filtrazione glomerulare < 50 mL/min/1,73 m²) in quanto non ci sono dati clinici disponibili. Xarelto non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 1 anno con creatinina sierica superiore al 97,5° percentile, in quanto non ci sono dati clinici disponibili.

Interazioni con altri medicinali

Non ci sono dati clinici disponibili in bambini che ricevono un trattamento sistemico concomitante con potenti inibitori del CYP3A4 e della P-gp.

Xarelto è sconsigliato nei pazienti in trattamento concomitante con antimicotici azolici per via sistemica (quali ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo) o inibitori delle proteasi del HIV (ad es. ritonavir). Questi principi attivi sono potenti inibitori del CYP3A4 e della P-gp e possono pertanto aumentare le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban in misura clinicamente rilevante (in media 2,6 volte) che può essere causa di un aumento del rischio emorragico (vedere paragrafo 4.5).

Usare cautela se i pazienti sono trattati congiuntamente con medicinali che influiscono sull'emostasi, come i medicinali anti-infiammatori non steroidei (FANS), l'acido acetilsalicilico e gli antiaggreganti piastrinici gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI). Per i pazienti a rischio di ulcera dell'apparato gastrointestinale può essere preso in considerazione un idoneo trattamento profilattico (vedere paragrafo 4.5).

Altri fattori di rischio emorragico

Come con altri antitrombotici, rivaroxaban non è raccomandato nei pazienti ad aumentato rischio emorragico, come in caso di:

- disturbi emorragici congeniti o acquisiti
- ipertensione arteriosa non controllata
- altra malattia gastrointestinale senza ulcerazione attiva che può potenzialmente portare a complicanze emorragiche (per esempio malattia infiammatoria intestinale, esofagite, gastrite e malattia da reflusso gastroesofageo)
- retinopatia vascolare
- bronchiectasia o anamnesi di emorragia polmonare

Pazienti con cancro

Pazienti con malattia maligna possono essere contemporaneamente a più alto rischio di sanguinamento e trombosi. In pazienti con cancro in fase attiva, il beneficio individuale del trattamento antitrombotico deve essere valutato rispetto al rischio di sanguinamento, in relazione a sede del tumore, terapia antineoplastica e stadio della malattia. Durante la terapia con rivaroxaban, i tumori localizzati nel tratto gastrointestinale o genitourinario sono stati associati con un aumento del rischio di sanguinamento.

In pazienti con neoplasie maligne, ad alto rischio di sanguinamento, l'uso di rivaroxaban è controindicato (vedere il paragrafo 4.3).

Pazienti con protesi valvolari

Rivaroxaban non deve essere usato per la tromboprofilassi in pazienti recentemente sottoposti alla sostituzione della valvola aortica transcateretere (TAVR). La sicurezza e l'efficacia di Xarelto non sono state studiate in pazienti con protesi valvolari cardiache; pertanto, non vi sono dati a sostegno di un'azione anticoagulante adeguata da parte di questo medicinale in questa popolazione di pazienti. Il trattamento con Xarelto non è consigliato in questi pazienti.

Pazienti con sindrome antifosfolipidica

Gli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC), tra cui rivaroxaban, non sono raccomandati nei pazienti con storia pregressa di trombosi ai quali è diagnosticata la sindrome antifosfolipidica. In particolare, per pazienti triplo-positivi (per anticoagulante lupico, anticorpi anticardiolipina e anticorpi anti-beta 2-glicoproteina I), il trattamento con DOAC potrebbe essere associato a una maggiore incidenza di eventi trombotici ricorrenti rispetto alla terapia con antagonisti della vitamina K.

Pazienti con EP emodinamicamente instabili o pazienti che necessitano di trombosi od embolectomia polmonare

Xarelto non è raccomandato come alternativa all'eparina non frazionata in pazienti con embolia polmonare che sono emodinamicamente instabili o che possono essere sottoposti a trombosi od embolectomia polmonare, in quanto la sicurezza e l'efficacia di Xarelto non sono state valutate in queste condizioni cliniche.

Anestesia spinale /epidurale o puntura lombare

In caso di anestesia neurassiale (anestesia spinale /epidurale) o puntura spinale /epidurale, i pazienti trattati con agenti antitrombotici per la prevenzione delle complicanze tromboemboliche sono esposti al rischio di ematoma epidurale o spinale, che può causare una paralisi prolungata o permanente. Questo rischio può aumentare in caso di uso post-operatorio di cateteri epidurali a permanenza o di uso congiunto di medicinali che alterano l'emostasi. Il rischio può aumentare anche in caso di puntura epidurale o spinale traumatica o ripetuta. I pazienti devono essere controllati frequentemente riguardo a segni e sintomi di alterazioni neurologiche (ad es. intorpidimento o debolezza degli arti inferiori, disfunzione intestinale o vescicale). In presenza di compromissione neurologica sono necessari una diagnosi e un trattamento immediati. Prima dell'intervento neurassiale, il medico deve valutare il rapporto tra il beneficio atteso e il rischio presente nei pazienti in terapia anticoagulante o nei pazienti per i quali è in programma una terapia anticoagulante per la profilassi antitrombotica. Non vi è alcuna esperienza clinica riguardo l'uso di rivaroxaban in queste situazioni.

Al fine di ridurre il potenziale rischio di sanguinamento associato all'uso concomitante di rivaroxaban ed anestesia neurassiale (epidurale/spinale) o puntura lombare, si prenda in considerazione il profilo farmacocinetico di rivaroxaban. E' preferibile posizionare o rimuovere un catetere epidurale o eseguire una puntura lombare quando si stima che l'effetto anticoagulante di rivaroxaban sia basso. Tuttavia, non è noto il tempo esatto per raggiungere, in ciascun paziente, un effetto anticoagulante sufficientemente basso, che deve essere valutato rispetto all'urgenza di una procedura diagnostica.

Non ci sono dati disponibili su quando posizionare o rimuovere il catetere neurassiale in bambini che assumono Xarelto. In tali casi, interrompere rivaroxaban e prendere in considerazione l'uso di un anticoagulante parenterale a breve durata d'azione.

Raccomandazioni posologiche prima e dopo procedure invasive e interventi chirurgici

Qualora siano necessari una procedura invasiva o un intervento chirurgico, il trattamento con Xarelto deve essere interrotto, se possibile e sulla base del giudizio clinico del medico, almeno 24 ore prima dell'intervento.

Se la procedura non può essere rimandata, l'aumentato rischio emorragico deve essere valutato in rapporto all'urgenza dell'intervento.

Il trattamento con Xarelto deve essere ripreso al più presto dopo la procedura invasiva o l'intervento chirurgico, non appena la situazione clinica lo consenta e sia stata raggiunta un'emostasi adeguata, in base alla valutazione del medico (vedere paragrafo 5.2).

Reazioni dermatologiche

Durante la sorveglianza post-marketing sono state riportate gravi reazioni cutanee, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson / necrolisi epidermica tossica e la sindrome di DRESS, in associazione con l'uso di rivaroxaban (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sembrano essere a più alto rischio di sviluppare queste reazioni nelle prime fasi del ciclo di terapia: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro le prime settimane di trattamento. Rivaroxaban deve essere interrotto alla prima comparsa di un'eruzione cutanea grave (ad esempio diffusa, intensa e/o vesciche), o qualsiasi altro segno di ipersensibilità associato con lesioni della mucosa.

Informazioni sugli eccipienti

Xarelto granuli per sospensione orale contiene 1,8 mg di sodio benzoato (E 211) per mL di sospensione orale. Il sodio benzoato può aumentare l'ittero (ingiallimento della pelle e degli occhi) nei neonati (di età inferiore a 4 settimane). L'aumento della bilirubinemia a seguito del suo distacco dall'albumina può aumentare l'ittero neonatale che può svilupparsi in kernicterus (depositi di bilirubina non coniugata nel tessuto cerebrale).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per millilitro, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'entità delle interazioni nella popolazione pediatrica non è nota. Per la popolazione pediatrica è necessario tenere conto dei dati sulle interazioni citati sotto che sono stati ottenuti negli adulti e delle avvertenze riportate al paragrafo 4.4.

Inibitori del CYP3A4 e della P-gp

La somministrazione concomitante di rivaroxaban e ketoconazolo (400 mg una volta al giorno) o ritonavir (600 mg due volte al giorno) ha indotto un aumento di 2,6 / 2,5 volte dell'AUC media di rivaroxaban e un aumento di 1,7 / 1,6 volte della C_{max} media di rivaroxaban, con aumento significativo degli effetti farmacodinamici che può essere causa di un aumento del rischio emorragico. Pertanto, l'uso di Xarelto è sconsigliato nei pazienti in trattamento concomitante per via sistemica con antimicotici azolici, quali ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo, o con inibitori delle proteasi del HIV. Questi principi attivi sono inibitori potenti del CYP3A4 e della P-gp (vedere paragrafo 4.4).

Si ritiene che i principi attivi che inibiscono in misura significativa solo una delle vie metaboliche di rivaroxaban, il CYP3A4 oppure la P-gp, aumentino le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban in misura minore. La claritromicina (500 mg due volte al giorno), ad esempio, considerata un inibitore potente del CYP3A4 e un inibitore moderato della P-gp, ha indotto un aumento di 1,5 volte dell'AUC media di rivaroxaban e un aumento di 1,4 volte della C_{max} . L'interazione con la claritromicina non è clinicamente rilevante nella maggior parte dei pazienti, ma può essere potenzialmente significativa nei pazienti ad alto rischio. (Per i pazienti con compromissione renale: vedere paragrafo 4.4).

L'eritromicina (500 mg tre volte al giorno), che inibisce il CYP3A4 e la P-gp in misura moderata, ha indotto un aumento di 1,3 volte dell'AUC media e della C_{max} media di rivaroxaban. L'interazione con l'eritromicina non è clinicamente rilevante nella maggior parte dei pazienti, ma può essere potenzialmente significativa nei pazienti ad alto rischio.

Nei soggetti con compromissione renale lieve, l'eritromicina (500 mg tre volte al giorno) ha indotto un aumento di 1,8 volte dell'AUC media di rivaroxaban e un aumento di 1,6 volte di C_{max} in confronto ai soggetti con funzione renale normale. Nei soggetti con compromissione renale moderata, l'eritromicina ha indotto un aumento di 2,0 volte dell'AUC media di rivaroxaban e un aumento di 1,6 volte di C_{max} in confronto ai soggetti con funzione renale normale. L'effetto dell'eritromicina è additivo a quello dell'insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4).

Il fluconazolo (400 mg una volta al giorno), considerato un inibitore moderato del CYP3A4, ha aumentato di 1,4 volte l'AUC media di rivaroxaban e di 1,3 volte la C_{max} media. L'interazione con il fluconazolo non è clinicamente rilevante nella maggior parte dei pazienti, ma può essere potenzialmente significativa nei pazienti ad alto rischio. (Per i pazienti con insufficienza renale: vedere paragrafo 4.4).

A causa dei limitati dati clinici disponibili con il dronedarone, la sua somministrazione in concomitanza con rivaroxaban deve essere evitata.

Anticoagulanti

Dopo somministrazione congiunta di enoxaparina (40 mg dose singola) e rivaroxaban (10 mg dose singola) è stato osservato un effetto additivo sull'attività anti-fattore Xa in assenza di altri effetti sui test della coagulazione (PT, aPTT). L'enoxaparina non ha modificato la farmacocinetica di rivaroxaban.

A causa del rischio emorragico aumentato, occorre usare cautela in caso di trattamento concomitante con qualsiasi altro anticoagulante (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

FANS / antiaggreganti piastrinici

Dopo somministrazione concomitante di rivaroxaban (15 mg) e 500 mg di naproxene non sono stati osservati aumenti clinicamente rilevanti del tempo di emorragia. Tuttavia, alcuni soggetti possono presentare una risposta farmacodinamica più pronunciata.

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche clinicamente significative in caso di co-somministrazione di rivaroxaban e 500 mg di acido acetilsalicilico.

Il clopidogrel (dose di carico di 300 mg, seguita da una dose di mantenimento di 75 mg) non ha mostrato alcuna interazione farmacocinetica con rivaroxaban (15 mg), ma in una sottopopolazione di pazienti è stato osservato un aumento rilevante del tempo di emorragia, non correlato al grado di aggregazione piastrinica, ai livelli di P-selectina o del recettore GPIIb/IIIa.

Usare cautela se i pazienti sono trattati congiuntamente con FANS (compreso l'acido acetilsalicilico) e antiaggreganti piastrinici, perché questi medicinali aumentano tipicamente il rischio emorragico (vedere paragrafo 4.4).

SSRI/SNRI

Come avviene con altri anticoagulanti, i pazienti possono essere maggiormente a rischio di sanguinamenti in caso di uso concomitante con SSRI o SNRI, a causa del riportato effetto di questi farmaci sulle piastrine. Nei casi in cui sono stati utilizzati contemporaneamente nel corso del programma clinico di rivaroxaban, sono state osservate percentuali numericamente più elevate di sanguinamenti maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti in tutti i gruppi di trattamento.

Warfarin

La transizione di pazienti dall'antagonista della vitamina K warfarin (INR compreso tra 2,0 e 3,0) a rivaroxaban (20 mg) o da rivaroxaban (20 mg) a warfarin (INR compreso tra 2,0 e 3,0) ha indotto un aumento del tempo di protrombina/INR (Neoplastin) più che additivo (possono essere osservati valori singoli di INR fino a 12), mentre gli effetti su aPTT, inibizione dell'attività del fattore Xa e potenziale endogeno di trombina (ETP) sono risultati additivi.

Se si desidera verificare gli effetti farmacodinamici di rivaroxaban durante il periodo di transizione, possono essere utilizzati i test per l'attività anti-fattore Xa, PiCT e Heptest, perché non sono influenzati da warfarin. Il quarto giorno dopo l'ultima dose di warfarin, tutti i test (compresi PT, aPTT, inibizione dell'attività del fattore Xa ed ETP) rispecchiano esclusivamente l'effetto di rivaroxaban.

Se si desidera verificare gli effetti farmacodinamici di warfarin durante il periodo di transizione, si può usare l'INR in corrispondenza della concentrazione minima (C_{valle}) di rivaroxaban (24 ore dopo l'assunzione precedente di rivaroxaban) perché, in quel momento, tale test è influenzato in misura minima da rivaroxaban. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra warfarin e rivaroxaban.

Induttori del CYP3A4

La somministrazione concomitante di rivaroxaban e del potente induttore del CYP3A4 rifampicina ha determinato una riduzione di circa il 50% dell'AUC media di rivaroxaban, con parallela riduzione dei suoi effetti farmacodinamici. Anche l'uso concomitante di rivaroxaban e altri induttori potenti del CYP3A4 (ad es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbital o Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*)) può ridurre le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban. Pertanto, la somministrazione concomitante di induttori potenti del CYP3A4 deve essere evitata, a meno che il paziente non venga controllato con attenzione in merito ai segni e sintomi di trombosi.

Altre terapie concomitanti

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche clinicamente significative in caso di somministrazione concomitante di rivaroxaban e midazolam (substrato del CYP3A4), digossina (substrato della P-gp), atorvastatina (substrato del CYP3A4 e della P-gp) od omeprazolo (inibitore della pompa protonica). Rivaroxaban non inibisce né induce alcuna delle isoforme principali del CYP, come il CYP3A4.

Parametri di laboratorio

I parametri della coagulazione (ad es. PT, aPTT, HepTest) sono alterati come prevedibile per via del meccanismo d'azione di rivaroxaban (vedere paragrafo 5.1).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza e l'efficacia di Xarelto nelle donne in gravidanza non sono state stabilite. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Per la potenziale tossicità riproduttiva, il rischio emorragico intrinseco e l'evidenza che rivaroxaban attraversa la placenta, Xarelto è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Le adolescenti in età fertile devono evitare di iniziare una gravidanza durante il trattamento con rivaroxaban.

Allattamento

La sicurezza e l'efficacia di Xarelto nelle donne che allattano non sono state stabilite. I dati ricavati dagli animali indicano che rivaroxaban è escreto nel latte materno. Pertanto, Xarelto è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3). Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/rinunciare alla terapia.

Fertilità

Non sono stati condotti studi specifici con rivaroxaban per determinarne gli effetti sulla fertilità in uomini e donne. In uno studio di fertilità maschile e femminile condotto nel ratto non sono stati osservati effetti (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Xarelto ha una lieve influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Reazioni avverse come sincope (frequenza: non comune) e capogiri (frequenza: comune) sono state riportate (vedere paragrafo 4.8). I pazienti in cui compaiono queste reazioni avverse non devono guidare veicoli e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

La sicurezza di rivaroxaban è stata determinata in tredici studi di fase III negli adulti che hanno coinvolto 53.103 pazienti esposti a rivaroxaban e in due studi di fase II e uno studio di fase III che hanno coinvolto 412 pazienti pediatrici. Vedere gli studi di fase III elencati nella Tabella 3.

Tabella 3: Numero di pazienti studiati, dose giornaliera totale e durata massima del trattamento negli studi di fase III negli adulti e nei bambini

Indicazione	Numero di pazienti*	Dose giornaliera totale	Durata massima del trattamento
Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi elettivi di sostituzione di anca o di ginocchio	6.097	10 mg	39 giorni
Prevenzione del TEV in pazienti allettati	3.997	10 mg	39 giorni
Trattamento della TVP, dell'EP e prevenzione delle recidive	6.790	Giorno 1 - 21: 30 mg Giorno 22 e successivi: 20 mg Dopo almeno 6 mesi: 10 mg o 20 mg	21 mesi
Trattamento del TEV e prevenzione delle recidive di TEV in neonati a termine e bambini di età inferiore a 18 anni a seguito dell'inizio di un trattamento anticoagulante standard	329	Dose aggiustata in base al peso corporeo per ottenere un'esposizione simile a quella osservata negli adulti trattati per la TVP con 20 mg di rivaroxaban una volta al giorno	12 mesi
Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare	7.750	20 mg	41 mesi
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti dopo sindrome coronarica acuta (SCA)	10.225	Rispettivamente 5 mg o 10 mg, congiuntamente ad ASA o ASA più clopidogrel o ticlopidina	31 mesi
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti con CAD/PAD	18.244	5 mg congiuntamente ad ASA o 10 mg da solo	47 mesi

*Pazienti esposti ad almeno una dose di rivaroxaban

Le reazioni avverse segnalate più comunemente nei pazienti trattati con rivaroxaban sono stati i sanguinamenti (vedere paragrafo 4.4. e "Descrizione delle reazioni avverse selezionate" sotto) (Tabella 4). I sanguinamenti segnalati più comunemente sono stati epistassi (4,5%) ed emorragia del tratto gastrointestinale (3,8%).

Tabella 4: Percentuali degli eventi di sanguinamento* e anemia in pazienti esposti a rivaroxaban negli studi di fase III completati su adulti e bambini

Indicazione	Sanguinamenti di qualsiasi tipo	Anemia
Prevenzione del TEV nei pazienti adulti sottoposti a interventi elettivi di sostituzione di anca o di ginocchio	6,8% dei pazienti	5,9% dei pazienti
Prevenzione del TEV in pazienti allettati	12,6% dei pazienti	2,1% dei pazienti
Trattamento della TVP, dell'EP e prevenzione delle recidive	23% dei pazienti	1,6% dei pazienti
Trattamento del TEV e prevenzione delle recidive di TEV in neonati a termine e bambini di età inferiore a 18 anni a seguito dell'inizio di un trattamento anticoagulante standard	39,5% dei pazienti	4,6% dei pazienti
Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare	28 per 100 anni paziente	2,5 per 100 anni paziente
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti dopo SCA	22 per 100 anni paziente	1,4 per 100 anni paziente
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti con CAD/PAD	6,7 per 100 anni paziente	0,15 per 100 anni paziente**

* Vengono raccolti, segnalati e valutati tutti gli eventi emorragici per tutti gli studi con rivaroxaban.

** Nello studio COMPASS, l'incidenza di anemia è bassa, poiché è stato utilizzato un approccio selettivo alla raccolta degli eventi avversi.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse osservate con Xarelto in pazienti adulti e pediatrici sono riportate di seguito nella Tabella 5, classificate per sistemi e organi (secondo MedDRA) e per frequenza.

Le frequenze sono definite come segue:

molto comune ($\geq 1/10$)

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

non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

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

molto raro ($< 1/10.000$)

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Tabella 5: Tutte le reazioni avverse segnalate nei pazienti adulti degli studi clinici di fase III o durante l'uso successivo all'immissione in commercio* e in due studi di fase II e uno di fase III in pazienti pediatrici

Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				
Anemia (incl. i rispettivi parametri di laboratorio)	Piastrinosi (incl. conta delle piastrine aumentata) ^A , trombocitopenia			
Disturbi del sistema immunitario				
	Reazione allergica, dermatite allergica, angioedema ed edema allergico		Reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico	

Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema nervoso				
Capogiro, cefalea	Emorragia cerebrale e intracranica, sincope			
Patologie dell'occhio				
Emorragia dell'occhio (incl. emorragia della congiuntiva)				
Patologie cardiache				
	Tachicardia			
Patologie vascolari				
Ipotensione, ematoma				
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
Epistassi, emottisi				
Patologie gastrointestinali				
Sanguinamento gengivale, emorragia del tratto gastrointestinale (incl. emorragia rettale), dolore gastrointestinale e addominale, dispepsia, nausea, stipsi ^A , diarrea, vomito ^A	Bocca secca			
Patologie epatobiliari				
Transaminasi aumentata	Compromissione epatica, bilirubina aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata ^A , GGT aumentata ^A	Itterizia, bilirubina coniugata aumentata (con o senza contemporaneo aumento della ALT), colestasi, epatite (incluso traumatismo epatocellulare)		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				
Prurito (incl. casi non comuni di prurito generalizzato), eruzione cutanea, ecchimosi, emorragia cutanea e sottocutanea	Orticaria		Sindrome di Stevens-Johnson/Ne crolisi Epidermica Tossica, sindrome DRESS	

Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				
Dolore a un arto ^A	Emartrosi	Emorragia muscolare		Sindrome compartimentale secondaria a sanguinamento
Patologie renali e urinarie				
Emorragia del tratto urogenitale (incl. ematuria e menorragia ^B), compromissione renale (incl. creatininemia aumentata, urea ematica aumentata)				Insufficienza renale/insufficienza renale acuta secondaria a sanguinamento tale da causare ipoperfusione
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione				
Febbre ^A , edema periferico, riduzione delle forze e dell'energia (incl. stanchezza e astenia)	Sensazione di star poco bene (incl. malessere)	Edema localizzato ^A		
Esami diagnostici				
	LDH aumentata ^A , lipasi aumentata ^A , amilasi aumentata ^A			
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura				
Emorragia postprocedurale (incl. anemia postoperatoria ed emorragia della ferita), contusione, secrezione della ferita ^A		Pseudoaneurisma vascolare ^C		

A: osservato nella prevenzione del TEV in pazienti adulti sottoposti ad interventi chirurgici elettivi di sostituzione di anca o di ginocchio

B: osservato nel trattamento di TVP ed EP e nella prevenzione delle recidive come molto comune nelle donne < 55 anni

C: osservato come non comune nella prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti dopo SCA (a seguito di un intervento coronarico percutaneo)

* Per la raccolta degli eventi avversi è stato utilizzato un approccio selettivo prespecificato. Poiché l'incidenza delle reazioni avverse non è aumentata e non sono state riscontrate nuove reazioni avverse, i dati dello studio COMPASS non sono stati inclusi nel calcolo della frequenza in questa tabella.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

A causa del suo meccanismo d'azione farmacologico, l'uso di Xarelto può essere associato a un aumento del rischio di emorragie occulte o conclamate in qualsiasi tessuto od organo, che possono indurre anemia post-emorragica. Segni, sintomi e gravità (compreso l'esito fatale) variano a seconda della sede e del grado o dell'entità dell'emorragia e/o dell'anemia (vedere paragrafo 4.9 "Gestione delle emorragie"). Negli studi clinici i sanguinamenti della mucosa (ad es., epistassi, sanguinamenti gengivali, gastrointestinali e genito-urinari, compresi sanguinamenti vaginali anomali o mestruazioni più abbondanti) e l'anemia sono stati

segnalati più frequentemente, in confronto al trattamento con AVK, durante il trattamento a lungo termine con rivaroxaban. Perciò, oltre ad un'adeguata sorveglianza clinica, può essere importante, se del caso, effettuare dei controlli di laboratorio su emoglobina/ematocrito per rilevare dei sanguinamenti occultie quantificare la rilevanza clinica dei sanguinamenti evidenti. Il rischio emorragico può essere aumentato in determinate categorie di pazienti, ad es. nei pazienti con grave ipertensione arteriosa non controllata e/o sottoposti a trattamenti concomitanti con effetti sull'emostasi (vedere paragrafo 4.4 "Rischio emorragico"). Le mestruazioni possono essere di intensità e/o durata maggiore. Le complicanze emorragiche possono manifestarsi come debolezza, pallore, capogiro, cefalea o gonfiori di origine sconosciuta, dispnea e shock di origine non nota. In alcuni casi, come conseguenza dell'anemia, sono stati osservati sintomi di ischemia cardiaca come dolore toracico o angina pectoris.

Con Xarelto sono state segnalate le note complicanze delle emorragie gravi, come la sindrome compartimentale e la compromissione renale dovuta a ipoperfusione. Pertanto, nella valutazione delle condizioni dei pazienti in terapia anticoagulante occorre considerare l'eventualità di un'emorragia.

Pazienti pediatrici

La valutazione della sicurezza in bambini e adolescenti si basa sui dati di sicurezza ottenuti in due studi di fase II e uno di fase III in aperto, controllati con confronto attivo, in pazienti pediatrici dalla nascita a meno di 18 anni di età. I risultati relativi alla sicurezza sono stati generalmente simili con rivaroxaban e con il confronto nelle varie fasce di età pediatrica. In generale, il profilo di sicurezza nei 412 bambini e adolescenti trattati con rivaroxaban è stato simile a quello osservato nella popolazione adulta e coerente nei diversi sottogruppi di età, anche se la valutazione è limitata dal basso numero di pazienti.

Nei pazienti pediatrici cefalea (molto comune, 16,7%), febbre (molto comune, 11,7%), epistassi (molto comune, 11,2%), vomito (molto comune, 10,7%), tachicardia (comune, 1,5%), aumento della bilirubina (comune, 1,5%) e aumento della bilirubina coniugata (non comune, 0,7%) sono stati segnalati più frequentemente che negli adulti. Coerentemente con la popolazione adulta, la menorragia è stata osservata nel 6,6% (comune) delle adolescenti dopo il menarca. La trombocitopenia come osservata nell'esperienza post-marketing nella popolazione adulta, è stata comune (4,6%) negli studi clinici pediatrici. Le reazioni avverse al farmaco nei pazienti pediatrici sono state principalmente di gravità da lieve a moderata.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Negli adulti, sono stati segnalati rari casi di sovradosaggio fino a 1.960 mg. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere osservato attentamente per complicanze emorragiche o altre reazioni avverse (vedere paragrafo "Gestione delle emorragie"). I dati disponibili nei bambini sono in numero limitato. A causa dell'assorbimento limitato, ci si attende un effetto tetto senza ulteriori aumenti dell'esposizione plasmatica media a dosi sovraterapeutiche di 50 mg di rivaroxaban o superiori negli adulti ma non ci sono dati disponibili a dosi sovraterapeutiche nei bambini.

Uno specifico agente antagonista che contrasta l'effetto farmacodinamico di rivaroxaban non è stato stabilito nei bambini.

In caso di sovradosaggio di rivaroxaban può essere preso in considerazione l'uso di carbone vegetale attivo per ridurre l'assorbimento. A causa dell'elevato legame con le proteine plasmatiche, è improbabile che rivaroxaban sia dializzabile.

Gestione dell'emorragia

Qualora si verificasse una complicanza emorragica in un paziente trattato con rivaroxaban, la successiva somministrazione di rivaroxaban dovrà essere posticipata oppure il trattamento deve essere interrotto, a seconda dei casi. Rivaroxaban ha un'emivita compresa tra circa 5 e 13 ore negli adulti. L'emivita nei bambini, stimata usando approcci di modellizzazione della popolazione farmacocinetica (popPK), è più breve (vedere paragrafo 5.2). La gestione del paziente deve essere personalizzata in base alla gravità e alla

sede dell'emorragia. Secondo necessità può essere effettuato un trattamento sintomatico idoneo come la compressione meccanica (ad esempio in caso di epistassi grave), l'emostasi chirurgica con procedure di controllo dell'emorragia, il ripristino dei liquidi e il supporto emodinamico, la somministrazione di emoderivati (concentrati eritrocitari o plasma fresco congelato, a seconda dell'anemia o della coagulopatia associate) o di piastrine.

Se l'emorragia non può essere controllata con le misure descritte, si deve considerare la somministrazione di un agente procoagulante specifico per l'inversione dell'effetto anticoagulante, come il concentrato di complesso protrombinico (PCC), il concentrato di complesso protrombinico attivato (APCC) o il fattore VIIa ricombinante (r-FVIIa). Tuttavia, ad oggi esiste un'esperienza clinica molto limitata con l'uso di questi medicinali negli adulti e nei bambini trattati con rivaroxaban (vedere paragrafo 5.1).

Non si prevede che la protamina solfato e la vitamina K influiscano sull'attività anticoagulante di rivaroxaban. Negli adulti trattati con rivaroxaban vi è esperienza limitata con l'acido tranexamico, mentre non vi è alcuna esperienza con l'acido aminocaproico e l'aprotinina. Non vi è esperienza sull'uso di tali farmaci nei bambini che assumono rivaroxaban. Non esistono né un razionale scientifico di un possibile beneficio né esperienze con l'emostatico sistemico desmopressina nei soggetti trattati con rivaroxaban.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agente antitrombotico inibitore diretto del fattore Xa, codice ATC: B01AF01

Meccanismo d'azione

Rivaroxaban è un inibitore diretto e altamente selettivo del fattore Xa, con biodisponibilità orale. L'inibizione del fattore Xa interrompe le vie intrinseca ed estrinseca della cascata della coagulazione e inibisce sia la formazione di trombina, sia lo sviluppo di trombi. Rivaroxaban non inibisce la trombina (fattore II attivato) e non ne è stato dimostrato alcun effetto sulle piastrine.

Effetti farmacodinamici

Nell'uomo è stata osservata un'inibizione dose-dipendente dell'attività del fattore Xa. Se il test viene effettuato con Neoplastin, il tempo di protrombina (PT) è influenzato da rivaroxaban in misura dose-dipendente, con una stretta correlazione con le concentrazioni plasmatiche (r uguale a 0,98). Con altri reagenti si ottengono risultati diversi. Il PT deve essere espresso in secondi, perché l'INR è calibrato e convalidato solo per le cumarine e non può essere usato per altri anticoagulanti.

Nei pazienti trattati con rivaroxaban per la TVP, l'EP e la prevenzione delle recidive, i percentili 5/95 per il PT (Neoplastin) 2 - 4 ore dopo l'assunzione delle compresse (cioè quando l'effetto è massimo) erano compresi tra 17 e 32 s per 15 mg di rivaroxaban due volte al giorno e tra 15 e 30 s per 20 mg di rivaroxaban una volta al giorno. Quando l'effetto è minimo (8 - 16 ore dopo l'assunzione della compressa) i percentili 5/95 per 15 mg due volte al giorno erano compresi tra 14 e 24 s, mentre per 20 mg una volta al giorno (18 - 30 ore dopo l'assunzione della compressa) erano compresi tra 13 e 20 s.

Nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare trattati con rivaroxaban per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica, i percentili 5/95 per il PT (Neoplastin) 1 - 4 ore dopo l'assunzione della compressa (cioè al momento dell'effetto massimo) erano compresi tra 14 e 40 s nei pazienti trattati con 20 mg una volta al giorno e tra 10 e 50 s nei pazienti con compromissione renale moderata trattati con 15 mg una volta al giorno. Quando l'effetto è minimo (16 - 36 ore dopo l'assunzione della compressa) i percentili 5/95 per 20 mg una volta al giorno erano compresi tra 12 e 26 s, ed in pazienti con moderata compromissione renale trattati con 15 mg una volta al giorno erano compresi tra 12 e 26 s.

In uno studio di farmacologia clinica sulla possibilità di antagonizzare gli effetti farmacodinamici di rivaroxaban in soggetti adulti sani (n = 22), sono stati valutati gli effetti di dosi singole (50 UI/kg) di due diversi tipi di PCC, un PCC a 3 fattori (Fattori II, IX e X) e un PCC a 4 fattori (Fattori II, VII, IX e X). Il PCC a 3 fattori ha ridotto i valori medi di PT con Neoplastin di circa 1,0 secondo entro 30 minuti, rispetto alla riduzione di circa 3,5 secondi osservata con il PCC a 4 fattori. Al contrario, un PCC a 3 fattori ha avuto un maggiore e più rapido effetto complessivo di antagonizzare le variazioni nella generazione di trombina endogena rispetto al PCC a 4 fattori (vedere paragrafo 4.9).

Anche il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) e il HepTest sono aumentati in misura dose-dipendente; tuttavia, non sono consigliati per valutare gli effetti farmacodinamici di rivaroxaban. Nella pratica clinica di routine non è necessario un monitoraggio dei parametri della coagulazione durante il trattamento con rivaroxaban. Comunque, qualora clinicamente indicato, i livelli plasmatici di rivaroxaban possono essere misurati mediante un test quantitativo anti-fattore Xa opportunamente calibrato (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Nei bambini, i valori di PT (reagente neoplastina), aPTT e anti-Xa (misurato con un test quantitativo calibrato) mostrano una stretta correlazione con le concentrazioni plasmatiche. La correlazione tra anti-Xa e concentrazioni plasmatiche è lineare con una pendenza prossima a 1. Possono essere presenti differenze individuali con valori di anti-Xa superiori o inferiori rispetto alle concentrazioni plasmatiche corrispondenti. Non è necessario un monitoraggio di routine dei parametri della coagulazione durante il trattamento clinico con rivaroxaban. Tuttavia, se clinicamente indicato, le concentrazioni di rivaroxaban possono essere misurate in mcg/L mediante test quantitativi calibrati anti-fattore Xa (vedere Tabella 8 al paragrafo 5.2 per gli intervalli osservati per le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban nei bambini). Quando il test dell'anti-Xa viene usato per quantificare le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban nei bambini deve essere considerato il limite inferiore di quantificazione. Non è stata stabilita una soglia per gli eventi di efficacia o di sicurezza.

Efficacia clinica e sicurezza

Trattamento del TEV e prevenzione delle recidive di TEV nei pazienti pediatrici

In 6 studi pediatrici multicentrici in aperto è stato studiato un totale di 727 bambini con TEV acuto confermato, 528 dei quali avevano ricevuto rivaroxaban. Un dosaggio aggiustato per il peso corporeo nei pazienti dalla nascita a un'età inferiore a 18 anni di età ha determinato un'esposizione a rivaroxaban simile a quella osservata nei pazienti adulti affetti da TVP trattati con rivaroxaban 20 mg una volta al giorno, come confermato nello studio di fase III (vedere paragrafo 5.2).

Lo studio di fase III EINSTEIN Junior è stato uno studio clinico multicentrico randomizzato, controllato con confronto attivo, in aperto, condotto su 500 pazienti pediatrici (dalla nascita a un'età < 18 anni) con TEV acuto confermato. Sono stati inclusi 276 bambini di età compresa tra 12 e < 18 anni, 101 bambini di età compresa tra 6 e < 12 anni, 69 bambini di età compresa tra 2 e < 6 anni e 54 bambini di età < 2 anni.

Il TEV indice è stato classificato come TEV associato a catetere venoso centrale (TEV-CVC; 90/335 pazienti nel gruppo rivaroxaban, 37/165 pazienti nel gruppo di confronto), trombosi del seno venoso cerebrale (*cerebral vein and sinus thrombosis*, CVST; 74/335 pazienti nel gruppo rivaroxaban, 43/165 pazienti nel gruppo di confronto) e tutti gli altri tipi, inclusi TVP ed EP (TEV-non-CVC; 171/335 pazienti nel gruppo rivaroxaban, 84/165 pazienti nel gruppo di confronto). La presentazione più comune della trombosi indice nei bambini di età compresa tra 12 e < 18 anni è stata il TEV-non-CVC in 211 (76,4%) casi; nei bambini di età compresa tra 6 e < 12 anni e in quelli di età compresa tra 2 e < 6 anni è stata la CVST in 48 (47,5%) e 35 (50,7%) casi rispettivamente; e nei bambini di età < 2 anni è stata il TEV-CVC in 37 (68,5%) casi. Non ci sono stati bambini di età < 6 mesi con CVST nel gruppo rivaroxaban. Nei pazienti con CVST, 22 hanno avuto un'infezione al SNC (13 pazienti nel gruppo rivaroxaban e 9 pazienti nel gruppo di confronto).

Il TEV è stato provocato da fattori di rischio persistenti, transitori o sia persistenti che transitori in 438 (87,6%) bambini.

I pazienti hanno ricevuto un trattamento iniziale con dosi terapeutiche di eparina non frazionata, eparina a basso peso molecolare o fondaparinux per almeno 5 giorni e sono stati randomizzati 2:1 a ricevere dosi aggiustate per il peso corporeo di rivaroxaban o del gruppo di confronto (eparine, AVK) per un periodo di trattamento dello studio principale di 3 mesi (1 mese per i bambini di età < 2 anni con TEV-CVC). Alla fine del periodo di trattamento dello studio principale, il test diagnostico di imaging, che era stato ottenuto al basale, è stato ripetuto, se clinicamente fattibile. Il trattamento dello studio poteva essere interrotto a questo

punto o proseguito per un massimo di 12 mesi totali a discrezione dello sperimentatore (per un massimo di 3 mesi per bambini di età < 2 anni con TEV-CVC).

L'endpoint di efficacia primario era il TEV recidivante sintomatico. L'endpoint di sicurezza primario era composto da emorragia maggiore ed emorragia non maggiore clinicamente rilevante (*clinically relevant non-major bleeding*, CRNMB). Tutti gli endpoint di efficacia e sicurezza sono stati valutati da un comitato indipendente in cieco per l'assegnazione del trattamento. I risultati di efficacia e sicurezza sono illustrati nelle Tabelle 6 e 7 seguenti.

Recidive di TEV si sono verificate nel gruppo rivaroxaban in 4 pazienti su 335 e nel gruppo di confronto in 5 pazienti su 165. L'evento composito di emorragia maggiore e CRNMB è stato segnalato in 10 pazienti su 329 (3%) trattati con rivaroxaban e in 3 pazienti su 162 (1,9%) trattati con il confronto. Un beneficio clinico netto (TEV recidivante sintomatico più eventi di emorragia maggiore) è stato segnalato nel gruppo rivaroxaban in 4 pazienti su 335 e nel gruppo di confronto in 7 pazienti su 165. La normalizzazione del carico trombotico alla ripetizione dell'imaging si è verificata in 128 pazienti su 335 in trattamento con rivaroxaban e in 43 pazienti su 165 nel gruppo di confronto. Questi risultati sono stati generalmente simili nelle diverse fasce di età. Ci sono stati 119 (36,2%) bambini con emorragia da trattamento emergente nel gruppo rivaroxaban e 45 (27,8%) bambini nel gruppo di confronto.

Tabella 6: Risultati relativi all'efficacia al termine del periodo di trattamento principale

Evento	Rivaroxaban N=335*	Confronto N=165*
Recidiva di TEV (endpoint di efficacia primario)	4 (1,2%, IC 95% 0,4% - 3,0%)	5 (3,0%, IC 95% 1,2% - 6,6%)
Composito: TEV recidivante sintomatico + peggioramento asintomatico alla ripetizione dell'imaging	5 (1,5%, IC 95% 0,6% - 3,4%)	6 (3,6%, IC 95% 1,6% - 7,6%)
Composito: TEV recidivante sintomatico + peggioramento asintomatico + nessuna variazione alla ripetizione dell'imaging	21 (6,3%, IC 95% 4,0% - 9,2%)	19 (11,5%, IC 95% 7,3% - 17,4%)
Normalizzazione alla ripetizione dell'imaging	128 (38,2%, IC 95% 33,0% - 43,5%)	43 (26,1%, IC 95% 19,8% - 33,0%)
Composito: TEV recidivante sintomatico + emorragia maggiore (beneficio clinico netto)	4 (1,2%, IC 95% 0,4% - 3,0%)	7 (4,2%, IC 95% 2,0% - 8,4%)
Embolia polmonare fatale o non fatale	1 (0,3%, IC 95% 0,0% - 1,6%)	1 (0,6%, IC 95% 0,0% - 3,1%)

*FAS= set di analisi completo, tutti i bambini che sono stati randomizzati

Tabella 7: Risultati relativi alla sicurezza al termine del periodo di trattamento principale

	Rivaroxaban N=329*	Confronto N=162*
Composito: Emorragia maggiore + CRNMB (endpoint di sicurezza primario)	10 (3,0%, IC 95% 1,6% - 5,5%)	3 (1,9%, IC 95% 0,5% - 5,3%)
Emorragia maggiore	0 (0,0%, IC 95% 0,0% - 1,1%)	2 (1,2%, IC 95% 0,2% - 4,3%)
Eventuali emorragie dovute al trattamento	119 (36,2%)	45 (27,8%)

*SAF= set di analisi di sicurezza, tutti i bambini che sono stati randomizzati e hanno ricevuto almeno 1 dose del medicinale dello studio

Il profilo di efficacia e di sicurezza di rivaroxaban è stato in gran parte simile nella popolazione pediatrica affetta da TEV e nella popolazione adulta affetta da TVP/EP, tuttavia, la proporzione di soggetti con qualsiasi sanguinamento è stata più alta nella popolazione pediatrica affetta da TEV rispetto alla popolazione adulta affetta da TVP/EP.

Pazienti con sindrome antifosfolipidica triplo-positivi ad alto rischio

In uno studio multicentrico randomizzato e in aperto, promosso da uno sperimentatore indipendente, con aggiudicazione in cieco degli endpoint, rivaroxaban è stato confrontato con warfarin in pazienti con storia pregressa di trombotosi, ai quali era stata diagnosticata la sindrome antifosfolipidica e ad alto rischio di eventi tromboembolici (positività a tutti e 3 i test degli anticorpi antifosfolipidi: anticoagulante lupico, anticorpi anticardiolipina e anticorpi anti-beta 2-glicoproteina I). Lo studio è stato interrotto prematuramente, dopo l'arruolamento di 120 pazienti, a causa di un eccesso di eventi tromboembolici tra i pazienti in trattamento con rivaroxaban. La durata media di follow-up è stata di 569 giorni. Cinquantanove pazienti sono stati randomizzati a rivaroxaban 20 mg (15 mg per i pazienti con clearance della creatinina (CrCl) <50 mL/min) e 61 pazienti a warfarin (INR 2.0-3.0). Eventi tromboembolici si sono verificati nel 12 % dei pazienti randomizzati a rivaroxaban (4 ictus ischemici e 3 infarti miocardici). Nessun evento è stato riportato nei pazienti randomizzati a warfarin. Sanguinamenti maggiori si sono verificati in 4 pazienti (7%) del gruppo rivaroxaban e in 2 pazienti (3%) del gruppo warfarin.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Le informazioni seguenti si basano sui dati ottenuti negli adulti.

Rivaroxaban è assorbito rapidamente e le concentrazioni massime (C_{max}) si riscontrano 2 - 4 ore dopo l'assunzione della compressa.

L'assorbimento orale di rivaroxaban è pressoché completo e la biodisponibilità orale per la compressa da 2,5 mg e 10 mg è elevata (80 - 100%), indipendentemente dal digiuno o dall'assunzione di cibo. A causa di un assorbimento ridotto, per la compressa da 20 mg è stata determinata una biodisponibilità orale del 66% in condizioni di digiuno. In caso di assunzione delle compresse di rivaroxaban da 20 mg con il cibo sono stati osservati aumenti del 39% dell'AUC media in confronto all'assunzione della compressa a digiuno; ciò indica un assorbimento pressoché completo e una biodisponibilità orale elevata.

La farmacocinetica di rivaroxaban è grosso modo lineare fino a circa 15 mg una volta al giorno in condizioni di digiuno. Con l'assunzione di cibo, per le compresse di rivaroxaban da 10 mg, 15 mg e 20 mg la farmacocinetica è proporzionale alla dose. A dosi più elevate, l'assorbimento è limitato dalla dissoluzione, con riduzione della biodisponibilità e del tasso di assorbimento all'aumentare della dose.

È stata dimostrata la bioequivalenza tra la formulazione in granuli per sospensione orale e le compresse commercializzate alla dose di 10 mg a digiuno e alla dose di 20 mg a stomaco pieno.

La variabilità della farmacocinetica di rivaroxaban è moderata, con una variabilità inter-individuale (CV %) compresa tra il 30% e il 40%.

L'assorbimento di rivaroxaban dipende dalla sede di rilascio nel tratto gastrointestinale. È stata segnalata una riduzione del 29% e 56% di AUC e C_{max} in confronto alla compressa quando rivaroxaban granulato viene

rilasciato nell'intestino tenue prossimale. L'esposizione si riduce ulteriormente quando rivaroxaban viene rilasciato nell'intestino tenue distale o nel colon ascendente. Pertanto, la somministrazione di rivaroxaban distalmente allo stomaco deve essere evitata, perché in tal caso l'assorbimento di rivaroxaban e quindi l'esposizione possono essere ridotti.

La biodisponibilità (AUC and C_{max}) è stata paragonabile per 20 mg di rivaroxaban somministrato per via orale come compressa frantumata mescolata con purea di mele o risospesa in acqua e somministrata tramite sonda gastrica seguita da un pasto liquido, in confronto alla compressa intera. In considerazione del profilo farmacocinetico di rivaroxaban, prevedibile e proporzionale alla dose, i risultati di biodisponibilità ottenuti in questo studio sono verosimilmente applicabili anche a dosi minori di rivaroxaban.

Popolazione pediatrica

I bambini hanno ricevuto le compresse o la sospensione orale di rivaroxaban durante o poco dopo l'alimentazione o l'assunzione di cibo, con una tipica porzione di liquidi per garantire un dosaggio affidabile nei bambini. Come negli adulti, rivaroxaban è prontamente assorbito nei bambini dopo somministrazione orale delle formulazioni in compresse o granuli per sospensione orale. Non sono state osservate differenze nella velocità di assorbimento né nella sua entità tra la formulazione in compresse e quella in granuli per sospensione orale. Non sono disponibili dati PK a seguito di somministrazione endovenosa ai bambini per cui la biodisponibilità assoluta di rivaroxaban nei bambini non è nota. È stata riscontrata una riduzione della biodisponibilità relativa all'aumentare delle dosi (in mg/kg di peso corporeo), il che suggerisce limitazioni all'assorbimento per dosi più elevate, anche se assunte insieme al cibo.

Rivaroxaban sospensione orale deve essere assunto con l'alimentazione o con il cibo (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Negli adulti, il legame con le proteine plasmatiche è elevato e raggiunge circa il 92 % - 95 %. La componente principale del legame è l'albumina sierica. Il volume di distribuzione è moderato, con un V_{ss} di circa 50 litri.

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati disponibili specifici per i bambini sul legame di rivaroxaban alle proteine plasmatiche. Non ci sono dati PK disponibili a seguito di somministrazione endovenosa di rivaroxaban a bambini. Il V_{ss} stimato attraverso la modellizzazione PK di popolazione nei bambini (intervallo di età da 0 a <18 anni) a seguito di somministrazione orale di rivaroxaban dipende dal peso corporeo e può essere descritto con una funzione allometrica, con una media di 113 L per un soggetto con peso corporeo di 82,8 kg.

Biotrasformazione ed eliminazione

Negli adulti, approssimativamente i 2/3 della dose somministrata di rivaroxaban subiscono una degradazione metabolica; una metà viene poi eliminata per via renale e l'altra metà per via fecale. Il rimanente 1/3 della dose somministrata viene escreto direttamente per via renale come principio attivo immodificato nelle urine, principalmente per secrezione renale attiva.

Rivaroxaban viene metabolizzato tramite il CYP3A4, il CYP2J2 e con meccanismi indipendenti dal CYP. La degradazione ossidativa del gruppo morfolinone e l'idrolisi dei legami ammidici sono i siti principali di biotrasformazione. In base ai dati ottenuti *in vitro*, rivaroxaban è un substrato delle proteine di trasporto P-gp (glicoproteina P) e Bcrp (breast cancer resistance protein).

Rivaroxaban immodificato è il composto principale presente nel plasma umano, nel quale non si rilevano metaboliti importanti o attivi circolanti. Con una clearance sistemica di circa 10 l/h, rivaroxaban può essere definito una sostanza a bassa clearance. Dopo somministrazione endovenosa di una dose di 1 mg, l'emivita di eliminazione è di circa 4,5 ore. Dopo somministrazione orale, l'eliminazione viene ad essere limitata dal tasso di assorbimento. L'eliminazione di rivaroxaban dal plasma avviene con un'emivita terminale di 5 - 9 ore nei soggetti giovani e di 11 - 13 ore negli anziani.

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati disponibili specifici per i bambini sul metabolismo. Non ci sono dati PK disponibili in seguito a somministrazione endovenosa di rivaroxaban ai bambini. La CL stimata attraverso modellizzazione PK di popolazione (intervallo di età da 0 a <18 anni) a seguito di somministrazione orale di rivaroxaban dipende dal peso corporeo e può essere descritta con una funzione allometrica, con una media di 8 L/h per un soggetto con peso corporeo di 82,8 kg. I valori della media geometrica per le emivite ($t_{1/2}$) di distribuzione ed

eliminazione stimati attraverso modellazione PK di popolazione diminuiscono al diminuire dell'età e sono compresi tra 4,2 h negli adolescenti e circa 3 h nei bambini di 2-12 anni, fino a 1,9 e 1,6 h nei bambini rispettivamente di 0,5- < 2 anni e di meno di 0,5 anni.

Popolazioni particolari

Compromissione epatica

Non ci sono dati clinici disponibili in bambini con compromissione epatica. Negli adulti, i pazienti cirrotici con lieve compromissione epatica (classificati come Child Pugh A) sono state osservate solo lievi variazioni della farmacocinetica di rivaroxaban (aumento medio di 1,2 volte dell'AUC di rivaroxaban), pressoché paragonabili a quelle del gruppo sano di controllo. Nei pazienti cirrotici con moderata compromissione epatica (classificati come Child Pugh B), l'AUC media di rivaroxaban è risultata significativamente aumentata di 2,3 volte rispetto ai volontari sani. L'AUC del farmaco non legato è risultata aumentata di 2,6 volte. Questi pazienti presentavano anche ridotta eliminazione renale di rivaroxaban, similmente ai pazienti con moderata compromissione renale. Non sono disponibili dati relativi ai pazienti con grave compromissione epatica.

L'inibizione dell'attività del fattore Xa è risultata aumentata di 2,6 volte nei pazienti con moderata compromissione epatica rispetto ai volontari sani; anche il prolungamento del PT è risultato aumentato di 2,1 volte. I pazienti con moderata compromissione epatica sono risultati più sensibili a rivaroxaban, con conseguente aumento dell'inclinazione della retta di correlazione PK/PD tra concentrazione e PT. Rivaroxaban è controindicato nei pazienti con malattie epatiche associate a coagulopatia e rischio emorragico clinicamente rilevante, compresi i pazienti cirrotici con Child Pugh B e C (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione renale

Non ci sono dati clinici disponibili in bambini di età pari o superiore a 1 anno con compromissione renale moderata o grave (tasso di filtrazione glomerulare < 50 mL/min/1,73 m²) o in bambini di età inferiore a 1 anno con creatinina sierica superiore al 97,5° percentile (vedere paragrafo 4.4).

Negli adulti, è stato riscontrato un aumento dell'esposizione a rivaroxaban correlato alla riduzione della funzionalità renale, sulla base della determinazione della clearance della creatinina. Nei soggetti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina 50 - 80 mL/min), moderata (clearance della creatinina 30 - 49 mL/min) e grave (clearance della creatinina 15 - 29 mL/min), le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban (AUC) sono risultate aumentate, rispettivamente, di 1,4, 1,5 e 1,6 volte. Gli aumenti corrispondenti degli effetti farmacodinamici erano più pronunciati. Nei soggetti con compromissione renale lieve, moderata e grave, l'inibizione globale dell'attività del fattore Xa è risultata aumentata, rispettivamente, di 1,5, 1,9 e 2,0 volte in confronto ai volontari sani; similmente, il PT è risultato aumentato, rispettivamente, di 1,3, 2,2 e 2,4 volte. Non sono disponibili dati in pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min.

A causa dell'elevato legame con le proteine plasmatiche, non si prevede che rivaroxaban sia dializzabile.

Sesso

Negli adulti, non sono state riscontrate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica e nella farmacodinamica tra i pazienti di sesso maschile e femminile. Un'analisi esplorativa non ha rilevato differenze rilevanti nell'esposizione a rivaroxaban tra bambini di sesso maschile e femminile.

Categorie di peso

Negli adulti, i valori estremi di peso corporeo (< 50 kg o > 120 kg) hanno avuto solo un'influenza ridotta sulle concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban (meno del 25 %). Nei bambini, rivaroxaban è somministrato in base al peso corporeo. Un'analisi esplorativa non ha rivelato un impatto rilevante del sottopeso o dell'obesità sull'esposizione a rivaroxaban nei bambini.

Differenze interetniche

Negli adulti, non sono state osservate differenze interetniche clinicamente rilevanti fra pazienti caucasici, afroamericani, ispanici, giapponesi o cinesi riguardo alla farmacocinetica e alla farmacodinamica di rivaroxaban.

Un'analisi esplorativa non ha rivelato differenze interetniche rilevanti nell'esposizione a rivaroxaban tra bambini giapponesi, cinesi o di paesi asiatici al di fuori di Giappone e Cina rispetto alla rispettiva popolazione pediatrica complessiva.

Dati farmacocinetici nei pazienti

Nei pazienti pediatrici con TEV acuto che ricevono rivaroxaban aggiustato per il peso corporeo con conseguente esposizione simile a quella nei pazienti adulti affetti da TVP che ricevono una dose giornaliera di 20 mg, le concentrazioni medie geometriche (intervallo 90%) agli intervalli di tempo di campionamento che rappresentano approssimativamente le concentrazioni massime e minime durante l'intervallo di dosaggio sono riassunte nella Tabella 8.

Tabella 8: Statistiche riassuntive (media geometrica (intervallo 90%)) delle concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di rivaroxaban (mcg/L) per regime di dosaggio ed età

Intervalli temporali								
o.d.	N	12-< 18 anni	N	6-< 12 anni				
2,5-4 h post	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 h post	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,4245,5)				
b.i.d.	N	6-< 12 anni	N	2-< 6 anni	N	0,5-< 2 anni		
2,5-4 h post	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n,c,		
10-16 h post	33	26,0 (7,99 94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n,c,-n,c,)		
t.i.d.	N	2-< 6 anni	N	Nascita-< 2 anni	N	0,5 -< 2 anni	N	Nascita-< 0,5 anni
0,5-3 h post	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 h post	3	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

o.d. = una volta al giorno, b.i.d. = due volte al giorno, t.i.d. tre volte al giorno, n.c. = non calcolato

I valori al di sotto del limite inferiore di quantificazione (LLOQ) sono stati sostituiti da 1/2 LLOQ per il calcolo statistico (LLOQ = 0,5 mcg/L).

Rapporto farmacocinetica/farmacodinamica

Il rapporto farmacocinetica/farmacodinamica (FC/FD) tra la concentrazione plasmatica di rivaroxaban e diversi endpoint FD (inibizione del fattore Xa, PT, aPTT, HepTest) è stato valutato dopo somministrazione di un ampio spettro di dosi (5 - 30 mg due volte al giorno). Il rapporto fra la concentrazione di rivaroxaban e l'attività del fattore Xa viene descritto al meglio tramite un modello E_{max} . Per il PT, il modello di regressione lineare generalmente descrive meglio i dati. A seconda dei differenti reagenti usati, lo slope differisce considerevolmente. Quando è stato usato Neoplastin per il PT, il PT basale era di circa 13 s e lo slope di circa 3-4 s/(100 mcg/L). I risultati delle analisi di FC/FD in fase II e III sono comparabili con i dati ottenuti nei soggetti sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi singole, fototossicità, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità nel giovane.

Gli effetti osservati negli studi di tossicità a dosi ripetute erano prevalentemente dovuti all'eccessiva attività farmacodinamica di rivaroxaban. Nel ratto, sono stati osservati livelli plasmatici aumentati di IgG e IgA a livelli di esposizione clinicamente rilevanti.

Nel ratto non sono stati riscontrati effetti sulla fertilità maschile o femminile. Gli studi su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva correlata al meccanismo d'azione farmacologica di rivaroxaban (ad es. complicanze emorragiche). A concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti, sono state osservate tossicità embrio-fetale (perdita post-impianto, ossificazione ritardata/progredita, macchie epatiche multiple

chiare), aumentata incidenza di malformazioni comuni e alterazioni placentari. Nello studio pre- e post-natale nel ratto, è stata osservata una riduzione della vitalità della prole a dosi tossiche per la madre.

Rivaroxaban è stato testato in ratti giovani per una durata massima del trattamento di 3 mesi a partire dal giorno 4 post-natale mostrando un aumento dell'emorragia periinsulare non dose correlato. Non sono state osservate evidenze di tossicità specifica per gli organi bersaglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico, anidro (E 330)

Ipromellosa (2910)

Mannitolo (E 421)

Cellulosa microcristallina e carmellosa sodica

Sodio benzoato (E 211)

Sucralosio (E 955)

Gomma di xantano (E 415)

Aroma dolce e cremoso: aromatizzanti, maltodestrina (di mais), glicole propilenico (E 1520) e gomma di acacia (E 414).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo la ricostituzione la sospensione è stabile per 14 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

Non congelare.

Conservare la sospensione preparata in posizione verticale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Xarelto 1 mg/mL granuli per sospensione orale è confezionato in una scatola contenente:

- Per bambini con peso corporeo **inferiore a 4 kg**:
 - 2,625 g di granuli, corrispondenti a 51,7 mg di rivaroxaban, in 1 flacone in vetro marrone da 100 mL, chiuso con un tappo a vite a prova di bambino.
 - 2 siringhe blu da 1 mL con tacche di misura ogni 0,1 mL
 - 1 adattatore per flaconi e siringhe blu
 - 1 siringa per l'acqua da 50 mL con tacche di misura ogni 1 mL

oppure

- Bambini con peso corporeo di **4 kg o superiore**:
 - 5,25 g di granuli, corrispondenti a 103,4 mg di rivaroxaban, 1 flacone in vetro marrone da 250 mL, chiuso con un tappo a vite a prova di bambino
 - 2 siringhe blu da 5 mL con tacche di misura ogni 0,2 mL
 - 2 siringhe blu da 10 mL con tacche di misura ogni 0,5 mL
 - 1 adattatore per flaconi e siringhe blu

- 1 siringa per l'acqua da 100 mL con tacche di misura ogni 2 mL

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Sospensione

Prima della somministrazione i granuli devono essere sospesi in una sospensione omogenea con acqua non gassata dando una concentrazione finale di 1 mg per mL. Il quantitativo di acqua da usare è:

- 50 mL per il flacone da 100 mL contenente 2,625 g granuli
- 100 mL per il flacone da 250 mL contenente 5,25 g granuli

Il flacone deve essere agitato per 60 secondi dopo la ricostituzione e prima di ogni dose per 10 secondi.

Dopo ricostituzione il medicinale è una sospensione da bianca a biancastra.

Per la dose da somministrare dopo la ricostituzione, sono fornite le siringhe blu (1 mL, 5 mL o 10 mL) (vedere paragrafo 4.2, Tabella 1).

I dettagli completi sulla preparazione e la somministrazione della sospensione orale sono riportati nelle Istruzioni per l'uso fornite con il medicinale o nel video educativo al quale si può accedere attraverso il codice QR riportato sulla Tessera per il paziente che è fornita insieme al medicinale.

La sospensione può essere somministrata attraverso una sonda nasogastrica o gastrica. Il posizionamento nello stomaco della sonda deve essere confermato prima della somministrazione di Xarelto. Poiché l'assorbimento di rivaroxaban dipende dal sito di rilascio del principio attivo, evitare la somministrazione distale di rivaroxaban dallo stomaco deve essere evitata, altrimenti potrebbe derivarne una riduzione dell'assorbimento e, quindi, una riduzione dell'esposizione al principio attivo. Dopo la somministrazione, la sonda deve essere risciacquata con acqua. Questa azione deve essere seguita immediatamente da nutrizione nasogastrica o gastrica.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/472/050	flacone 2,625 g granuli	A.I.C.: 038744506/E
EU/1/08/472/051	flacone 5,25 g granuli	A.I.C.: 038744518/E

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 settembre 2008

Data del rinnovo più recente: 22 maggio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

06/2021

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>