

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 2,5 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 2,5 mg di rivaroxaban.

### Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 33,92 mg di lattosio (sotto forma di monoidrato), vedere paragrafo 4.4.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Compresse rotonde, biconvesse, di colore giallo chiaro (diametro 6 mm, raggio di curvatura 9 mm), con la croce BAYER impressa su di un lato e "2.5" e un triangolo impressi sull'altro lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Xarelto, somministrato insieme con il solo acido acetilsalicilico (*acetylsalicylic acid*, ASA) o con ASA e clopidogrel o ticlopidina, è indicato per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti dopo una sindrome coronarica acuta (SCA) con biomarcatori cardiaci elevati (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Xarelto, somministrato insieme con acido acetilsalicilico (ASA), è indicato per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti, ad alto rischio di eventi ischemici, che presentano coronaropatia (*coronary artery disease*, CAD) o arteriopatia periferica (*peripheral artery disease*, PAD) sintomatica.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La dose raccomandata è 2,5 mg due volte al giorno.

- SCA

I pazienti che assumono Xarelto 2,5 mg due volte al giorno devono anche assumere una dose giornaliera di 75 - 100 mg di ASA o una dose giornaliera di 75 - 100 mg di ASA in aggiunta a una dose giornaliera di 75 mg di clopidogrel oppure a una dose giornaliera standard di ticlopidina.

Il trattamento deve essere regolarmente valutato nel singolo paziente considerando da un lato il rischio di eventi ischemici e dall'altro i rischi di sanguinamento. Un prolungamento del trattamento oltre i 12 mesi deve essere valutato in base ad ogni singolo paziente, perché le esperienze fino ai 24 mesi sono limitate (vedere paragrafo 5.1).

Il trattamento con Xarelto deve iniziare il più presto possibile dopo la stabilizzazione dell'evento di SCA (procedure di rivascolarizzazione incluse); non prima di 24 ore dopo il ricovero in ospedale e nel momento in cui la terapia anticoagulante parenterale verrebbe normalmente sospesa.

- CAD/PAD

I pazienti che assumono Xarelto 2,5 mg due volte al giorno devono anche assumere una dose giornaliera di 75-100 mg di ASA.

Nei pazienti sottoposti con successo a procedura di rivascularizzazione dell'arto inferiore (chirurgica o endovascolare, incluse procedure ibride) per PAD sintomatica, il trattamento non deve essere iniziato prima che sia stata raggiunta l'emostasi (vedere paragrafo 5.1).

La durata del trattamento deve essere regolarmente valutata nel singolo paziente considerando da un lato il rischio di eventi trombotici e dall'altro i rischi di sanguinamento.

- SCA, CAD/PAD

*Somministrazione concomitante di terapia antiplastrinica*

Nei pazienti con evento trombotico acuto o procedura vascolare che necessitano di una doppia terapia antiplastrinica, la prosecuzione del trattamento con Xarelto 2,5 mg due volte al giorno deve essere valutata in base al tipo di evento o procedura e al regime antiplastrinico.

La sicurezza e l'efficacia di Xarelto 2,5 mg due volte al giorno in associazione con una doppia terapia antiplastrinica sono state studiate in pazienti

- con SCA recente in associazione con ASA più clopidogrel/ticlopidina (vedere paragrafo 4.1), e
- recentemente sottoposti a procedura di rivascularizzazione dell'arto inferiore per PAD sintomatica in associazione con ASA e, se del caso, clopidogrel impiegato a breve termine (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

*Dimenticanza di una dose*

In caso di dimenticanza di una dose, il paziente deve proseguire con la dose regolare raccomandata secondo lo schema di assunzione stabilito. Non deve essere assunta una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

*Passaggio dagli antagonisti della vitamina K (AVK) a Xarelto*

Nei pazienti che passano dagli AVK a Xarelto, dopo l'assunzione di Xarelto i valori dell'International Normalised Ratio (INR) possono essere 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.

Nei pazienti che passano da Xarelto agli AVK, gli AVK devono essere somministrati in associazione fino a che l'INR sia  $\geq 2,0$ . Nei primi due giorni della fase di transizione, la posologia degli AVK deve essere quella iniziale standard mentre, successivamente, sarà basata sull'INR. Nella fase di trattamento concomitante con Xarelto e AVK, l'INR deve essere determinato non prima che siano trascorse 24 ore dalla dose precedente di Xarelto, ma prima della dose successiva. Dopo l'interruzione di Xarelto, l'INR può essere determinato in modo affidabile dopo che siano trascorse almeno 24 ore dall'ultima dose (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

*Passaggio dagli anticoagulanti parenterali a Xarelto*

Nei pazienti in trattamento con un anticoagulante parenterale, interrompere il trattamento con l'anticoagulante parenterale e iniziare la terapia con Xarelto da 0 a 2 ore prima del momento in cui sarebbe dovuta avvenire la successiva somministrazione del medicinale parenterale (ad es. eparine a basso peso molecolare) o al momento dell'interruzione di un medicinale parenterale a somministrazione continua (ad es. eparina non frazionata per via endovenosa).

*Passaggio da Xarelto agli anticoagulanti parenterali*

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

### Popolazioni particolari

#### *Compromissione renale*

I limitati dati clinici relativi ai pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina 15 - 29 mL/min) indicano che le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban aumentano in misura significativa. Pertanto Xarelto deve essere usato con cautela in questi pazienti. Non è raccomandato l'uso in pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con lieve compromissione renale (clearance della creatinina 50 - 80 mL/min) o moderata compromissione renale (clearance della creatinina 30 - 49 mL/min) (vedere paragrafo 5.2).

#### *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).

#### *Popolazione anziana*

Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

Il rischio emorragico aumenta con l'aumentare dell'età (vedere paragrafo 4.4).

#### *Peso corporeo*

Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

#### *Sesso*

Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2)

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Xarelto 2,5 mg compresse nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state studiate. Non ci sono dati disponibili. Pertanto, l'uso di Xarelto 2,5 mg compresse non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni.

### Modo di somministrazione

Xarelto è per uso orale.

Le compresse possono essere assunte con o senza cibo (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

#### *Frantumazione delle compresse*

Per i pazienti incapaci di deglutire le compresse intere, la compressa di Xarelto può essere frantumata e mescolata con un po' d'acqua o purea di mele immediatamente prima dell'uso e somministrata per via orale. Una volta frantumata, la compressa può anche essere somministrata tramite sonda gastrica (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.

Lesioni o condizioni tali da costituire un rischio significativo di sanguinamento maggiore. Queste possono 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).

Trattamento concomitante della SCA con terapia antiplastrinica in pazienti con pregresso ictus o attacco ischemico transitorio (*transient ischaemic attack*, TIA) (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento concomitante di CAD/PAD con ASA in pazienti con pregresso ictus emorragico o lacunare, o ictus di qualsiasi tipo nel mese precedente (vedere paragrafo 4.4).

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**

Nei pazienti con SCA, l'efficacia e la sicurezza di Xarelto 2,5 mg due volte al giorno sono state studiate in associazione con gli agenti antiplastrinici ASA da solo o ASA più clopidogrel/ticlopidina.

Nei pazienti con CAD/PAD ad alto rischio di eventi ischemici, l'efficacia e la sicurezza di Xarelto 2,5 mg due volte al giorno sono state studiate in associazione con ASA.

Nei pazienti recentemente sottoposti a procedura di rivascolarizzazione dell'arto inferiore per PAD sintomatica, l'efficacia e la sicurezza di Xarelto 2,5 mg due volte al giorno sono state studiate in associazione con gli agenti antiplastrinici ASA da solo o ASA più clopidogrel a breve termine. Laddove necessaria, la doppia terapia antiplastrinica con clopidogrel deve essere a breve termine; la doppia terapia antiplastrinica a lungo termine deve essere evitata (vedere paragrafo 5.1).

Il trattamento in associazione con altri agenti antiplastrinici, ad es. prasugrel o ticagrelor, non è stato studiato e non è raccomandato.

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

##### 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 in 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 e 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 in aggiunta a una terapia antiplastrinica singola o doppia. 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 occulti e quantificare la rilevanza clinica dei sanguinamenti evidenti.

Diverse sottopopolazioni di pazienti, descritte di seguito in dettaglio, hanno un rischio emorragico aumentato. Pertanto, l'uso di Xarelto in associazione a una doppia terapia antiplastrinica in pazienti notoriamente a maggior rischio di sanguinamento deve essere valutato in considerazione del beneficio in termini di prevenzione di eventi aterotrombotici. Inoltre, 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).

### Compromissione renale

Nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 mL/min), i livelli plasmatici di rivaroxaban possono aumentare in misura significativa (in media 1,6 volte), e questo può aumentare il rischio emorragico. Xarelto deve essere usato con cautela nei pazienti con clearance della creatinina compresa fra 15 e 29 mL/min. Non è raccomandato l'uso nei pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Nei pazienti con moderata compromissione renale (clearance della creatinina 30 - 49 mL/min) che stanno assumendo altri medicinali che aumentano la concentrazione plasmatica di rivaroxaban, Xarelto deve essere usato con cautela (vedere paragrafo 4.5).

### Interazioni con altri medicinali

L'uso di Xarelto non è raccomandato 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): ciò 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 (ASA) e gli antiaggreganti piastrinici o 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 paragrafi 4.5 e 5.1).

I pazienti trattati con Xarelto e agenti antiplastrinici devono ricevere un trattamento concomitante con FANS solo se il beneficio supera il rischio emorragico.

### 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 grave 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

Deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con SCA e CAD/PAD:

- $\geq 75$  anni di età se somministrato insieme con il solo ASA o con ASA più clopidogrel o ticlopidina. Il rapporto beneficio-rischio del trattamento deve essere valutato regolarmente su base individuale.
- con peso corporeo ridotto (< 60 kg) se somministrato insieme con il solo ASA o con ASA più clopidogrel o ticlopidina.
- pazienti CAD con grave scompenso cardiaco sintomatico. I dati dello studio indicano che tali pazienti possono ottenere un beneficio minore dal trattamento con rivaroxaban (vedere paragrafo 5.1).

### 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 Xarelto 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 trombotosi 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 pregresso ictus e/o TIA

#### Pazienti con SCA

Xarelto 2,5 mg è controindicato per il trattamento della SCA nei pazienti con pregresso ictus o TIA (vedere paragrafo 4.3). Sono stati studiati alcuni pazienti con SCA con pregresso ictus o TIA, ma i limitati dati di efficacia disponibili indicano che questi pazienti non traggono beneficio dal trattamento.

#### Pazienti con CAD/PAD

Non sono stati studiati pazienti affetti da CAD/PAD con pregresso ictus emorragico o lacunare o ictus ischemico non lacunare nel mese precedente (vedere paragrafo 4.3).

Non sono stati studiati pazienti recentemente sottoposti a procedure di rivascolarizzazione dell'arto inferiore per PAD sintomatica con pregresso ictus o TIA. Il trattamento con Xarelto 2,5 mg deve essere evitato in questi pazienti sottoposti a doppia terapia antiplastrinica.

### Anestesia o puntura spinale/epidurale

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 esperienza clinica riguardo l'utilizzo di Xarelto 2,5 mg e agenti antiplastrinici in queste situazioni. Gli antiaggreganti plastrinici vanno sospesi secondo le istruzioni del produttore.

Al fine di ridurre il potenziale rischio di sanguinamento associato all'uso concomitante di rivaroxaban ed anestesia neurassiale (epidurale/spinale) o puntura spinale, 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 (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia non è noto il tempo esatto per raggiungere, in ciascun paziente, un effetto anticoagulante sufficientemente basso.

### Raccomandazioni posologiche prima e dopo procedure invasive e interventi chirurgici

Qualora siano necessari una procedura invasiva o un intervento chirurgico, il trattamento con Xarelto 2,5 mg deve essere interrotto, se possibile e sulla base del giudizio clinico del medico, almeno 12 ore prima dell'intervento. Se un paziente deve sottoporsi a un intervento di chirurgia elettiva e non si desidera un effetto antiplastrinico, la somministrazione degli antiaggreganti plastrinici deve essere interrotta secondo le istruzioni del produttore.

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).

#### Popolazione anziana

L'età avanzata può causare un aumento del rischio emorragico (vedere paragrafi 5.1 e 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 contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### 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: ciò può essere causa di un aumento del rischio emorragico. Pertanto, l'uso di Xarelto non è raccomandato nei pazienti in trattamento concomitante per via sistemica con antimicotici azolici, quali ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo, o 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'enoxxaparina 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 paragrafo 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 o ai livelli di P-selectina o del recettore GPIIb/IIIa.

Usare cautela se i pazienti sono in trattamento concomitante 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 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 trombotosi.

### 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. Non sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti con il cibo (vedere paragrafo 4.2).

### 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 donne 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 od 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 pivotal di fase III (vedere Tabella 1).

Complessivamente sono stati esposti a rivaroxaban 69.608 pazienti adulti in diciannove studi di fase III e 488 pazienti pediatrici in due studi di fase II e due studi di fase III.

### **Tabella 1: Numero di pazienti studiati, dose giornaliera totale e durata massima del trattamento negli studi di fase III negli adulti e nei bambini**

<b>Indicazione</b>	<b>Numero di pazienti*</b>	<b>Dose giornaliera totale</b>	<b>Durata massima del trattamento</b>
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 trombosi venosa profonda acuta (TVP), dell'embolia polmonare (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 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
	3.256**	5 mg congiuntamente ad ASA	42 mesi

\* Pazienti esposti ad almeno una dose di rivaroxaban

\*\* Dallo studio VOYAGER PAD

Le reazioni avverse segnalate più comunemente nei pazienti trattati con rivaroxaban sono stati i sanguinamenti (Tabella 2) (vedere anche paragrafo 4.4. e “Descrizione di particolari reazioni avverse” più avanti). I sanguinamenti segnalati più comunemente sono stati epistassi (4,5%) ed emorragia del tratto gastrointestinale (3,8%).

**Tabella 2: Percentuali degli eventi di sanguinamento\* e anemia in pazienti esposti a rivaroxaban negli studi di fase III completati negli adulti e nei 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**
	8,38 per 100 anni paziente <sup>#</sup>	0,74 per 100 anni paziente*** <sup>#</sup>

\* 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.

\*\*\* È stato utilizzato un approccio selettivo alla raccolta degli eventi avversi.

# Dallo studio VOYAGER PAD

#### Tabella delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse osservate con Xarelto in pazienti adulti e pediatriche sono riportate di seguito nella Tabella 3, 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 3: 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 due di fase III in pazienti pediatrici**

Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>				
Anemia (incl. i rispettivi parametri di laboratorio)	Piastrinosi (conta delle piastrine aumentata) <sup>A</sup> , trombocitopenia			
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>				
	Reazione allergica, dermatite allergica, angioedema ed edema allergico		Reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>				
Capogiro, cefalea	Emorragia cerebrale e intracranica, sincope			
<b>Patologie dell'occhio</b>				
Emorragia dell'occhio (incl. emorragia della congiuntiva)				
<b>Patologie cardiache</b>				
	Tachicardia			
<b>Patologie vascolari</b>				
Ipotensione, ematoma				
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>				
Epistassi, emottisi				
<b>Patologie gastrointestinali</b>				
Sanguinamento gengivale, emorragia del tratto gastrointestinale (incl. emorragia rettale), dolore gastrointestinale e addominale, dispepsia, nausea, stipsi <sup>A</sup> , diarrea, vomito <sup>A</sup>	Bocca secca			
<b>Patologie epatobiliari</b>				
Transaminasi aumentata	Compromissione epatica, bilirubina aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata <sup>A</sup> , GGT aumentata <sup>A</sup>	Itterizia, bilirubina coniugata aumentata (con o senza contemporaneo aumento della ALT), colestasi, epatite (incluso traumatismo epatocellulare)		

Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>				
Prurito (incl. casi non comuni di prurito generalizzato), eruzione cutanea, ecchimosi, emorragia cutanea e sottocutanea	Orticaria		Sindrome di Stevens-Johnson/Necrolisi Epidermica Tossica, Sindrome DRESS	
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>				
Dolore a un arto <sup>A</sup>	Emartrosi	Emorragia muscolare		Sindrome compartimentale secondaria a sanguinamento
<b>Patologie renali e urinarie</b>				
Emorragia del tratto urogenitale (incl. ematuria e menorragia <sup>B</sup> ), compromissione renale (incl. creatininemia aumentata, urea ematica aumentata)				Insufficienza renale/insufficienza renale acuta secondaria a sanguinamento tale da causare ipoperfusione
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>				
Febbre <sup>A</sup> , edema periferico, riduzione delle forze e dell'energia (incl. stanchezza e astenia)	Sensazione di star poco bene (incl. malessere)	Edema localizzato <sup>A</sup>		
<b>Esami diagnostici</b>				
	LDH aumentata <sup>A</sup> , lipasi aumentata <sup>A</sup> , amilasi aumentata <sup>A</sup>			
<b>Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura</b>				
Emorragia postprocedurale (incl. anemia postoperatoria ed emorragia della ferita), contusione, secrezione della ferita <sup>A</sup>		Pseudoaneurisma vascolare <sup>C</sup>		

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 in studi di fase III selezionati. L'incidenza delle reazioni avverse non è aumentata e non sono state riscontrate nuove reazioni avverse al farmaco in seguito all'analisi di questi studi.

### 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 occulti e 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.

### 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 il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

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"). 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. Uno specifico agente antagonista (andexanet alfa) che contrasta l'effetto farmacodinamico di rivaroxaban è disponibile (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di andexanet alfa). In caso di sovradosaggio di rivaroxaban può essere preso in considerazione l'uso di carbone vegetale attivo per ridurre l'assorbimento.

### Gestione dell'emorragia

Qualora si verificasse una complicanza emorragica in un paziente trattato con rivaroxaban, la successiva somministrazione di rivaroxaban deve essere posticipata oppure il trattamento deve essere interrotto, a seconda dei casi. Rivaroxaban ha un'emivita compresa tra circa 5 e 13 ore (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 o la somministrazione di uno specifico agente antagonista inibitore del fattore Xa (andexanet alfa), che contrasta l'effetto farmacodinamico di rivaroxaban, oppure la somministrazione di un agente procoagulante specifico, 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 nei soggetti trattati con rivaroxaban. La raccomandazione si basa anche su dati pre-clinici limitati. Si deve considerare l'eventualità di ripetere la somministrazione di fattore VIIa ricombinante, aggiustando la dose in base al miglioramento del sanguinamento. In base alla disponibilità

locale, in caso di sanguinamenti maggiori si deve consultare un esperto di problemi della coagulazione (vedere paragrafo 5.1).

Non si prevede che la protamina solfato e la vitamina K influiscano sull'attività anticoagulante di rivaroxaban. Nei soggetti 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 esistono né un razionale scientifico di un possibile beneficio né esperienze con l'emostatico sistemico desmopressina nei soggetti trattati con rivaroxaban. A causa dell'elevato legame con le proteine plasmatiche, è improbabile che rivaroxaban sia dializzabile.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antitrombotici, 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 (valore  $r$  uguale a 0,98). Con altri reagenti si ottengono risultati diversi. Il PT deve essere espresso in secondi, perché l'INR è calibrato e validato solo per le cumarine e non può essere usato per altri anticoagulanti.

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).

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

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### SCA

Il programma clinico di rivaroxaban è stato creato per dimostrare l'efficacia di rivaroxaban nella prevenzione della morte cardiovascolare (CV), dell'infarto del miocardio (IM) o dell'ictus nei soggetti con SCA recente (IM con sopraslivellamento ST [ST-elevation myocardial infarction, STEMI], IM senza sopraslivellamento ST [non-ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI] o angina instabile [unstable angina, UA]). Nello studio cardine in doppio cieco ATLAS SCA 2 TIMI 51, 15.526 pazienti sono stati randomizzati in un rapporto di 1:1:1 a uno dei tre gruppi di trattamento: rivaroxaban 2,5 mg per via orale due volte al giorno, 5 mg per via orale due volte al giorno o placebo due volte al giorno, co-somministrato con ASA da sola o con ASA più una tienopiridina (clopidogrel o ticlopidina). Pazienti con SCA e con meno di 55 anni di età dovevano avere o diabete mellito o un precedente IM. Il tempo mediano di trattamento è stato di 13 mesi e la durata complessiva massima del trattamento è stata di circa 3 anni. Il 93,2 % dei pazienti ha ricevuto congiuntamente ASA più tienopiridina e il 6,8 % solo ASA. Dei pazienti trattati con doppia terapia antiplastrinica, il 98,8% ha ricevuto clopidogrel, lo 0,9 % ha ricevuto ticlopidina e lo 0,3 % ha ricevuto prasugrel. I pazienti hanno ricevuto la prima dose di rivaroxaban non prima di 24 ore e fino a 7 giorni (media

4,7 giorni) dopo il ricovero in ospedale, ma il più presto possibile dopo la stabilizzazione dell'evento di SCA, procedure di rivascolarizzazione incluse, e nel momento in cui la terapia anticoagulante parenterale sarebbe stata sospesa.

Entrambi i regimi di rivaroxaban, 2,5 mg due volte al giorno e 5 mg due volte al giorno, sono stati efficaci in termini di ulteriore riduzione dell'incidenza di eventi CV in aggiunta a un trattamento antiplastrinico standard. Il regime di 2,5 mg due volte al giorno ha ridotto la mortalità e vi sono evidenze di un minor rischio emorragico correlato alla dose più bassa: pertanto, rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno, somministrato insieme con il solo acido acetilsalicilico (ASA) o con ASA e una tienopiridina (clopidogrel o ticlopidina), è consigliato per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti dopo SCA con biomarcatori cardiaci elevati.

In confronto al placebo, rivaroxaban ha ridotto in misura significativa l'endpoint primario composto di morte CV, IM o ictus. Il beneficio era determinato da una riduzione di morte CV ed IM che era precocemente evidente e con un effetto costante del trattamento che si manteneva per tutto il periodo del trattamento stesso (vedere Tabella 4 e figura 1). Anche il primo endpoint secondario (morte per qualsiasi causa, IM o ictus) è stato ridotto in misura significativa. Un'ulteriore analisi retrospettiva ha evidenziato una riduzione nominalmente significativa dei tassi di incidenza della trombosi dello stent in confronto al placebo (vedere Tabella 4). I tassi di incidenza dell'outcome primario di sicurezza (eventi emorragici maggiori non correlati a Bypass aorto coronarico (CABG) TIMI) sono stati più elevati nei pazienti trattati con rivaroxaban in confronto ai pazienti che hanno ricevuto il placebo (vedere Tabella 6). Tuttavia, i tassi di incidenza sono stati analoghi con rivaroxaban e con placebo in termini di eventi emorragici fatali, ipotensione necessitante di un trattamento con agenti inotropi endovenosi e interventi chirurgici per emorragie persistenti.

Nella Tabella 5 sono riportati i risultati di efficacia in pazienti sottoposti ad un intervento coronarico percutaneo (PCI). I risultati di sicurezza in questo sottogruppo di pazienti era paragonabile con i risultati di sicurezza complessivi.

Pazienti con biomarker elevati (troponina o CK-MB) e senza un pregresso ictus/TIA costituivano l'80 % della popolazione dello studio. Anche i risultati di questa popolazione di pazienti erano in linea con i risultati complessivi di efficacia e sicurezza.

**Tabella 4: Risultati di efficacia dello studio di fase III ATLAS SCA 2 TIMI 51**

Popolazione in studio	Pazienti con recente sindrome coronarica acuta <sup>a)</sup>	
	Rivaroxaban 2,5 mg, due volte al giorno, N=5.114 n (%) rapporto di rischio ( <i>Hazard Ratio</i> , HR) (IC 95 %) p-value <sup>b)</sup>	Placebo N=5.113 n (%)
Morte cardiovascolare, IM o ictus	313 (6,1 %) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)
Morte per qualsiasi causa, IM o ictus	320 (6,3 %) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	386 (7,5 %)
Morte cardiovascolare	94 (1,8 %) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**	143 (2,8 %)
Morte per qualsiasi causa	103 (2,0 %) 0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002**	153 (3,0 %)
IM	205 (4,0 %) 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270	229 (4,5 %)
Ictus	46 (0,9 %) 1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562	41 (0,8 %)
Trombosi dello stent	61 (1,2 %) 0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033**	87 (1,7 %)

- a) analisi della popolazione intent to treat modificata (analisi della popolazione intent to treat totale, per trombosi dello stent)  
 b) vs placebo; Log-Rank p-value  
 \* statisticamente superiore  
 \*\* nominalmente significativo

**Tabella 5: Risultati di efficacia dello studio di fase III ATLAS SCA 2 TIMI 51 in pazienti sottoposti a PCI**

Popolazione in studio	Pazienti con recente sindrome coronarica acuta sottoposti a PCI <sup>a)</sup>	
	Rivaroxaban 2,5 mg, due volte al giorno, N=3114 N (%) HR (IC 95 %) p-value <sup>b)</sup>	Placebo N=3096 N (%)
Morte cardiovascolare, IM o ictus	153 (4,9 %) 0,94 (0,75; 1,17) p = 0,572	165 (5,3 %)
Morte cardiovascolare	24 (0,8 %) 0,54 (0,33; 0,89) p = 0,013**	45 (1,5 %)
Tutte le cause di morte	31 (1,0 %) 0,64 (0,41; 1,01) p = 0,053	49 (1,6 %)
IM	115 (3,7 %) 1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829	113 (3,6 %)
Ictus	27 (0,9 %) 1,30 (0,74; 2,31) p = 0,360	21 (0,7 %)
Trombosi dello stent	47 (1,5 %) 0,66 (0,46; 0,95) p = 0,026**	71 (2,3 %)

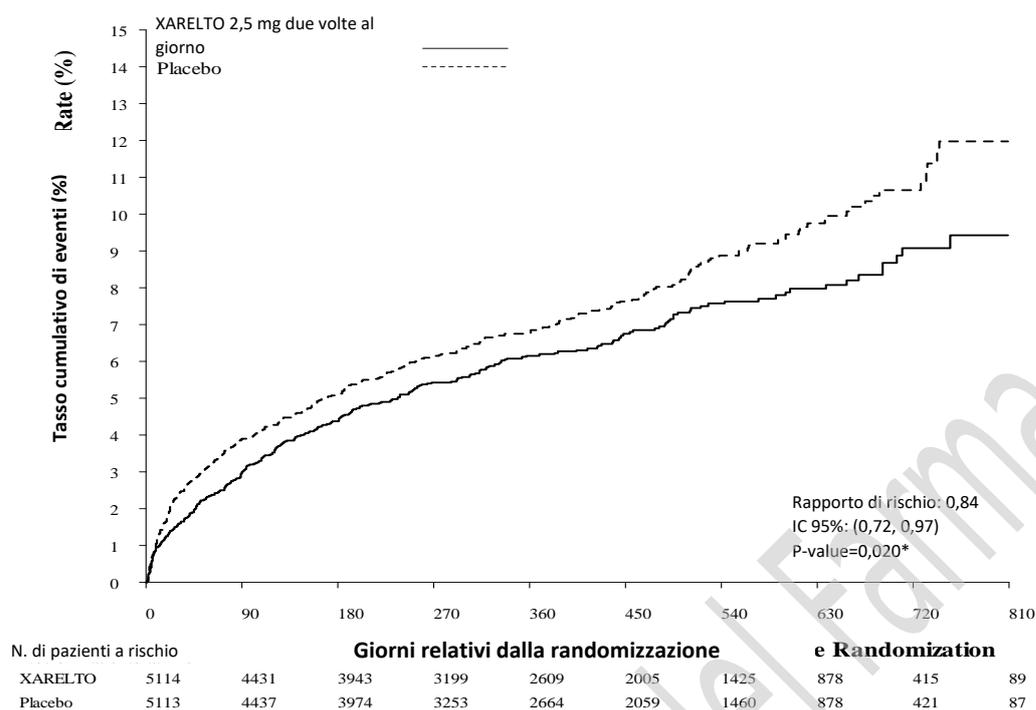
- a) analisi della popolazione intent to treat modificata (analisi della popolazione intent to treat totale, per trombosi dello stent)  
 b) vs placebo; Log-Rank p-value  
 \*\* nominalmente significativo

**Tabella 6: Risultati di sicurezza dello studio di fase III ATLAS SCA 2 TIMI 51**

Popolazione in studio	Pazienti con recente sindrome coronarica acuta <sup>a)</sup>	
	Rivaroxaban 2,5 mg, due volte al giorno, N=5.115 n (%) HR (IC 95 %) p-value <sup>b)</sup>	Placebo N=5.125 n (%)
Evento emorragico maggiore non CABG TIMI	65 (1,3 %) 3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4 %)
Evento emorragico fatale	6 (0,1 %) 0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450	9 (0,2 %)
Emorragia intracranica sintomatica	14 (0,3 %) 2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037	5 (0,1 %)
Ipotensione necessitante di un trattamento con agenti inotropi endovenosi	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Intervento chirurgico per emorragia persistente	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
Trasfusione di 4 o più unità di sangue in 48 ore	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

- a) popolazione valutabile ai fini della sicurezza, in corso di trattamento  
 b) vs placebo; Log-Rank p-value  
 \* statisticamente significativo

**Figura 1: tempo al primo evento dell'endpoint primario di efficacia (morte CV, IM o ictus)**



### CAD/PAD

Lo studio COMPASS di fase III (27.395 pazienti, 78,0% uomini, 22,0% donne) ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza di rivaroxaban per la prevenzione dell'esito composto di morte CV, IM, e ictus in pazienti ad alto rischio di eventi ischemici, con CAD o PAD sintomatica. I pazienti sono stati seguiti per un tempo mediano di 23 mesi e un massimo di 3,9 anni.

I soggetti che non avevano continuamente bisogno del trattamento con un inibitore della pompa protonica sono stati randomizzati a pantoprazolo o placebo. Tutti i pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 a rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno/ASA 100 mg una volta al giorno, a rivaroxaban 5 mg due volte al giorno o al solo ASA 100 mg una volta al giorno, e ai relativi placebo.

I pazienti con CAD presentavano CAD multivasale e/o pregresso IM. Nei pazienti di età < 65 anni dovevano essere presenti aterosclerosi in almeno due letti vascolari o almeno due ulteriori fattori di rischio cardiovascolare.

I pazienti con PAD erano già stati sottoposti a interventi quali bypass o angioplastica transluminale percutanea o amputazione di un arto o di un piede a causa della vasculopatia arteriosa o presentavano claudicatio intermittens con indice pressorio caviglia/braccio < 0,90 e/o stenosi significativa delle arterie periferiche o pregressa rivascolarizzazione carotidea o stenosi asintomatica dell'arteria carotide  $\geq 50\%$ .

I criteri di esclusione includevano la necessità di una doppia terapia antiplastrinica o altra terapia antiplastrinica diversa da ASA o terapia anticoagulante orale e i pazienti con elevato rischio emorragico o scompenso cardiaco con frazione di eiezione < 30% o classe III o IV secondo la New York Heart Association, o ictus ischemico non lacunare entro 1 mese o anamnesi di ictus emorragico o lacunare.

Rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno in combinazione con ASA 100 mg una volta al giorno è stato superiore ad ASA 100 mg nella riduzione dell'esito composto primario di morte CV, IM e ictus (vedere Tabella 7 e Figura 2).

È stato osservato un aumento significativo dell'esito primario di sicurezza (eventi emorragici maggiori secondo i criteri ISTH modificati) nei pazienti trattati con rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno in

combinazione con ASA 100 mg una volta al giorno in confronto ai pazienti che hanno ricevuto ASA 100 mg (vedere Tabella 8).

Per il risultato primario di efficacia, il beneficio osservato di rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno più ASA 100 mg una volta al giorno in confronto ad ASA 100 mg una volta al giorno è stato HR 0,89 (IC 95% 0,7-1,1) nei pazienti  $\geq 75$  anni (incidenza: 6,3% vs 7,0%) e HR=0,70 (IC 95% 0,6-0,8) nei pazienti  $< 75$  anni (3,6 % vs 5,0%). Per le emorragie maggiori secondo i criteri ISTH modificati, l'aumento del rischio osservato è stato HR 2,12 (IC 95% 1,5-3,0) nei pazienti  $\geq 75$  anni (5,2% vs 2,5%) e HR=1,53 (IC 95% 1,2-1,9) nei pazienti  $< 75$  anni (2,6% vs 1,7%).

L'uso di 40 mg di pantoprazolo una volta al giorno in aggiunta alle terapie antitrombotiche in studio nei pazienti che non necessitavano di una terapia con inibitore della pompa protonica non ha mostrato alcun beneficio nella prevenzione degli eventi del tratto gastrointestinale superiore (ad es. endpoint composto di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore, ulcerazione del tratto gastrointestinale superiore, o ostruzione o perforazione del tratto gastrointestinale superiore); il tasso di incidenza degli eventi a carico del tratto gastrointestinale superiore era di 0,39/100 anni paziente nel gruppo pantoprazolo 40 mg una volta al giorno e di 0,44/100 anni paziente nel gruppo placebo una volta al giorno.

**Tabella 7: Risultati di efficacia dello studio di fase III COMPASS**

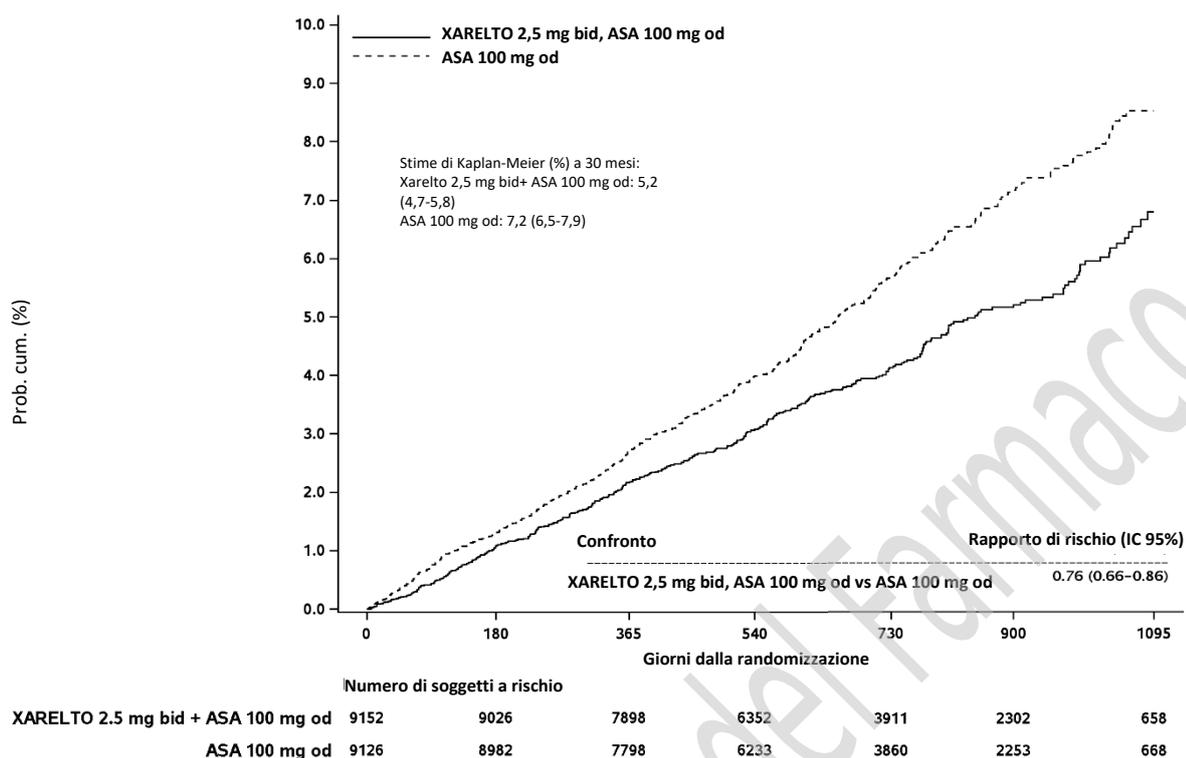
Popolazione in studio	Pazienti con CAD/PAD <sup>a)</sup>					
Dose durante il trattamento	Rivaroxaban 2,5 mg bid in combinazione con ASA 100 mg od N=9152		ASA 100 mg od N=9126			
	Pazienti con eventi	KM %	Pazienti con eventi	KM %	HR (IC 95%)	p-value <sup>b)</sup>
Ictus, IM o morte CV	379 (4,1%)	5,20%	496 (5,4%)	7,17%	0,76 (0,66;0,86)	p = 0,00004*
- Ictus	83 (0,9%)	1,17%	142 (1,6%)	2,23%	0,58 (0,44;0,76)	p = 0,00006
- IM	178 (1,9%)	2,46%	205 (2,2%)	2,94%	0,86 (0,70;1,05)	p = 0,14458
- Morte CV	160 (1,7%)	2,19%	203 (2,2%)	2,88%	0,78 (0,64;0,96)	p = 0,02053
Mortalità per qualsiasi causa	313 (3,4%)	4,50%	378 (4,1%)	5,57%	0,82 (0,71;0,96)	
Ischemia acuta dell'arto	22 (0,2%)	0,27%	40 (0,4%)	0,60%	0,55 (0,32;0,92)	
a) analisi della popolazione intention to treat, analisi primarie b) vs ASA 100 mg; Log-Rank p-value * La riduzione del risultato primario di efficacia è stata statisticamente superiore. bid: due volte al giorno; IC: intervallo di confidenza; KM %: stime di Kaplan-Meier del rischio di incidenza cumulativa calcolato a 900 giorni; CV: cardiovascolare; IM: infarto miocardico; od: una volta al giorno						

**CAD/PAD**

**Tabella 8: Risultati di sicurezza dello studio di fase III COMPASS**

<b>Popolazione in studio</b>	<b>Pazienti con CAD/PAD <sup>a)</sup></b>		
<b>Dose durante il trattamento</b>	<b>Rivaroxaban 2,5 mg bid in combinazione con ASA 100 mg od, N=9152 n (rischio cum. %)</b>	<b>ASA 100 mg od  N=9126 n (rischio cum. %)</b>	<b>Rapporto di rischio (IC 95%)  p-value <sup>b)</sup></b>
Emorragie maggiori secondo i criteri ISTH modificati	288 (3,9%)	170 (2,5%)	1,70 (1,40;2,05) p < 0,00001
- Evento emorragico fatale	15 (0,2%)	10 (0,2%)	1,49 (0,67;3,33) p = 0,32164
- Emorragia sintomatica in organi critici (non fatale)	63 (0,9%)	49 (0,7%)	1,28 (0,88;1,86) p = 0,19679
- Emorragia nel sito chirurgico che richiede un nuovo intervento (non fatale, non in organi critici)	10 (0,1%)	8 (0,1%)	1,24 (0,49;3,14) p = 0,65119
- Emorragia che richiede il ricovero (non fatale, non in organi critici, che non richiede un nuovo intervento)	208 (2,9%)	109 (1,6%)	1,91 (1,51;2,41) p < 0,00001
- Con ricovero fino al giorno successivo	172 (2,3%)	90 (1,3%)	1,91 (1,48;2,46) p < 0,00001
- Senza ricovero fino al giorno successivo	36 (0,5%)	21 (0,3%)	1,70 (0,99;2,92) p = 0,04983
Emorragia gastrointestinale maggiore	140 (2,0%)	65 (1,1%)	2,15 (1,60;2,89) p < 0,00001
Emorragia intracranica maggiore	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67;2,00) p = 0,59858
<p>a) analisi della popolazione intention to treat, analisi primarie.                      b) vs ASA 100 mg; Log-Rank p-value                      bid: due volte al giorno; IC: intervallo di confidenza; rischio cum: rischio di incidenza cumulativa (stime di Kaplan-Meier) a 30 mesi; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis;                      od: una volta al giorno</p>			

**Figura 2: Tempo alla prima comparsa di un esito di efficacia primario (ictus, infarto miocardico, morte cardiovascolare) in COMPASS**



bid: due volte al giorno; od: una volta al giorno; IC: intervallo di confidenza

Pazienti recentemente sottoposti a procedura di rivascolarizzazione dell'arto inferiore per PAD sintomatica

Nello studio **VOYAGER PAD**, uno studio pivotal di fase III in doppio cieco, 6.564 pazienti recentemente sottoposti con successo a procedura di rivascolarizzazione dell'arto inferiore (chirurgica o endovascolare, incluse procedure ibride) per PAD sintomatica sono stati assegnati casualmente, in rapporto 1:1, ad uno di due gruppi di trattamento antitrombotico: rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno in associazione con ASA 100 mg una volta al giorno, oppure ASA 100 mg una volta al giorno. Ai pazienti era consentito ricevere in aggiunta una dose standard di clopidogrel una volta al giorno per un massimo di 6 mesi. L'obiettivo dello studio era di dimostrare l'efficacia e la sicurezza di rivaroxaban più ASA nella prevenzione di infarto miocardico, ictus ischemico, morte CV, ischemia acuta dell'arto o amputazione maggiore a eziologia vascolare in pazienti recentemente sottoposti con successo a procedura di rivascolarizzazione dell'arto inferiore per PAD sintomatica. Sono stati inclusi pazienti di età  $\geq 50$  anni con PAD aterosclerotica sintomatica dell'arto inferiore da moderata a grave documentata sia clinicamente (ossia da limitazioni funzionali), sia anatomicamente (ossia da evidenza di imaging di PAD localizzata distalmente rispetto all'arteria iliaca esterna), sia emodinamicamente (indice pressorio caviglia-braccio [*ankle-brachial-index*, ABI]  $\leq 0,80$  o indice pressorio alluce-braccio [*toe-brachial-index*, TBI]  $\leq 0,60$  per i pazienti senza storia pregressa di rivascolarizzazione dell'arto oppure ABI  $\leq 0,85$  o TBI  $\leq 0,65$  per i pazienti con storia pregressa di rivascolarizzazione dell'arto). Sono stati esclusi i pazienti con necessità di doppia terapia antiplastrinica di durata  $>6$  mesi o di qualsiasi altra terapia antiplastrinica diversa da ASA e clopidogrel o di terapia anticoagulante orale, nonché i pazienti con storia di emorragia intracranica, ictus o TIA, e quelli con eGFR  $<15$  mL/min.

La durata media del follow-up è stata di 24 mesi, la sua durata massima 4,1 anni. I pazienti arruolati avevano mediamente 67 anni e il 17% della popolazione di pazienti era di età  $>75$  anni. Il tempo mediano trascorso dal momento della procedura indice di rivascolarizzazione all'inizio del trattamento sperimentale è stato di 5 giorni nella popolazione totale (6 giorni dopo la rivascolarizzazione chirurgica e 4 giorni dopo la rivascolarizzazione endovascolare incluse le procedure ibride). Complessivamente il 53,0% dei pazienti ha ricevuto una terapia di background a breve termine con clopidogrel, della durata mediana di 31 giorni. In base al protocollo di studio, il trattamento sperimentale poteva essere iniziato non appena possibile, ma non oltre 10 giorni dalla riuscita procedura di rivascolarizzazione rispondente ai requisiti richiesti e non prima di aver assicurato il raggiungimento dell'emostasi.

Rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno in associazione con ASA 100 mg una volta al giorno è risultato superiore in termini di riduzione dell'endpoint primario composito di infarto miocardico, ictus ischemico, morte CV, ischemia acuta dell'arto e amputazione maggiore a eziologia vascolare rispetto al solo ASA (vedere Tabella 9). L'endpoint primario di sicurezza relativo agli eventi emorragici maggiori secondo i criteri TIMI è risultato aumentato nei pazienti trattati con rivaroxaban e ASA, senza aumento delle emorragie fatali o intracraniche (vedere Tabella 10).

Gli endpoint secondari di efficacia sono stati esaminati secondo un ordine gerarchico prespecificato (vedere Tabella 9).

**Tabella 9: Risultati di efficacia dello studio di fase III VOYAGER PAD**

<b>Popolazione in studio</b>	<b>Pazienti recentemente sottoposti a procedure di rivascularizzazione dell'arto inferiore per PAD sintomatica <sup>a)</sup></b>		
<b>Posologia durante il trattamento</b>	<b>Rivaroxaban 2,5 mg bid in associazione con ASA 100 mg od N = 3.286 n (rischio cum. %)<sup>c)</sup></b>	<b>ASA 100 mg od N = 3.278 n (rischio cum. %)<sup>c)</sup></b>	<b>Rapporto di rischio (HR) (IC 95%)<sup>d)</sup></b>
<b>Endpoint primario di efficacia<sup>b)</sup></b>	<b>508 (15,5%)</b>	<b>584 (17,8%)</b>	<b>0,85 (0,76; 0,96) p = 0,0043 <sup>e)*</sup></b>
- IM	131 (4,0%)	148 (4,5%)	0,88 (0,70; 1,12)
- Ictus ischemico	71 (2,2%)	82 (2,5%)	0,87 (0,63; 1,19)
- Morte CV	199 (6,1%)	174 (5,3%)	1,14 (0,93; 1,40)
- Ischemia acuta dell'arto <sup>f)</sup>	155 (4,7%)	227 (6,9%)	0,67 (0,55; 0,82)
- Amputazione maggiore a eziologia vascolare	103 (3,1%)	115 (3,5%)	0,89 (0,68; 1,16)
<b>Endpoint secondario di efficacia</b>			
Rivascolarizzazione dell'arto indice non pianificata per ischemia ricorrente dell'arto	584 (17,8%)	655 (20,0%)	0,88 (0,79; 0,99) p = 0,0140 <sup>e)*</sup>
Ricovero in ospedale per causa coronarica o periferica (interessante un arto inferiore) di natura trombotica	262 (8,0%)	356 (10,9%)	0,72 (0,62; 0,85) p <0,0001 <sup>e)*</sup>
Mortalità per qualsiasi causa	321 (9,8%)	297 (9,1%)	1,08 (0,92; 1,27)
Eventi di TEV	25 (0,8%)	41 (1,3%)	0,61 (0,37; 1,00)

<sup>a)</sup> set di analisi intention to treat, analisi primarie; attestazione ICAC

<sup>b)</sup> composito di IM, ictus ischemico, morte CV (morte CV e morte per causa sconosciuta), ALI e amputazione maggiore a eziologia vascolare

<sup>c)</sup> viene considerato solo il primo verificarsi dell'evento dell' endpoint in analisi nell'ambito dei dati relativi ad un soggetto

<sup>d)</sup> il rapporto di rischio (HR) (IC 95%) è basato sul modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato in base al tipo di procedura e all'uso di clopidogrel in associazione con il trattamento come unica covariata.

<sup>e)</sup> Il valore della p ad una coda è basato sul *log-rank* test stratificato in base al tipo di procedura e all'uso di clopidogrel con il trattamento come fattore.

<sup>f)</sup> L'ischemia acuta dell'arto è definita come significativo e improvviso peggioramento della perfusione dell'arto, con un nuovo deficit del polso o necessità di intervento terapeutico (vale a dire trombolisi o trombectomia oppure rivascularizzazione urgente) e con conseguente ricovero in ospedale.

\* La riduzione dell'endpoint di efficacia è stata statisticamente superiore.

ALI: *acute limb ischemia*, ischemia acuta dell'arto; bid: due volte al giorno; od: una volta al giorno; IC: intervallo di confidenza; IM: infarto miocardico; CV: cardiovascolare; ICAC: *Independent Clinical Adjudication Committee*, commissione indipendente di attestazione clinica

**Tabella 10: Risultati di sicurezza dello studio di fase III VOYAGER PAD**

Popolazione in studio	Pazienti recentemente sottoposti a procedure di rivascularizzazione dell'arto inferiore per PAD sintomatica <sup>a)</sup>		
Posologia durante il trattamento	Rivaroxaban 2,5 mg bid in associazione con ASA 100 mg od N = 3.256 n (rischio cum. %) <sup>b)</sup>	ASA 100 mg od  N = 3.248 n (rischio cum. %) <sup>b)</sup>	Rapporto di rischio (HR) (IC 95%) <sup>c)</sup>  valore p <sup>d)</sup>
Emorragia maggiore secondo i criteri TIMI (correlata a CABG / non-CABG)	62 (1,9%)	44 (1,4%)	1,43 (0,97; 2,10) p = 0,0695
- Emorragia fatale	6 (0,2%)	6 (0,2%)	1,02 (0,33; 3,15)
- Emorragia intracranica	13 (0,4%)	17 (0,5%)	0,78 (0,38; 1,61)
- Sanguinamenti evidenti associati a calo Hb $\geq 5$ g/dL / Hct $\geq 15\%$	46 (1,4%)	24 (0,7%)	1,94 (1,18; 3,17)
Emorragia maggiore secondo i criteri ISTH	140 (4,3%)	100 (3,1%)	1,42 (1,10; 1,84) p = 0,0068
- Emorragia fatale	6 (0,2%)	8 (0,2%)	0,76 (0,26; 2,19)
- Emorragia in organi critici non fatale	29 (0,9%)	26 (0,8%)	1,14 (0,67; 1,93)
Emorragia non maggiore ma clinicamente rilevante secondo i criteri ISTH	246 (7,6%)	139 (4,3%)	1,81 (1,47; 2,23)

<sup>a)</sup> Set di analisi di sicurezza (tutti i soggetti randomizzati con almeno una dose del farmaco sperimentale), ICAC: *Independent Clinical Adjudication Committee*, commissione indipendente di attestazione clinica

<sup>b)</sup> n = numero di soggetti con eventi, N = numero di soggetti a rischio, % =  $100 * n/N$ , n/100 anni paziente = rapporto tra numero di soggetti con eventi incidenti / tempo cumulativo a rischio

<sup>c)</sup> Il rapporto di rischio (HR) (IC 95%) è basato sul modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato in base al tipo di procedura e all'uso di clopidogrel in associazione con il trattamento come unica covariata

<sup>d)</sup> Il valore p a due code è basato sul test dei ranghi logaritmici stratificato in base al tipo di procedura e all'uso di clopidogrel con il trattamento come fattore.

### Scompenso cardiaco e CAD

Lo studio **COMMANDER HF** ha coinvolto 5022 pazienti con scompenso cardiaco e coronaropatia (*coronary artery disease*, CAD) significativa, recentemente ospedalizzati per riacutizzazione dello scompenso cardiaco (*Heart Failure*, HF); tali pazienti sono stati randomizzati a uno dei due gruppi in trattamento: rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno (N=2507) o corrispondente placebo (N=2515), rispettivamente. La durata mediana del trattamento complessivo nello studio è stata di 504 giorni. I pazienti dovevano presentare HF sintomatica per almeno 3 mesi e frazione di eiezione del ventricolo sinistro (*Left Ventricular Ejection Fraction*, LVEF)  $\leq 40\%$  entro un anno dal reclutamento. Al basale, la frazione di eiezione mediana era del 34% (IQR: 28%-38%) e il 53% dei soggetti presentava una classe NYHA III o IV. L'analisi primaria per l'efficacia (composito di mortalità per qualsiasi causa, IM, o ictus) non ha dimostrato alcuna differenza, statisticamente significativa, tra il gruppo rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno e il gruppo placebo con HR=0,94 (IC95% 0,84 - 1,05), p=0,270. Relativamente all'incidenza di mortalità per

tutte le cause non vi è stata alcuna differenza tra rivaroxaban e placebo nel numero di eventi (tasso di eventi per 100 pazienti-anni; 11,41 vs 11,63, HR: 0,98%; IC95% 0,87 - 1,10; p=0,743). Il tasso di eventi per IM per 100 pazienti-anni (rivaroxaban vs placebo) è stato 2,08 vs 2,52 (HR 0,83; IC 95% 0,63 - 1,08; p=0,165) e per l'ictus il tasso degli eventi per 100 pazienti-anni è stato di 1,08 vs 1,62 (HR: 0,66; IC95% 0,47 - 0,95; p=0,023). Il risultato principale in termini di sicurezza (composito di sanguinamento fatale o di sanguinamento in un'area critica con un potenziale di invalidità permanente), si è verificato in 18 (0,7%) pazienti del gruppo trattato con rivaroxaban 2,5mg due volte al giorno e in 23 (0,9%) pazienti del gruppo placebo, rispettivamente (HR=0,80; IC95%0,43 - 1,49; p=0,484). Si è verificato un aumento, statisticamente significativo, di sanguinamenti maggiori secondo i criteri ISTH nel gruppo rivaroxaban rispetto al placebo (tasso dell'evento per 100 pazienti-anni: 2,04 vs 1,21, HR 1,68; IC95% 1,18 - 2,39; p=0,003). Nel sottogruppo dello studio COMPASS in pazienti con lieve e moderato scompenso cardiaco, gli effetti del trattamento erano simili a quelli dello studio sull'intera popolazione (vedere paragrafo CAD/PAD).

#### 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 trombosi, ai quali era stata diagnosticata la sindrome antifosfolipidica e ad alto rischio di eventi tromboembolici (positività a tutti e tre 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.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Xarelto in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella prevenzione di eventi tromboembolici (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

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.

L'assunzione con il cibo non influisce sulla AUC o sulla  $C_{max}$  di rivaroxaban alla dose di 2,5 mg e 10 mg. Le compresse di rivaroxaban da 2,5 mg e 10 mg possono essere assunte con o senza cibo.

La farmacocinetica di rivaroxaban è grosso modo lineare fino a circa 15 mg una volta al giorno. A dosi più elevate, l'assorbimento è limitato dalla dissoluzione, con riduzione della biodisponibilità e del tasso di assorbimento all'aumentare della dose. Questo aspetto è più marcato in condizioni di digiuno che dopo i pasti. 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.

### Distribuzione

Nell'uomo, 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.

### Biotrasformazione ed eliminazione

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.

### Popolazioni particolari

#### *Sesso*

Non sono state riscontrate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica e nella farmacodinamica tra i pazienti di sesso maschile e femminile.

#### *Popolazione anziana*

Nei pazienti anziani sono state osservate concentrazioni plasmatiche maggiori che nei pazienti giovani, con valori di AUC medi di circa 1,5 volte superiori, soprattutto dovuti alla (apparente) ridotta clearance renale e totale. Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

#### *Categorie di peso*

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 %). Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

#### *Differenze interetniche*

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

#### *Compromissione epatica*

Nei 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

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. Non è raccomandato l'uso in pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min. Rivaroxaban deve essere usato con cautela nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 15 e 29 mL/min (vedere paragrafo 4.4).

### Dati farmacocinetici nei pazienti

Nei pazienti che ricevono rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno per la prevenzione degli eventi aterotrombotici in pazienti con SCA, la media geometrica della concentrazione (intervallo di previsione 90 %) dopo 2 - 4 ore e circa 12 ore dopo l'assunzione (che approssimativamente rappresentano la concentrazione massima e minima nell'intervallo di assunzione) era rispettivamente di 47 (13 - 123) e 9,2 (4,4 - 18) 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.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei bambini e negli adolescenti fino ai 18 anni non sono state studiate nelle indicazioni SCA e CAD/PAD.

## **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.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina  
Croscarmellosa sodica  
Lattosio monoidrato  
Ipromellosa (2910)  
Sodio laurilsolfato  
Magnesio stearato

#### Pellicola di rivestimento

Macrogol (3350)  
Ipromellosa (2910)  
Titanio diossido (E 171)  
Ferro ossido giallo (E 172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

#### Compresse frantumate

Le compresse frantumate di rivaroxaban sono stabili in acqua e pura di mele fino a 4 ore.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Scatole da 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 o 196 compresse rivestite con film in blister in PP/alluminio.  
Scatole da 10 x 1 o 100 x 1 compresse rivestite con film in blister in PP/alluminio divisibile per dose unitaria.  
Confezioni multiple contenenti 10 confezioni da 10 x 1 (100 compresse rivestite con film) in blister in PP/alluminio divisibile per dose unitaria.  
Scatole contenenti 14 compresse rivestite con film in blister in PVC/PVDC/alluminio.  
Flaconi in HDPE con tappo a vite in PP contenenti 100 compresse rivestite con film.

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.

#### Frantumazione delle compresse

Le compresse di rivaroxaban possono essere frantumate e sospese in 50 mL d'acqua e somministrate attraverso una sonda nasogastrica o gastrica dopo averne confermato il posizionamento nello stomaco. In seguito, la sonda deve essere risciacquata con acqua. Poiché l'assorbimento di rivaroxaban dipende dal sito di rilascio del principio attivo, 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. La nutrizione enterale non è necessaria subito dopo la somministrazione delle compresse da 2,5 mg.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

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

EU/1/08/472/025-035, EU/1/08/472/041, EU/1/08/472/046-047

**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**

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

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 10 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di rivaroxaban.

### Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 26,51 mg di lattosio (come monoidrato), vedere paragrafo 4.4.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Compresse rotonde, biconvesse, di colore rosso chiaro (diametro 6 mm, raggio di curvatura 9 mm), con la croce BAYER impressa su di un lato e "10" e un triangolo impressi sull'altro lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi di sostituzione elettiva di anca o di ginocchio.

Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP nell'adulto. (Vedere paragrafo 4.4 per pazienti EP emodinamicamente instabili.)

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

*Prevenzione del TEV nei pazienti adulti sottoposti a interventi di sostituzione elettiva di anca o di ginocchio*

La dose raccomandata è di 10 mg di rivaroxaban una volta al giorno per via orale. La dose iniziale deve essere assunta 6 -10 ore dopo l'intervento, a condizione che sia stata ottenuta l'emostasi.

La durata del trattamento dipende dal rischio individuale di tromboembolismo venoso, determinato dal tipo di intervento chirurgico ortopedico.

- Nei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore all'anca, si raccomanda un trattamento di 5 settimane.
- Nei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore al ginocchio, si raccomanda un trattamento di 2 settimane.

In caso di dimenticanza di una dose, il paziente deve prendere Xarelto immediatamente e proseguire il giorno seguente con l'assunzione monogiornaliera abituale.

*Trattamento della TVP, trattamento dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP*

La dose raccomandata per il trattamento iniziale della TVP acuta o dell'EP è 15 mg due volte al giorno nelle prime tre settimane, seguita da una dose di 20 mg una volta al giorno per la prosecuzione del trattamento e la prevenzione delle recidive di TVP ed EP.

Una terapia di breve durata (almeno 3 mesi) deve essere presa in considerazione nei pazienti con TVP o EP provocata da fattori di rischio transitori maggiori (p.e. recente intervento chirurgico maggiore o trauma). Una terapia di durata maggiore va presa in considerazione nei pazienti con TVP o EP provocata ma non correlata a fattori di rischio transitori maggiori, in caso di TVP o EP non provocata (primitiva), o in caso di anamnesi di TVP o EP recidivante.

Quando è indicata una profilassi delle recidive di TVP ed EP di lunga durata (dopo il completamento di una terapia di almeno 6 mesi per TVP o EP), la dose raccomandata è di 10 mg una volta al giorno. Nei pazienti considerati ad alto rischio di TVP o EP recidivante, come quelli con comorbidità complicate o che hanno manifestato TVP o EP recidivante in corso di profilassi di lunga durata con Xarelto 10 mg una volta al giorno, deve essere presa in considerazione una dose di Xarelto di 20 mg una volta al giorno.

La durata della terapia e la selezione della dose devono essere personalizzate dopo un'attenta valutazione del beneficio del trattamento in rapporto al rischio emorragico (vedere paragrafo 4.4).

	Periodo temporale	Schema posologico	Dose giornaliera totale
Trattamento e prevenzione della TVP e della EP recidivante	Giorno 1-21	15 mg due volte al giorno	30 mg
	Giorno 22 e successivi	20 mg una volta al giorno	20 mg
Prevenzione della TVP e della EP recidivante	Dopo il completamento di una terapia di almeno 6 mesi per TVP o EP	10 mg una volta al giorno o 20 mg una volta al giorno	10 mg o 20 mg

Per agevolare il cambio dose da 15 mg a 20 mg dopo il giorno 21, è disponibile una confezione di Xarelto per l'inizio del trattamento nelle prime 4 settimane per il trattamento della TVP/EP.

In caso di dimenticanza di una dose nella fase di trattamento con 15 mg due volte al giorno (giorno 1 -21), il paziente deve assumere Xarelto immediatamente, per garantire l'assunzione giornaliera di 30 mg di Xarelto. In questo caso possono essere assunte contemporaneamente due compresse da 15 mg. Il giorno successivo, il paziente deve proseguire con l'assunzione abituale raccomandata di 15 mg due volte al giorno.

In caso di dimenticanza di una dose nella fase di trattamento con assunzione monogiornaliera, il paziente deve assumere Xarelto immediatamente e proseguire il giorno successivo con l'assunzione monogiornaliera raccomandata. Non deve essere assunta una dose doppia in uno stesso giorno per compensare la dimenticanza della dose.

#### *Passaggio dagli antagonisti della vitamina K (AVK) a Xarelto*

Nei pazienti sottoposti a trattamento per la TVP, l'EP e la prevenzione delle recidive, il trattamento con AVK deve essere interrotto e la terapia con Xarelto iniziata quando l'INR è  $\leq 2,5$ .

Nei pazienti che passano dagli AVK a Xarelto, dopo l'assunzione di Xarelto i valori dell'International Normalised Ratio (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.

Nei pazienti che passano da Xarelto agli AVK, gli AVK devono essere somministrati in associazione fino a che l'INR sia  $\geq 2,0$ . Nei primi due giorni della fase di transizione, la posologia degli AVK deve essere quella iniziale standard mentre, successivamente, sarà basata sull'INR. Nella fase di trattamento concomitante con Xarelto e AVK, l'INR deve essere determinato non prima che siano trascorse 24 ore dalla dose precedente di

Xarelto, ma prima della dose successiva. Dopo l'interruzione di Xarelto, l'INR può essere determinato in modo affidabile dopo che siano trascorse almeno 24 ore dall'ultima dose (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

#### *Passaggio dagli anticoagulanti parenterali a Xarelto*

Nei pazienti in trattamento con un anticoagulante parenterale, interrompere il trattamento con l'anticoagulante parenterale e iniziare la terapia con Xarelto da 0 a 2 ore prima del momento in cui sarebbe dovuta avvenire la successiva somministrazione del medicinale parenterale (ad es. eparine a basso peso molecolare) o al momento dell'interruzione di un medicinale parenterale a somministrazione continua (ad es. eparina non frazionata per via endovenosa).

#### *Passaggio da Xarelto agli anticoagulanti parenterali*

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

#### Popolazioni particolari

##### *Compromissione renale*

I limitati dati clinici relativi ai pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina 15 - 29 mL/min) indicano che le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban aumentano in misura significativa. Pertanto, Xarelto deve essere usato con cautela in questi pazienti. Non si raccomanda l'uso in pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

- Per la prevenzione del TEV nei pazienti adulti sottoposti a interventi di sostituzione elettiva di anca o di ginocchio, non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con lieve compromissione renale (clearance della creatinina 50 - 80 mL/min) o moderata compromissione renale (clearance della creatinina 30 - 49 mL/min) (vedere paragrafo 5.2).
- Per il trattamento della TVP, il trattamento dell'EP e la prevenzione delle recidive di TVP ed EP, non sono necessari aggiustamenti della dose rispetto alla dose raccomandata nei pazienti con lieve compromissione renale (clearance della creatinina 50 - 80 mL/min) (vedere paragrafo 5.2).  
Nei pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30 - 49 mL/min) o grave (clearance della creatinina 15 - 29 mL/min): i pazienti devono essere trattati con 15 mg due volte al giorno nelle prime 3 settimane. Successivamente, quando la dose raccomandata è 20 mg una volta al giorno, una riduzione della dose da 20 mg una volta al giorno a 15 mg una volta al giorno deve essere presa in considerazione solo se il rischio di sanguinamento valutato per il paziente è superiore al rischio di recidiva di TVP ed EP. La raccomandazione per l'uso di 15 mg è basata su modelli farmacocinetici e non è stata studiata in ambito clinico (vedere paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2).

Quando la dose raccomandata è di 10 mg una volta al giorno, non sono necessari aggiustamenti della dose rispetto alla dose raccomandata.

##### *Compromissione epatica*

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

##### *Popolazione anziana*

Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2)

##### *Peso corporeo*

Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2)

##### *Sesso*

Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2)

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Xarelto 10 mg compresse nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state valutate. Non ci sono dati disponibili. Pertanto, l'uso di Xarelto 10 mg compresse non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni.

### Modo di somministrazione

Xarelto è per uso orale.

Le compresse possono essere assunte con o senza cibo (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

### *Frantumazione delle compresse*

Per i pazienti incapaci di deglutire le compresse intere, la compressa di Xarelto può essere frantumata e mescolata con un po' d'acqua o purea di mele immediatamente prima dell'uso e somministrata per via orale. Una volta frantumata, la compressa può anche essere somministrata tramite sonda gastrica (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.

Lesioni o condizioni tali da costituire un rischio significativo di sanguinamento maggiore. Queste possono 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 od 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.

### 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 e 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 occulti e 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 ai sintomi di complicanze emorragiche ed anemia dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti che ricevono Xarelto per la prevenzione del TEV dopo interventi di sostituzione elettiva di anca o di

ginocchio, tale monitoraggio può essere effettuato con visite mediche regolari, attento controllo del drenaggio della ferita chirurgica e determinazioni periodiche dell'emoglobina. Ogni riduzione dell'emoglobina o della pressione arteriosa di origine sconosciuta deve essere seguita dalla ricerca di 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).

#### Compromissione renale

Nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 mL/min), i livelli plasmatici di rivaroxaban possono aumentare in misura significativa (in media di 1,6 volte); ciò può aumentare il rischio emorragico. Xarelto deve essere usato con cautela nei pazienti con clearance della creatinina 15 - 29 mL/min. Non è raccomandato l'uso in pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min. (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Nei pazienti con moderata compromissione renale (clearance della creatinina 30 - 49 mL/min) che stanno assumendo altri medicinali che aumentano le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban, Xarelto deve essere usato con cautela (vedere paragrafo 4.5).

#### Interazioni con altri medicinali

L'uso di Xarelto è sconsigliato nei pazienti trattati congiuntamente con antimicotici azolici per via sistemica (quali ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo) o inibitori delle proteasi HIV (ad es. ritonavir). Questi principi attivi sono potenti inibitori di CYP3A4 e P-gp e possono pertanto aumentare le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban in misura clinicamente rilevante (in media 2,6 volte): ciò 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), acido acetilsalicilico (ASA) e gli antiaggreganti piastrinici o 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 ulceradell'apparato gastrointestinale può essere preso in considerazione un idoneo trattamento profilattico (vedere paragrafo 4.5).

#### Altri fattori di rischio emorragico

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

- disturbi emorragici congeniti o acquisiti
- ipertensione arteriosa grave 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 Xarelto 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 trombotosi 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.

### Chirurgia delle fratture di anca

Rivaroxaban non è stato valutato in studi clinici interventistici in pazienti sottoposti a interventi chirurgici per frattura di anca per valutare l'efficacia e la sicurezza.

### Pazienti con EP emodinamicamente instabili o pazienti che necessitano di trombolisi 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 trombolisi od embolectomia polmonare, in quanto la sicurezza e l'efficacia di Xarelto non sono state valutate in queste condizioni cliniche.

### Anestesia o puntura spinale/epidurale

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.

Al fine di ridurre il rischio potenziale di sanguinamento associato all'uso concomitante di rivaroxaban ed anestesia neurassiale (epidurale/spinale) o puntura spinale, 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 (vedere paragrafo 5.2). Devono intercorrere almeno 18 ore tra l'ultima somministrazione di rivaroxaban e la rimozione di un catetere epidurale. In seguito a rimozione del catetere, devono trascorrere almeno 6 ore prima che venga somministrata la dose successiva di rivaroxaban.

In caso di puntura traumatica, la somministrazione di rivaroxaban deve essere rimandata di 24 ore.

### Raccomandazioni posologiche prima e dopo procedure invasive ed interventi chirurgici diversi dalla sostituzione elettiva d'anca o di ginocchio.

Qualora siano necessari una procedura invasiva od un intervento chirurgico, il trattamento con Xarelto 10 mg 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).

### Popolazione anziana

L'età avanzata può causare un aumento del rischio emorragico (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 contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### Inibitori CYP3A4 e P-gp

La somministrazione congiunta 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: ciò può essere causa di un aumento del rischio emorragico. Pertanto, l'uso di Xarelto è sconsigliato nei pazienti trattati congiuntamente con antimicotici azolici, quali chetoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo, per via sistemica o con inibitori delle proteasi HIV. Questi principi attivi sono inibitori potenti di CYP3A4 e P-gp (vedere paragrafo 4.4).

Si ritiene che i principi attivi che inibiscono in misura significativa solo una delle vie metaboliche di rivaroxaban, CYP3A4 oppure 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 di CYP3A4 e un inibitore moderato di P-gp, ha indotto un aumento di 1,5 volte dell'AUC media di rivaroxaban e un aumento di 1,4 volte di  $C_{max}$ . 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).

Eritromicina (500 mg tre volte al giorno), che inibisce CYP3A4 e P-gp in misura moderata, ha indotto un aumento di 1,3 volte dell'AUC media e  $C_{max}$  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 compromissione 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 effetti addizionali sui test della coagulazione (PT, aPTT). Enoxaparina non ha modificato la farmacocinetica di rivaroxaban.

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

### FANS/antiaggreganti piastrinici

Dopo somministrazione congiunta 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 somministrazione congiunta di rivaroxaban e 500 mg di acido acetilsalicilico.

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 o ai livelli di P-selectina o del recettore GPIIb/IIIa.

Usare cautela se i pazienti sono trattati congiuntamente con FANS (compreso 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 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 di CYP3A4

La somministrazione congiunta di rivaroxaban e del potente induttore di CYP3A4 rifampicina ha indotto una riduzione di circa il 50 % dell'AUC media di rivaroxaban, con riduzione parallela dei suoi effetti farmacodinamici. Anche l'uso congiunto di rivaroxaban e altri induttori potenti di 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 osservato con attenzione in merito ai segni e sintomi di trombosi.

### Altre terapie congiunte

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche clinicamente significative in caso di somministrazione congiunta di rivaroxaban e midazolam (substrato di CYP3A4), digossina (substrato di P-gp), atorvastatina (substrato di CYP3A4 e P-gp) od omeprazolo (inibitore di pompa protonica).

Rivaroxaban non inibisce né induce alcuna delle isoforme principali di CYP, come CYP3A4.

Non sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti con il cibo (vedere paragrafo 4.2).

#### Parametri di laboratorio

I parametri della coagulazione (ad es. PT, aPTT, HepTest) sono alterati come previsto 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 condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Per via della potenziale tossicità riproduttiva, del rischio emorragico intrinseco e dell'evidenza che rivaroxaban attraversa la placenta, Xarelto è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Le donne 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). Occorre 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 sulla fertilità maschile e femminile nel ratto non sono stati riscontrati 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 pivotal di fase III (vedere Tabella 1).

Complessivamente sono stati esposti a rivaroxaban 69.608 pazienti adulti in diciannove studi di fase III e 488 pazienti pediatrici in due studi di fase II e due studi di fase III.

#### **Tabella 1: Numero di pazienti studiati, dose giornaliera totale e durata massima del trattamento negli studi di fase III negli adulti e nei bambini**

<b>Indicazione</b>	<b>Numero di pazienti*</b>	<b>Dose giornaliera totale</b>	<b>Durata massima del trattamento</b>
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
	3.256**	5 mg congiuntamente ad ASA	42 mesi

\* Pazienti esposti ad almeno una dose di rivaroxaban

\*\* Dallo studio VOYAGER PAD

Le reazioni avverse segnalate più comunemente nei pazienti trattati con rivaroxaban sono stati i sanguinamenti (Tabella 2) (vedere anche paragrafo 4.4. e “Descrizione delle reazioni avverse selezionate” più avanti). I sanguinamenti segnalati più comunemente sono stati epistassi (4,5%) ed emorragia del tratto gastrointestinale (3,8%).

**Tabella 2: Percentuali degli eventi sanguinamento\* e anemia in pazienti esposti a rivaroxaban negli studi di fase III completati negli adulti e nei 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**
	8,38 per 100 anni paziente <sup>#</sup>	0,74 per 100 anni paziente*** <sup>#</sup>

\* 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.

\*\*\* È stato utilizzato un approccio selettivo alla raccolta degli eventi avversi.

# Dallo studio VOYAGER PAD

#### Elenco tabellare delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse osservate con Xarelto in pazienti adulti e pediatriche sono riportate di seguito nella Tabella 3, 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 3: 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 due di fase III in pazienti pediatrici**

Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>				
Anemia (incl. i rispettivi parametri di laboratorio)	Piastrinosi (incl. conta delle piastrine aumentata) <sup>A</sup> , trombocitopenia			
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>				
	Reazione allergica, dermatite allergica, angioedema ed edema allergico		Reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>				
Capogiro, cefalea	Emorragia cerebrale e intracranica, sincope			
<b>Patologie dell'occhio</b>				
Emorragia dell'occhio (incl. emorragia della congiuntiva)				
<b>Patologie cardiache</b>				
	Tachicardia			
<b>Patologie vascolari</b>				
Ipotensione, ematoma				
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>				
Epistassi, emottisi				
<b>Patologie gastrointestinali</b>				
Sanguinamento gengivale, emorragia del tratto gastrointestinale (incl. emorragia rettale), dolore gastrointestinale e addominale, dispepsia, nausea, stipsi <sup>A</sup> , diarrea, vomito <sup>A</sup>	Bocca secca			
<b>Patologie epatobiliari</b>				
Transaminasi aumentata	Compromissione epatica, bilirubina aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata <sup>A</sup> , GGT aumentata <sup>A</sup>	Itterizia, bilirubina coniugata aumentata (con o senza contemporaneo aumento della ALT), colestasi, epatite (incluso traumatismo epatocellulare)		
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>				

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

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 in studi di fase III selezionati. L'incidenza delle reazioni avverse non è aumentata e non sono state riscontrate nuove reazioni avverse al farmaco in seguito all'analisi di questi studi.

#### 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.

#### 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 il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

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"). 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. Uno specifico agente antagonista (andexanet alfa) che contrasta l'effetto farmacodinamico di rivaroxaban è disponibile (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di andexante alfa). In caso di sovradosaggio di rivaroxaban può essere preso in considerazione l'uso di carbone vegetale attivo per ridurre l'assorbimento.

#### 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 (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 o la somministrazione di uno specifico agente antagonista inibitore del fattore Xa (andexanet alfa), che contrasta l'effetto farmacodinamico di rivaroxaban, oppure la somministrazione di un agente procoagulante specifico, 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 nei soggetti trattati con rivaroxaban. La raccomandazione si basa anche su dati pre-clinici limitati. Andrebbe presa in considerazione l'eventualità di ripetere la somministrazione di fattore VIIa ricombinante, adattandone il dosaggio sulla base del miglioramento del sanguinamento. In base alla disponibilità locale, in caso di sanguinamenti maggiori si deve consultare un esperto di problemi della coagulazione (vedere paragrafo 5.1).

Non si prevede che la protamina solfato e la vitamina K influiscano sull'attività anticoagulante di rivaroxaban. Nei soggetti 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 esistono né un razionale scientifico di un possibile beneficio né esperienze con l'emostatico sistemico desmopressina nei soggetti trattati con

rivaroxaban. A causa dell'elevato legame con le proteine plasmatiche, è improbabile che rivaroxaban sia dializzabile.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antitrombotici, 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 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 (valore 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 validato solo per le cumarine e non può essere usato per altri anticoagulanti. Nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, i percentili 5/95 del PT (Neoplastin) 2 - 4 ore dopo l'assunzione delle compresse (cioè quando l'effetto è massimo) sono stati compresi tra 13 e 25 s (valori al basale prima dell'intervento chirurgico da 12 a 15 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).

Il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) e il HepTest sono aumentati in misura dose-dipendente; tuttavia, non sono consigliati per determinare gli effetti farmacodinamici di rivaroxaban.

Durante il trattamento con rivaroxaban, un monitoraggio dei parametri della coagulazione non è necessario nella pratica clinica. 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).

#### Efficacia e sicurezza clinica

*Prevenzione del TEV nei pazienti adulti sottoposti a interventi di sostituzione elettiva di anca o di ginocchio*

Il programma clinico di rivaroxaban è stato creato per dimostrare l'efficacia di rivaroxaban nella prevenzione di TEV, cioè della trombosi venosa profonda (TVP) prossimale e distale e dell'embolia polmonare (EP) nei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia ortopedica maggiore agli arti inferiori. Più di 9.500 pazienti (7.050 sottoposti a sostituzione totale dell'anca e 2.531 sottoposti a sostituzione totale del ginocchio) sono stati studiati in studi clinici di fase III controllati, randomizzati, in doppio cieco, che hanno costituito il programma RECORD.

Il trattamento con rivaroxaban 10 mg una volta al giorno (od), iniziato non prima di 6 ore dopo l'intervento, è stato paragonato al trattamento con enoxaparina 40 mg una volta al giorno, iniziato 12 ore prima dell'intervento.

In tutti e tre gli studi di fase III (vedere Tabella 4), rivaroxaban ha ridotto in misura significativa la frequenza di TEV totali (qualsiasi TVP rilevata tramite venografia o sintomatica, EP non fatale e decesso) e di TEV maggiori (TVP prossimale, EP non fatale e decesso correlato a TEV), che rappresentano gli endpoint predefiniti primari di efficacia e i principali endpoint secondari. Inoltre, in tutti e tre gli studi, la frequenza di TEV sintomatici (TVP sintomatica, EP non fatale, decesso correlato a TEV) è stata inferiore nei pazienti trattati con rivaroxaban rispetto ai pazienti trattati con enoxaparina.

Le frequenze di comparsa dell'endpoint principale di sicurezza, le emorragie maggiori, sono risultate paragonabili nei pazienti trattati con rivaroxaban 10 mg e nei pazienti trattati con enoxaparina 40 mg.

**Tabella 4: Dati di efficacia e sicurezza derivati da studi clinici di fase III**

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Popolazione di studio	4541 pazienti sottoposti a sostituzione totale dell'anca			2509 pazienti sottoposti a sostituzione totale dell'anca			2531 pazienti sottoposti a sostituzione totale del ginocchio		
Posologia e durata del trattamento dopo l'intervento	Rivaroxaban 10 mg od 35 ± 4 giorni	Enoxaparina 40 mg od 35 ± 4 giorni	p	Rivaroxaban 10 mg od 35 ± 4 giorni	Enoxaparina 40 mg od 12 ± 2 giorni	p	Rivaroxaban 10 mg od 12 ± 2 giorni	Enoxaparina 40 mg od 12 ± 2 giorni	p
TEV totale	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	<0,001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	<0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	<0,001
TEV maggiore	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	<0,001	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	<0,001	9 (1,0 %)	24 (2,6%)	0,01
TEV sintomatica	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Emorragie maggiori	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

L'analisi dei risultati cumulativi degli studi di fase III ha avvalorato i dati ottenuti nei singoli studi riguardo alla riduzione di TEV totale, TEV maggiore e TEV sintomatico con rivaroxaban 10 mg una volta al giorno in confronto a enoxaparina 40 mg una volta al giorno.

Oltre al programma di fase III RECORD, è stato condotto uno studio post-autorizzativo a coorti (XAMOS), non-interventistico, in aperto, su 17.413 pazienti sottoposti a un intervento di chirurgia maggiore di anca o di ginocchio finalizzato a confrontare rivaroxaban con altre tromboprolifassi farmacologiche (standard-of-care) nella reale pratica clinica. Eventi di TEV sintomatico si sono manifestati in 57 pazienti (0,6%) del gruppo trattato con rivaroxaban (n=8.778) e in 88 pazienti (1,0%) del gruppo trattato con standard-of-care (n=8.635; HR 0,63; IC 95% 0,43-0,91); popolazione studiata per la sicurezza).

I sanguinamenti maggiori si sono riscontrati in 35 (0,4%) e in 29 (0,3%) pazienti, rispettivamente del gruppo trattato con rivaroxaban e del gruppo trattato con standard-of-care (HR 1,10; IC 95% 0,67-1,80). I risultati dello studio non interventistico si sono dimostrati coerenti con i risultati degli studi registrativi randomizzati.

#### *Trattamento della TVP, dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP*

Il programma clinico di rivaroxaban è stato sviluppato per dimostrare l'efficacia di rivaroxaban nel trattamento iniziale e continuato della TVP acuta e dell'EP e nella prevenzione delle recidive.

Oltre 12.800 pazienti sono stati studiati in quattro studi clinici randomizzati controllati di fase III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension ed Einstein Choice), ed è stata inoltre condotta una pooled analisi predefinita degli studi Einstein DVT ed Einstein PE. La durata complessiva massima del trattamento in tutti gli studi è stata di 21 mesi.

Nello studio Einstein DVT, 3.449 pazienti con TVP acuta sono stati studiati per il trattamento della TVP e la prevenzione delle recidive di TVP ed EP (i pazienti con EP sintomatica sono stati esclusi dallo studio). La durata del trattamento era di 3, 6 o 12 mesi, sulla base della valutazione clinica dello sperimentatore.

Nelle prime 3 settimane di trattamento della TVP acuta sono stati somministrati 15 mg di rivaroxaban due volte al giorno. Successivamente sono stati somministrati 20 mg di rivaroxaban una volta al giorno.

Nello studio Einstein PE sono stati studiati 4.832 pazienti con EP acuta per il trattamento dell'EP e la prevenzione delle recidive di TVP ed EP. La durata del trattamento è stata di 3,6 o 12 mesi, sulla base della valutazione dello sperimentatore.

Per il trattamento iniziale dell'EP acuta sono stati somministrati 15 mg di rivaroxaban due volte al giorno per tre settimane. In seguito sono stati somministrati 20 mg di rivaroxaban una volta al giorno.

Sia nello studio Einstein DVT che nello studio Einstein PE il regime terapeutico di confronto era costituito da enoxaparina somministrata per almeno 5 giorni in associazione con antagonisti della vitamina K fino a ottenere un PT/INR nell'intervallo terapeutico ( $\geq 2,0$ ). Il trattamento proseguiva con una dose di antagonista della vitamina K titolata in modo da mantenere i valori PT/INR nell'intervallo terapeutico compreso tra 2,0 e 3,0.

Nello studio Einstein Extension, 1.197 pazienti con TVP o EP sono stati studiati per la prevenzione delle recidive di TVP ed EP. La durata del trattamento era incrementata di ulteriori 6 o 12 mesi in pazienti che avevano completato il trattamento per il tromboembolismo venoso da 6 a 12 mesi, in base alla valutazione clinica dello sperimentatore. Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno è stato confrontato con il placebo.

Negli studi Einstein DVT, PE ed Extension sono stati utilizzati gli stessi endpoint di efficacia primario e secondario predefiniti. L'endpoint di efficacia primario era il TEV sintomatico recidivante, definito come l'insieme di TVP recidivante ed EP fatale o non fatale. L'endpoint di efficacia secondario era definito come l'insieme di TVP recidivante, EP non fatale e mortalità per qualsiasi causa.

Nello studio Einstein Choice, 3.396 pazienti con TVP sintomatica confermata e/o EP che hanno completato 6-12 mesi di trattamento anticoagulante sono stati studiati per la prevenzione della EP fatale o della TVP o EP sintomatica recidivante non fatale. I pazienti con indicazione per la prosecuzione della terapia anticoagulante a dosi terapeutiche sono stati esclusi dallo studio. La durata massima di trattamento è stata di 12 mesi, a seconda della data di randomizzazione di ogni soggetto (mediana: 351 giorni). Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno e rivaroxaban 10 mg una volta al giorno sono stati paragonati a 100 mg di acido acetilsalicilico una volta al giorno.

L'endpoint di efficacia primario era il TEV sintomatico recidivante, definito come l'insieme di TVP recidivante ed EP fatale o non fatale.

Nello studio Einstein DVT (vedere Tabella 5) è stato dimostrato che rivaroxaban non è inferiore a enoxaparina/AVK per l'endpoint di efficacia primario ( $p < 0,0001$  (test di non inferiorità); rapporto di rischio (*Hazard Ratio*, HR): 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (test di superiorità)). Per il beneficio clinico netto prespecificato (endpoint di efficacia primario più eventi emorragici maggiori) è stato osservato un HR di 0,67 (IC 95%: 0,47 - 0,95), valore nominale di  $p = 0,027$  a favore di rivaroxaban. I valori di INR erano all'interno dell'intervallo terapeutico mediamente nel 60,3% del tempo per una durata media di trattamento di 189 giorni, e nel 55,4%, 60,1%, e 62,8% del tempo rispettivamente nei gruppi con una durata di trattamento di 3, 6, e 12 mesi. Nel gruppo trattato con enoxaparina/AVK non c'era una chiara relazione tra il livello medio di TTR del centro (Time in Target INR Range tra 2,0 e 3,0) nei terzili di eguali dimensioni e l'incidenza della TEV recidivante ( $p=0,932$  per interazione). All'interno del terzile più alto in base al centro, il HR di rivaroxaban nei confronti di warfarin era 0,69 (IC 95%: 0,35 - 1,35).

I tassi di incidenza per l'endpoint di sicurezza primario (eventi emorragici maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti) e secondario (eventi emorragici maggiori) erano simili nei due gruppi di trattamento.

**Tabella 5: Risultati di efficacia e di sicurezza dello studio di fase III Einstein DVT**

Popolazione in studio	3.449 pazienti con trombosi venosa profonda acuta sintomatica	
Dose e durata del trattamento	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3,6 o 12 mesi N=1.731	Enoxaparina/AVK <sup>b)</sup> 3,6 o 12 mesi N=1.718
TEV recidivante sintomatica*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP recidivante sintomatica	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP recidivante sintomatica	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP e TVP sintomatiche	1 (0,1%)	0
EP fatale/ morte in cui l'EP non può essere esclusa	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Eventi emorragici maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Eventi emorragici maggiori	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg due volte al giorno per 3 settimane seguito da 20 mg una volta al giorno

b) Enoxaparina per almeno 5 giorni, in concomitanza e seguita da AVK

\*  $p < 0,0001$  (non-inferiorità con un HR predefinito di 2,0); HR: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p=0,076$  (superiorità)

Nello studio Einstein PE (vedere Tabella 6) è stato dimostrato che rivaroxaban non è inferiore a enoxaparina/AVK per l'endpoint primario di efficacia ( $p=0,0026$  (test per non-inferiorità); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)). Il beneficio clinico netto predefinito (endpoint primario di efficacia più eventi emorragici maggiori) è stato riportato con un HR di 0,849 (IC 95%: 0,633 - 1,139), valore nominale di  $p=0,275$ ). I valori INR erano all'interno dell'intervallo terapeutico in media per il 63% del tempo per una durata media di trattamento di 215 giorni, e rispettivamente per il 57%, 62%, e 65% del tempo nei gruppi la cui durata di trattamento prevista era di 3,6 e 12 mesi. Nel gruppo trattato con enoxaparina/AVK non c'era una chiara relazione tra il livello medio di TTR del centro (Time in Target INR Range tra 2,0 e 3,0) nei terzili di eguali dimensioni e l'incidenza della TEV recidivante ( $p=0,082$  per interazione). All'interno del terzile più alto in base al centro, il HR di rivaroxaban nei confronti di warfarin era 0,642 (IC 95%, 0,277 - 1,484).

I tassi d'incidenza per l'endpoint di sicurezza primario (eventi emorragici maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti) erano leggermente più bassi nel gruppo trattato con rivaroxaban (10,3% (249/2412)) rispetto al gruppo trattato con enoxaparina/AVK (11,4% (274/2405)). L'incidenza dell'endpoint di sicurezza secondario (eventi emorragici maggiori) era più basso nel gruppo trattato con rivaroxaban (1,1% (26/2412)) rispetto al gruppo trattato con enoxaparina/AVK (2,2% (52/2405)) con un HR di 0,493 (IC 95%: 0,308 - 0,789).

**Tabella 6: Risultati di efficacia e di sicurezza dello studio di fase III Einstein PE**

<b>Popolazione in studio</b>	<b>4.832 pazienti con EP sintomatica acuta</b>	
<b>Dose e durata del trattamento</b>	<b>Rivaroxaban<sup>a)</sup> 3, 6 o 12 mesi N=2.419</b>	<b>Enoxaparina/AVK<sup>b)</sup> 3, 6 o 12 mesi N=2.413</b>
TEV recidivante sintomatica*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP recidivante sintomatica	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP recidivante sintomatica	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP e TVP sintomatiche	0	2 (<0,1%)
EP fatale /morte in cui l'EP non può essere esclusa	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Eventi emorragici maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Eventi emorragici maggiori	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg due volte al giorno per tre settimane seguito da 20 mg una volta al giorno

b) Enoxaparina per almeno 5 giorni, in concomitanza e seguita da AVK

\*  $p < 0,0026$  (non-inferiorità con un HR predefinito di 2,0); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)

E' stata condotta una pooledanalysis predefinita sugli endpoint degli studi Einstein DVT e PE (vedere Tabella 7).

**Tabella 7: Risultati di efficacia e di sicurezza nella pooledanalysis degli studi di fase III Einstein DVT and Einstein PE**

<b>Popolazione in studio</b>	<b>8.281 pazienti con TVP sintomatica acuta o EP</b>	
<b>Dose e durata del trattamento</b>	<b>Rivaroxaban<sup>a)</sup> 3, 6 o 12 mesi N=4.150</b>	<b>Enoxaparina/AVK<sup>b)</sup> 3, 6 o 12 mesi N=4.131</b>
TEV recidivante sintomatica*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP recidivante sintomatica	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP recidivante sintomatica	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP e TVP sintomatiche	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
EP fatale/ morte in cui l'EP non può essere esclusa	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Eventi emorragici maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Eventi emorragici maggiori	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Rivaroxaban 15 mg due volte al giorno per tre settimane seguito da 20 mg una volta al giorno

b) Enoxaparina per almeno 5 giorni, in concomitanza e seguita da AVK

\*  $p < 0.0001$  (non-inferiorità con un HR predefinito di 1,75); HR: 0,886 (0,661 - 1,186)

Il beneficio clinico netto predefinito (endpoint primario di efficacia più eventi emorragici maggiori) nella pooledanalysis è stato riportato con un HR di 0,771 (IC 95%: 0,614 - 0,967), valore nominale di

p = 0,0244).

Nello studio Einstein Extension (vedere Tabella 8), rivaroxaban è risultato superiore al placebo per gli endpoint di efficacia primario e secondario. Per l'endpoint di sicurezza primario (eventi emorragici maggiori) è stato osservato un tasso di incidenza numericamente, ma non significativamente, maggiore nei pazienti trattati con rivaroxaban 20 mg una volta al giorno in confronto al placebo. Per l'endpoint di sicurezza secondario (eventi emorragici maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti) sono stati osservati tassi più alti nei pazienti trattati con rivaroxaban 20 mg una volta al giorno in confronto al placebo.

**Tabella 8: Risultati di efficacia e sicurezza dello studio di fase III Einstein Extension**

Popolazione in studio	1.197 pazienti hanno proseguito il trattamento e la prevenzione del tromboembolismo venoso recidivante	
	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 6 o 12 mesi N = 602	Placebo 6 o 12 mesi N = 594
TEV recidivante sintomatico*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP recidivante sintomatica	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP recidivante sintomatica	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP fatale/morte in cui l'EP non può essere esclusa	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Eventi emorragici maggiori	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Emorragia non maggiore ma clinicamente rilevante	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno

\* p < 0,0001 (superiorità); HR: 0,185 (0,087 -0,393)

Nello studio Einstein Choice (vedere Tabella 9), rivaroxaba 20 mg e 10 mg sono risultati entrambi superiori a 100 mg di acido acetilsalicilico per l'endpoint primario di efficacia. L'endpoint principale di sicurezza (eventi emorragici maggiori) è risultato simile nei pazienti trattati con rivaroxaban 20 mg e 10 mg una volta al giorno in confronto a 100 mg di acido acetilsalicilico.

**Tabella 9: Risultati di efficacia e sicurezza dello studio di fase III Einstein Choice**

Popolazione in studio	3.396 pazienti hanno proseguito la prevenzione del tromboembolismo venoso recidivante		
	Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno N=1.107	Rivaroxaban 10 mg una volta al giorno N=1.127	ASA 100 mg una volta al giorno N=1.131
Durata mediana del trattamento [scarto interquartile]	349 [189-362] giorni	353 [190-362] giorni	350 [186-362] giorni
TEV recidivante sintomatico	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
EP recidivante sintomatica	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP recidivante sintomatica	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP fatale/morte in cui l'EP non può essere esclusa	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
TEV recidivante sintomatico, IM, ictus o embolia sistemica non SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Eventi emorragici maggiori	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Emorragia non maggiore ma clinicamente rilevante	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
TEV recidivante sintomatico o emorragia maggiore (beneficio clinico netto)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

\* p<0,001 (superiorità) rivaroxaban 20 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,34 (0,20-0,59)

\*\* p<0,001 (superiorità) rivaroxaban 10 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,26 (0,14-0,47)

+ Rivaroxaban 20 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominale)

++ Rivaroxaban 10 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominale)

Oltre al programma di fase III EINSTein, è stato condotto uno studio di coorte prospettico (XALIA), non interventistico ed in aperto, con obiettivo principale la valutazione comprendente TEV recidivanti, sanguinamenti maggiori e morte. Sono stati arruolati 5.142 pazienti con TVP acuta per indagare la sicurezza a lungo termine di rivaroxaban rispetto alla terapia anticoagulante "standard of care" nella pratica clinica. I rapporti di sanguinamenti maggiori, TEV recidivante e morti per qualsiasi causa sono stati per rivaroxaban rispettivamente lo 0,7%, 1,4% e 0,5%. I pazienti presentavano al basale delle differenze tra cui l'età, la presenza/assenza di cancro e la compromissione della funzionalità renale. L'analisi statistica pre-specificata e stratificata tramite propensity-score è stata utilizzata al fine di ridurre le differenze al basale, sebbene dei fattori confondenti possono, nonostante tutto, influenzare il risultato. I rapporti di rischio nel confronto tra rivaroxaban e la terapia standard of care corretti per sanguinamenti maggiori, recidive di TVE e morti per qualsiasi causa, erano rispettivamente 0,77 (IC 95% 0,40 - 1,50), 0,91 (IC 95% 0,54 - 1,54) e 0,51 (IC 95% 0,24 - 1,07).

Questi risultati in pazienti osservati nella pratica clinica sono coerenti con il profilo di sicurezza definito per questa indicazione.

In uno studio post-autorizzativo, non interventistico rivaroxaban è stato prescritto per il trattamento o la prevenzione della TVP e dell'EP, in più di 40 000 pazienti senza un'anamnesi di cancro provenienti da quattro differenti paesi. I tassi di eventi per 100 pazienti-anno per eventi TEV/tromboembolici sintomatici/clinicamente evidenti che hanno portato al ricovero in ospedale variavano da 0,64 (IC 95% 0,40 - 0,97) nel Regno Unito a 2,30 (IC 95% 2,11 - 2,51) per la Germania. Il sanguinamento con conseguente ospedalizzazione si è verificato a tassi di evento per 100 pazienti/anno di 0,31 (IC 95% 0,23 - 0,42) per il sanguinamento intracranico, di 0,89 (IC 95% 0,67 - 1,17) per quello gastrointestinale, di 0,44 (IC 95% 0,26 - 0,74) per quello urogenitale e di 0,41 (IC 95% 0,31 - 0,54) per gli altri sanguinamenti.

### 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 trombosi, ai quali era stata diagnosticata la sindrome antifosfolipidica e ad alto rischio di eventi tromboembolici (positività a tutti e tre 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.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Xarelto in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella prevenzione di eventi tromboembolici (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

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. L'assunzione con il cibo non influisce su AUC o  $C_{max}$  di rivaroxaban alla dose di 2,5 mg e 10 mg. Le compresse di rivaroxaban da 2,5 mg e 10 mg possono essere assunte indipendentemente dai pasti.

La farmacocinetica del rivaroxaban è grosso modo lineare fino a circa 15 mg una volta al giorno. A dosi più elevate, rivaroxaban presenta un assorbimento limitato dalla dissoluzione, con riduzione della biodisponibilità e riduzione del tasso di assorbimento a dosi aumentate. Ciò è più marcato a digiuno che dopo i pasti. La variabilità della farmacocinetica di rivaroxaban è moderata, con una variabilità inter-individuale (CV %) compresa tra il 30 % e il 40 %, con l'eccezione del giorno dell'intervento chirurgico e del giorno successivo, quando la variabilità di esposizione è alta (70 %).

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.

### Distribuzione

Nell'uomo, il legame con le proteine plasmatiche è alto 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.

### Biotrasformazione ed eliminazione

Approssimativamente 2/3 della dose somministrata di rivaroxaban subiscono una degradazione metabolica; una metà viene quindi eliminata per via renale e l'altra metà per via fecale. Il rimanente 1/3 della dose

somministrata di rivaroxaban viene escreto direttamente per via renale, nelle urine, come principio attivo immodificato, principalmente tramite secrezione renale attiva.

Rivaroxaban viene metabolizzato tramite CYP3A4, CYP2J2 e meccanismi CYP-indipendenti. 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 principali o attivi circolanti. Con una clearance sistemica di circa 10 l/h, rivaroxaban può essere definito come 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 diventa limitata dal tasso di assorbimento. L'eliminazione di rivaroxaban dal plasma avviene con emivite terminali medie di 5- 9 ore in soggetti giovani e di 11 - 13 ore in soggetti anziani.

### Popolazioni particolari

#### *Sesso*

Non sono state riscontrate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica e nella farmacodinamica tra i pazienti di sesso maschile e femminile.

#### *Popolazione anziana*

Nei pazienti anziani sono state osservate concentrazioni plasmatiche maggiori che nei pazienti giovani, con valori di AUC medi superiori di circa 1,5 volte, soprattutto dovuti alla ridotta clearance renale e totale (apparente). Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

#### *Categorie di peso*

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%). Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

#### *Differenze interetniche*

Non sono state osservate differenze interetniche clinicamente rilevanti in pazienti caucasici, afroamericani, ispanici, giapponesi o cinesi riguardo alla farmacocinetica e farmacodinamica di rivaroxaban.

#### *Compromissione epatica*

Nei 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 aumentata nella misura significativa di 2,3 volte rispetto ai volontari sani. L'AUC del medicinale 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 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 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*

È stato riscontrato un aumento dell'esposizione a rivaroxaban correlato alla riduzione della funzionalità renale, come dimostrato con la 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 sono stati 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 relativi ai pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min.

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

Si sconsiglia l'uso in pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min. Rivaroxabandeve essere usato con cautela nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 15 e 29 mL/min (vedere paragrafo 4.4).

#### Dati farmacocinetici nei pazienti

Nei pazienti in trattamento con rivaroxaban per la prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV), che ricevono 10 mg una volta al giorno, la media geometrica della concentrazione (intervallo di previsione 90 %) dopo 2 -4 ore e circa 24 ore dopo l'assunzione (che approssimativamente rappresentano la concentrazione massima e minima nell'intervallo di assunzione) era rispettivamente di 101 (7 - 273) e 14 (4 -51)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 è stato descritto al meglio tramite un modello  $E_{max}$ . Per il PT, il modello di intercettazione lineare ha generalmente descritto meglio i dati. A seconda dei differenti reagenti PT usati, lo slope differiva considerevolmente. Quando è stato usato PT Neoplastin, la PT basale è stata di circa 13 s e lo slope di circa 3-4 s/(100 mcg/l). I risultati delle analisi FC/FD in fase II e III sono stati comparabili ai dati stabiliti nei soggetti sani. Nei pazienti, il fattore Xa e il PT al basale sono stati influenzati dalla chirurgia, portando a una differenza nel rapporto concentrazione-pendenza della curva del PT tra il giorno successivo all'intervento e lo stadio stazionario.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Xarelto nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite nell'indicazione prevenzione primaria del TEV.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

Gli effetti osservati negli studi sulla tossicità a dosi ripetute erano prevalentemente dovuti all'eccessiva attività farmacodinamica di rivaroxaban. Nei ratti, 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 alla modalità 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 lievemente colorate), aumentata incidenza di malformazioni comuni e alterazioni placentari. Nello studio pre- e post-natale nel ratto, una riduzione della vitalità della prole è stata osservata a dosi tossiche per la madre.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina

Croscarmellosa sodica

Lattosio monoidrato

Ipromellosa (2910)

Sodio laurilsolfato

Magnesio stearato

Pellicola di rivestimento  
Macrogol (3350)  
Ipromellosa (2910)  
Titanio diossido (E 171)  
Ferro ossido rosso (E 172)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### Compresse frantumate

Le compresse frantumate di rivaroxaban sono stabili in acqua e purea di mele fino a 4 ore.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Scatole da 5, 10, 14, 28, 30 o 98 compresse rivestite con film in blister PP /pellicola d'alluminio.  
Scatole da 10 x 1 o 100 x 1 compresse rivestite con film in blister PP /alluminio divisibile per dose unitaria.  
Confezioni multiple contenenti 10 confezioni da 10 x 1 (100 compresse rivestite con film) in blister in PP/alluminio divisibile per dose unitaria.  
Scatole da 5, 10 o 30 compresse rivestite con film in blister in PVC/PVDC/pellicola d'alluminio.  
Flaconi in HDPE con tappo a vite in PP contenenti 100 compresse rivestite con film.

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.

### Frantumazione delle compresse

Le compresse di rivaroxaban possono essere frantumate e sospese in 50 mL d'acqua e somministrate attraverso una sonda nasogastrica o gastrica dopo averne confermato il posizionamento nello stomaco. In seguito, la sonda deve essere risciacquata con acqua. Poiché l'assorbimento di rivaroxaban dipende dal sito di rilascio del principio attivo, 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. La nutrizione enterale non è necessaria immediatamente dopo la somministrazione delle compresse da 10 mg.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

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

EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022, EU/1/08/472/042-045.

**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**

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

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 15 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 15 mg di rivaroxaban.

### Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 24,13 mg di lattosio (come monoidrato), vedere paragrafo 4.4.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Compresse rotonde, biconvesse, di colore rosso (diametro 6 mm, raggio di curvatura 9 mm), con la croce BAYER impressa su di un lato e "15" e un triangolo impressi sull'altro lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Adulti

Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio, come insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età  $\geq 75$  anni, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio.

Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP nell'adulto. (Vedere paragrafo 4.4 per pazienti EP emodinamicamente instabili.)

#### Popolazione pediatrica

Trattamento del tromboembolismo venoso (TEV) e prevenzione delle recidive di TEV nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni e peso compreso tra 30 kg e 50 kg dopo almeno 5 giorni di trattamento anticoagulante parenterale iniziale.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

##### *Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica negli adulti*

La dose raccomandata è 20 mg una volta al giorno e corrisponde alla dose massima raccomandata.

La terapia con Xarelto deve essere proseguita a lungo termine, a condizione che il beneficio legato alla prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica superi il rischio emorragico (vedere paragrafo 4.4).

In caso di dimenticanza di una dose, il paziente deve assumere Xarelto immediatamente e proseguire il giorno successivo con l'assunzione monogiornaliera raccomandata. Non deve essere assunta una dose doppia in uno stesso giorno per compensare la dimenticanza della dose.

##### *Trattamento della TVP, trattamento dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP negli adulti*

La dose raccomandata per il trattamento iniziale della TVP acuta o dell'EP è 15 mg due volte al giorno nelle prime tre settimane, seguita da una dose di 20 mg una volta al giorno per la prosecuzione del trattamento e la prevenzione delle recidive di TVP ed EP.

Una terapia di breve durata (almeno 3 mesi) deve essere presa in considerazione nei pazienti con TVP o EP provocata da fattori di rischio transitori maggiori (p.e. recente intervento chirurgico maggiore o trauma). Una terapia di durata maggiore va presa in considerazione nei pazienti con TVP o EP provocata ma non correlata a fattori di rischio transitori maggiori, in caso di TVP o EP non provocata (primitiva), o in caso di anamnesi di TVP o EP recidivante.

Quando è indicata una profilassi delle recidive di TVP ed EP di lunga durata (dopo il completamento di una terapia di almeno 6 mesi per TVP o EP), la dose raccomandata è di 10 mg una volta al giorno. Nei pazienti considerati ad alto rischio di TVP o EP recidivante, come quelli con comorbidità complicate o che hanno manifestato TVP o EP recidivante in corso di profilassi di lunga durata con Xarelto 10 mg una volta al giorno, deve essere presa in considerazione una dose di Xarelto di 20 mg una volta al giorno.

La durata della terapia e la selezione della dose devono essere personalizzate dopo un'attenta valutazione del beneficio del trattamento in rapporto al rischio emorragico (vedere paragrafo 4.4).

	Periodo temporale	Schema posologico	Dose giornaliera totale
Trattamento e prevenzione della TVP e della EP recidivante	Giorno 1-21	15 mg due volte al giorno	30 mg
	Giorno 22 e successivi	20 mg una volta al giorno	20 mg
Prevenzione della TVP e della EP recidivante	Dopo il completamento di una terapia di almeno 6 mesi per TVP o EP	10 mg una volta al giorno o 20 mg una volta al giorno	10 mg o 20 mg

Per agevolare il cambio dose da 15 mg a 20 mg dopo il giorno 21, è disponibile una confezione di Xarelto per l'inizio del trattamento nelle prime 4 settimane per il trattamento della TVP/EP.

In caso di dimenticanza di una dose nella fase di trattamento con 15 mg due volte al giorno (giorno 1 -21), il paziente deve assumere Xarelto immediatamente, per garantire l'assunzione giornaliera di 30 mg di Xarelto. In questo caso possono essere assunte contemporaneamente due compresse da 15 mg. Il giorno successivo, il paziente deve proseguire con l'assunzione abituale raccomandata di 15 mg due volte al giorno.

In caso di dimenticanza di una dose nella fase di trattamento con assunzione monogiornaliera, il paziente deve assumere Xarelto immediatamente e proseguire il giorno successivo con l'assunzione monogiornaliera raccomandata. Non deve essere assunta una dose doppia in uno stesso giorno per compensare la dimenticanza della dose.

#### *Trattamento del TEV e prevenzione delle recidive di TEV in bambini e adolescenti*

Il trattamento con Xarelto di bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni deve essere iniziato dopo almeno 5 giorni di trattamento anticoagulante parenterale iniziale (vedere paragrafo 5.1).

La dose per i bambini e gli adolescenti è calcolata in base al peso corporeo.:

- Peso corporeo da 30 a 50 kg:  
è raccomandata una dose di 15 mg di rivaroxaban una volta al giorno. Questa è la dose massima giornaliera.
- Peso corporeo pari o superiore a 50 kg:  
è raccomandata una dose di 20 mg di rivaroxaban una volta al giorno. Questa è la dose massima giornaliera.
- Per i pazienti con peso corporeo inferiore a 30 kg fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Xarelto granuli per sospensione orale.

Il peso del bambino deve essere monitorato e la dose riesaminata regolarmente. Questo 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.

Il trattamento deve essere continuato per almeno 3 mesi nei bambini e negli adolescenti. Quando clinicamente necessario, il trattamento può essere esteso fino a un massimo di 12 mesi. Non ci sono dati disponibili a supporto di una riduzione della dose nei bambini 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 recidiva di trombosi rispetto al potenziale rischio di sanguinamento.

Se si dimentica una dose, la 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 dimenticanza della dose.

#### *Passaggio dagli antagonisti della vitamina K (AVK) a Xarelto*

- Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica:  
il trattamento con AVK deve essere interrotto e la terapia con Xarelto iniziata quando l'International Normalised Ratio (INR) è  $\leq 3,0$ .
- Trattamento della TVP, dell'EP e prevenzione delle recidive negli adulti e trattamento del TEV e prevenzione delle recidive nei pazienti pediatrici:  
il trattamento con AVK deve essere interrotto e la terapia con Xarelto iniziata quando l'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.

Nei pazienti che passano da Xarelto agli AVK, gli AVK devono essere somministrati in associazione fino a che l'INR sia  $\geq 2,0$ . Nei primi due giorni della fase di transizione, la posologia degli AVK deve essere quella iniziale standard mentre, successivamente, sarà basata sull'INR. Nella fase di trattamento concomitante con Xarelto e AVK, l'INR deve essere determinato non prima che siano trascorse 24 ore dalla dose precedente di Xarelto, ma prima della dose successiva. Dopo l'interruzione di Xarelto, l'INR può essere determinato in modo affidabile dopo che siano trascorse almeno 24 ore dall'ultima dose (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

#### *Pazienti pediatrici:*

I bambini che passano da Xarelto agli AVK devono continuare il trattamento con 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).

#### *Passaggio dagli anticoagulanti parenterali a Xarelto*

Nei pazienti adulti e pediatrici in trattamento con un anticoagulante parenterale, interrompere il trattamento con l'anticoagulante parenterale e iniziare la terapia con Xarelto da 0 a 2 ore prima del momento in cui sarebbe dovuta avvenire la successiva somministrazione del medicinale parenterale (ad es. eparine a basso peso molecolare) o al momento dell'interruzione di un medicinale parenterale a somministrazione continua (ad es. eparina non frazionata per via 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.

### *Popolazioni particolari*

#### Compromissione renale

##### Adulti:

I limitati dati clinici relativi ai pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina 15 - 29 mL/min) indicano che le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban aumentano in misura significativa. Pertanto Xarelto deve essere usato con cautela in questi pazienti. Si sconsiglia l'uso in pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Nei pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30 -49 mL/min) o grave (clearance della creatinina 15 -29 mL/min) si applicano le seguenti raccomandazioni posologiche:

- Per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, la dose raccomandata è 15 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2).
- Per il trattamento della TVP, il trattamento dell'EP e la prevenzione delle recidive di TVP ed EP: i pazienti devono essere trattati con 15 mg due volte al giorno nelle prime 3 settimane. Successivamente, quando la dose raccomandata è 20 mg una volta al giorno, una riduzione della dose da 20 mg una volta al giorno a 15 mg una volta al giorno deve essere presa in considerazione solo se il rischio di sanguinamento valutato per il paziente è superiore al rischio di recidiva di TVP ed EP. La raccomandazione per l'uso di 15 mg è basata su modelli farmacocinetici e non è stata studiata in ambito clinico (vedere paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2).  
Quando la dose raccomandata è di 10 mg una volta al giorno, non sono necessari aggiustamenti della dose rispetto alla dose raccomandata.

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con lieve compromissione renale (clearance della creatinina 50 - 80 mL/min) (vedere paragrafo 5.2).

##### Popolazione pediatrica:

- Bambini e adolescenti con compromissione renale lieve (tasso di filtrazione glomerulare 50 - 80 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>): non è richiesto alcun aggiustamento della dose, in base ai dati ottenuti negli adulti e ai dati limitati ottenuti nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 5.2).
- Bambini e adolescenti con compromissione renale moderata o grave (tasso di filtrazione glomerulare < 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>): Xarelto non è raccomandato in quanto non ci sono dati clinici disponibili (vedere paragrafo 4.4).

#### *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). Non ci sono dati clinici disponibili su bambini con compromissione epatica.

#### *Popolazione anziana*

Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2)

#### *Peso corporeo*

Nessun aggiustamento della dose per gli adulti (vedere paragrafo 5.2)  
Per i pazienti pediatrici la dose è determinata in base al peso corporeo.

#### *Sesso*

Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2)

#### *Pazienti sottoposti a cardioversione*

Il trattamento con Xarelto può essere iniziato o continuato nei pazienti che necessitano di cardioversione. Per la cardioversione guidata da Ecografia Trans-Esofagea (TEE) in pazienti non precedentemente trattati con anticoagulanti, il trattamento con Xarelto deve essere iniziato almeno 4 ore prima della cardioversione per garantire un'adeguata anticoagulazione (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Per tutti i pazienti, prima d'iniziare la cardioversione è necessario avere conferma che Xarelto sia stato assunto come prescritto. Le decisioni

relative all'inizio e alla durata del trattamento devono essere prese tenendo in considerazione le raccomandazioni delle linee guida ufficiali per il trattamento anticoagulante nei pazienti sottoposti a cardioversione.

#### *Pazienti con fibrillazione atriale non valvolare sottoposti a PCI (Intervento Coronarico Percutaneo) con posizionamento di uno stent*

In pazienti con fibrillazione atriale non valvolare che richiedono un anticoagulante orale e vengono sottoposti a PCI (Intervento Coronarico Percutaneo) con posizionamento di uno stent, c'è un'esperienza limitata con una dose ridotta di 15 mg di Xarelto una volta al giorno (o 10 mg di Xarelto una volta al giorno per pazienti con compromissione renale moderata [clearance della creatinina 30 -49 mL/min]) in aggiunta ad un inibitore di P2Y<sub>12</sub> per un massimo di 12 mesi (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Xarelto nei bambini di età compresa tra 0 e < 18 anni non sono state stabilite nell'indicazione prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. Non ci sono dati disponibili. Pertanto, l'uso 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

##### *Adulti*

Xarelto è per uso orale.

Le compresse devono essere assunte con del cibo (vedere paragrafo 5.2).

##### *Frantumazione delle compresse*

Per i pazienti incapaci di deglutire le compresse intere, la compressa di Xarelto può essere frantumata e mescolata con un po' d'acqua o purea di mele immediatamente prima dell'uso e somministrata per via orale. Dopo la somministrazione delle compresse rivestite con film frantumate da 15 mg o 20 mg di Xarelto, la dose deve essere seguita immediatamente dall'assunzione di cibo.

Una volta frantumata, la compressa può anche essere somministrata tramite sonda gastrica (vedere paragrafi 5.2 e 6.6).

##### *Bambini e adolescenti di peso compreso tra 30 kg e 50 kg*

Xarelto è per uso orale.

Al paziente deve essere consigliato di deglutire la compressa con dei liquidi. La compressa, inoltre, deve essere assunta con del cibo (vedere paragrafo 5.2). Le compresse devono essere assunte a circa 24 ore di distanza.

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.

La compressa non deve essere divisa nel tentativo di frazionare la dose.

##### *Frantumazione delle compresse*

Per i pazienti incapaci di deglutire le compresse intere, deve essere usato Xarelto granuli per sospensione orale.

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, mescolarla con acqua o purea di mele immediatamente prima dell'uso e somministrarla per via orale.

Una volta frantumata, la compressa può essere somministrata mediante sonda nasogastrica o gastrica (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.

Lesioni o condizioni tali da costituire un rischio significativo di sanguinamento maggiore. Queste possono 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.

##### 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 e 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, seritenuto opportuno, effettuare dei controlli di laboratorio su emoglobina/ematocrito per rilevare dei sanguinamenti occultie quantificare la rilevanza clinica dei sanguinamenti videnti.

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).

##### *Popolazione pediatrica*

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

Nei pazienti adulti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 mL/min), i livelli plasmatici di rivaroxaban possono aumentare in misura significativa (in media 1,6 volte), e questo può aumentare il rischio emorragico. Xarelto deve essere usato con cautela nei pazienti con clearance della

creatinina compresa fra 15 e 29 mL/min. Non è raccomandato l'uso in pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Xarelto dev'essere usato con cautela anche nei pazienti con compromissione renale che stanno assumendo altri medicinali che aumentano le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban (vedere paragrafo 4.5).

Xarelto non è raccomandato in bambini e adolescenti con compromissione renale moderata o grave (tasso di filtrazione glomerulare < 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) in quanto non ci sono dati clinici disponibili.

#### Interazioni con altri medicinali

L'uso di 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): ciò può essere causa di un aumento del rischio emorragico.

Non ci sono dati clinici disponibili in bambini che ricevono un trattamento sistemico concomitante con potenti inibitori del CYP 3A4 e della P-gp (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 o 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 grave 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 Xarelto 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 anticardiopina 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 fibrillazione atriale non valvolare sottoposti a PCI con posizionamento di uno stent

Sono disponibili dati clinici derivanti da uno studio interventistico con l'obiettivo primario di valutare la sicurezza in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare sottoposti a PCI con posizionamento di uno stent. I dati di efficacia in questa popolazione sono limitati (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). Non ci sono dati disponibili per questa tipologia di pazienti con pregresso ictus/attacco ischemico transitorio (*transient ischaemic attack*, TIA).

### Pazienti con EP emodinamicamente instabili o pazienti che necessitano di trombolisi 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 trombolisi od embolectomia polmonare, in quanto la sicurezza e l'efficacia di Xarelto non sono state valutate in queste condizioni cliniche.

### Anestesia o puntura spinale /epidurale

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 15 mg 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 spinale, 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 e deve essere valutato rispetto all'urgenza di una procedura diagnostica.

Per la rimozione di un catetere epidurale tenuto conto delle caratteristiche PK generali deve trascorrere almeno il doppio dell'emivita, ovvero almeno 18 ore nei pazienti adulti giovani e 26 ore nei pazienti anziani, dopo l'ultima somministrazione di rivaroxaban (vedere paragrafo 5.2). In seguito a rimozione del catetere, devono trascorrere almeno 6 ore prima che venga somministrata la dose successiva di rivaroxaban.

In caso di puntura traumatica, la somministrazione di rivaroxaban deve essere rimandata di 24 ore.

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 15 mg 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).

### Popolazione anziana

L'età avanzata può causare un aumento del rischio emorragico (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 contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, 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: ciò 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 dinaproxene 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 o 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 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 trombosì.

### 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 donne 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 pivotal di fase III (vedere Tabella 1).

Complessivamente sono stati esposti a rivaroxaban 69.608 pazienti adulti in diciannove studi di fase III e 488 pazienti pediatrici in due studi di fase II e due studi di fase III.

**Tabella 1: 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
	3.256**	5 mg congiuntamente ad ASA	42 mesi

\* Pazienti esposti ad almeno una dose di rivaroxaban

\*\* Dallo studio VOYAGER PAD

Le reazioni avverse segnalate più comunemente nei pazienti trattati con rivaroxaban sono stati i sanguinamenti (Tabella 2) (vedere anche paragrafo 4.4. e "Descrizione delle reazioni avverse selezionate" più avanti). I sanguinamenti segnalati più comunemente sono stati epistassi (4,5%) ed emorragia del tratto gastrointestinale (3,8%).

**Tabella 2: Percentuali degli eventi di sanguinamento\* e anemia in pazienti esposti a rivaroxaban negli studi di fase III completati negli adulti e nei 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

Indicazione	Sanguinamenti di qualsiasi tipo	Anemia
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**
	8,38 per 100 anni paziente <sup>#</sup>	0,74 per 100 anni paziente*** <sup>#</sup>

\* 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.

\*\*\* È stato utilizzato un approccio selettivo alla raccolta degli eventi avversi.

# Dallo studio VOYAGER PAD

#### Elenco tabellare delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse osservate con Xarelto in pazienti adulti e pediatrici sono riportate di seguito nella Tabella 3, 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 3: 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 due di fase III in pazienti pediatrici**

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

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

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

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 in studi di fase III selezionati. L'incidenza delle reazioni avverse non è aumentata e non sono state riscontrate nuove reazioni avverse al farmaco in seguito all'analisi di questi studi.

#### 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.

## Popolazione pediatrica

### *Trattamento della TEV e prevenzione delle recidive di TEV*

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 pediatriche 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 pediatriche, 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 pediatriche 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 il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **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 limitati. 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 (andexanet alfa) che contrasta l'effetto farmacodinamico di rivaroxaban è disponibile per gli adulti ma non è stato studiato nei bambini (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di andexanet alfa).

In caso di sovradosaggio di rivaroxaban può essere preso in considerazione l'uso di carbone vegetale attivo per ridurre l'assorbimento.

### 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 o la somministrazione di uno specifico agente antagonista inibitore del fattore Xa (andexanet alfa), che contrasta l'effetto farmacodinamico di rivaroxaban, oppure la somministrazione di un agente procoagulante specifico, 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. La raccomandazione si basa anche su dati pre-clinici limitati. Andrebbe presa in considerazione l'eventualità di ripetere la somministrazione di fattore VIIa ricombinante, adattandone il dosaggio sulla base del miglioramento del

sanguinamento. In base alla disponibilità locale, in caso di sanguinamenti maggiori si deve consultare un esperto di problemi della coagulazione (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. A causa dell'elevato legame con le proteine plasmatiche, è improbabile che rivaroxaban sia dializzabile.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antitrombotici, 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 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 13 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

##### Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare

Il programma clinico di rivaroxaban è stato sviluppato per dimostrare l'efficacia di rivaroxaban nella prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. Nello studio pivotal in doppio cieco ROCKET AF, 14.264 pazienti sono stati assegnati a rivaroxaban 20 mg una volta al giorno (15 mg una volta al giorno nei pazienti con clearance della creatinina di 30 -49 mL/min) oppure a warfarin titolato a un valore target di INR di 2,5 (intervallo terapeutico compreso tra 2,0 e 3,0). Il tempo mediano di trattamento è stato di 19 mesi e la durata complessiva massima del trattamento è stata di 41 mesi.

Il 34,9% dei pazienti è stato trattato con acido acetilsalicilico e l'11,4% è stato trattato con antiaritmici di classe III, compreso l'amiodarone.

Rivaroxaban si è dimostrato non inferiore al warfarin per l'endpoint primario composito di ictus ed embolia sistemica non a carico del SNC. Nella popolazione "per-protocol" in trattamento l'ictus o l'embolia sistemica sono state osservate in 188 pazienti in trattamento con rivaroxaban (1,71% per anno) ed in 241 pazienti in trattamento con warfarin (2,16% per anno) (HR 0,79; IC 95%, 0,66 -0,96;  $p < 0,001$  per non-inferiorità). Fra tutti i pazienti randomizzati analizzati secondo l'approccio "intention-to-treat" gli eventi primari si sono verificati in 269 pazienti trattati con rivaroxaban (2,12% per anno) ed in 306 pazienti trattati con warfarin (2,42% per anno) (HR 0,88; IC 95%, 0,74 -1,03;  $p < 0,001$  per non-inferiorità;  $p = 0,117$  per superiorità). Nella Tabella 4 sono riportati i risultati per gli endpoint secondari testati in ordine gerarchico nell'ITT.

Nei pazienti trattati con warfarin i valori di INR erano all'interno dell'intervallo terapeutico (da 2,0 a 3,0) in media per il 55% delle volte (mediana, 58%; intervallo interquartile, da 43 a 71). L'effetto di rivaroxaban non differiva in funzione del livello di TTR del centro (Time in Target INR Range da 2,0 a 3,0) nei quartili di uguali dimensioni ( $p = 0,74$  per interazione). All'interno del quartile più alto in base al centro, il rapporto di rischio (*Hazard Ratio*, HR) di rivaroxaban nei confronti di warfarin era 0,74 (IC 95%, da 0,49 a 1,12). I tassi di incidenza per il principale endpoint di sicurezza (eventi emorragici maggiori e non maggiori clinicamente rilevanti) erano simili nei due gruppi di trattamento (vedere Tabella 5).

**Tabella 4: Risultati di efficacia dello studio di fase III ROCKET AF**

Popolazione in studio	Analisi di efficacia ITT in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare		
	<b>Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno (15 mg una volta al giorno in pazienti con compromissione renale) Eventi per 100 pz/anno</b>	<b>Warfarin titolato per un INR target di 2,5 (intervallo terapeutico da 2,0 a 3,0)  Eventi per 100 pz/anno</b>	<b>HR (IC 95%) p-value, test per superiorità</b>
Ictus ed embolia sistemica non a carico del SNC	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 -1,03) 0,117
Ictus, embolia sistemica non a carico del SNC e morte vascolare	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 -1,05) 0,265
Ictus, embolia sistemica non a carico del SNC, morte vascolare e infarto del miocardio	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 -1,03) 0,158
Ictus	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 -1,07) 0,221
Embolia sistemica non a carico del SNC	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 -1,32) 0,308
Infarto del miocardio	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 -1,16) 0,464

**Tabella 5: Risultati di sicurezza dello studio di fase III ROCKET AF**

Popolazione in studio	Pazienti con fibrillazione atriale non valvolare <sup>a)</sup>		
	Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno (15 mg una volta al giorno in pazienti con moderata compromissione renale) Eventi per 100 pz/anno	Warfarin titolato per un INR target di 2,5 (intervallo terapeutico da 2,0 a 3,0) Eventi per 100 pz/anno	HR (IC 95%) p- value
Eventi emorragici maggiori e non maggiori clinicamente rilevanti	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 -1,11) 0,442
Eventi emorragici maggiori	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 -1,20) 0,576
Morte per emorragia*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 -0,79) 0,003
Emorragia in organo critico*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 -0,91) 0,007
Emorragia intracranica*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 -0,93) 0,019
Calo dell'emoglobina*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 -1,44) 0,019
Trasfusione di 2 o più unità di concentrati eritrocitari o sangue intero*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 -1,55) 0,044
Eventi emorragici non maggiori clinicamente rilevanti	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 -1,13) 0,345
Tutte le cause di mortalità	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 -1,02) 0,073

a) Popolazione valutabile ai fini della sicurezza, in corso di trattamento

\* Nominalmente significativo

Oltre allo studio di fase III ROCKET AF, è stato condotto uno studio (XANTUS) di coorte prospettico, a singolo braccio, post-autorizzativo, non interventistico ed in aperto, con obiettivo principale la valutazione comprendente gli eventi tromboembolici e i sanguinamenti maggiori. Sono stati arruolati 6.704 pazienti con fibrillazione atriale non valvolare per la prevenzione dell'ictus e dell'embolismo sistemico non riferito al sistema nervoso centrale (SNC) nella pratica clinica. Il valore medio era 1,9 per il CHADS<sub>2</sub> e 2,0 per l'HAS-BLED nello studio XANTUS, mentre nello studio ROCKET AF i valori medi per CHADS<sub>2</sub> e HAS-BLED erano rispettivamente 3,5 e 2,8. Sanguinamenti maggiori si sono verificati in 2,1 su 100 paziente/anni. Emorragie fatali sono state riportate in 0,2 su 100 paziente/anni ed emorragie intracraniche in 0,4 su 100 paziente/anni. Ictus o embolismo sistemico non-SNC sono stati rilevati in 0,8 su 100 paziente/anni. Le osservazioni effettuate nella pratica clinica sono coerenti con il profilo di sicurezza definito in questa indicazione.

In uno studio post-autorizzativo, non interventistico, condotto su più di 162 000 pazienti provenienti da quattro paesi, rivaroxaban è stato prescritto per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. Il tasso di eventi per ictus ischemico è stato di 0,70 (IC 95% 0,44 - 1,13) per 100 pazienti/anno. Il sanguinamento con conseguente ospedalizzazione si è verificato a tassi di evento per 100 pazienti/anno di 0,43 (IC 95% 0,31 - 0,59) per il sanguinamento intracranico, di 1,04 (IC 95% 0,65 - 1,66) per quello gastrointestinale, di 0,41 (IC 95% 0,31 - 0,53) per quello urogenitale e di 0,40 (IC 95% 0,25 - 0,65) per altri sanguinamenti.

### *Pazienti sottoposti a cardioversione*

Uno studio esplorativo prospettico, randomizzato, in aperto, multicentrico, con valutazione in cieco dell'endpoint (X-VERT) è stato condotto in 1.504 pazienti (nuovi o già in trattamento con terapia anticoagulante orale) con fibrillazione atriale non valvolare a cui è stata programmata cardioversione. Lo scopo dello studio è stato di confrontare rivaroxaban con AVK a dose aggiustata (randomizzazione 2:1) per la prevenzione di eventi cardiovascolari. Le strategie utilizzate sono state cardioversione guidata da TEE (1-5 giorni di pre-trattamento) o cardioversione convenzionale (almeno tre settimane di pre-trattamento). L'esito primario di efficacia (tutti i tipi di ictus, attacco ischemico transitorio, embolismo sistemico non centrale, infarto del miocardio (IM) e morte cardiovascolare) si è verificato in 5 (0,5 %) pazienti del gruppo rivaroxaban (n = 978) e in 5 (1,0 %) pazienti del gruppo AVK (n = 492; RR 0,50; IC 95 % 0,15-1,73; popolazione ITT modificata). Il risultato principale di sicurezza (sanguinamento maggiore) si è verificato in 6 (0,6 %) e 4 (0,8 %) pazienti rispettivamente nel gruppo rivaroxaban (n = 988) e nel gruppo AVK (n = 499), (RR 0,76; IC 95% 0,21-2,67; popolazione di sicurezza). Questo studio esplorativo ha mostrato un profilo di efficacia e sicurezza comparabile tra i gruppi di trattamento con rivaroxaban e AVK nel contesto della cardioversione.

### *Pazienti con fibrillazione atriale non valvolare sottoposti a PCI con posizionamento di uno stent*

Uno studio clinico randomizzato, in aperto, multicentrico (PIONEER AF-PCI) è stato condotto con lo scopo di confrontare due regimi di trattamento con rivaroxaban ed uno con AVK in 2124 pazienti con fibrillazione atriale non valvolare che erano stati sottoposti a PCI con posizionamento di stent per malattia aterosclerotica primaria. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 per una terapia complessiva di 12 mesi. Pazienti con pregresso ictus/TIA erano esclusi.

Il Gruppo 1 ha ricevuto rivaroxaban 15 mg una volta al giorno (10 mg una volta al giorno per pazienti con clearance della creatinina 30 --49 mL/min) più un inibitore del P2Y12. Il Gruppo 2 ha ricevuto rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno più DAPT (doppia terapia anti-aggregante, ad esempio clopidogrel 75 mg [o un inibitore del P2Y12 alternativo] più acido acetilsalicilico [ASA] a basso dosaggio) per 1, 6 o 12 mesi, seguiti da rivaroxaban 15 mg (o 10 mg per pazienti con clearance della creatinina 30 --49 mL/min) una volta al giorno più ASA a basse dosi. Il Gruppo 3 ha ricevuto una dose aggiustata di AVK più DAPT per 1, 6 o 12 mesi seguiti da una dose aggiustata di AVK più ASA a basse dosi.

L'endpoint primario di sicurezza, eventi di sanguinamento clinicamente rilevanti, si sono verificati rispettivamente in 109 (15,7%), 117 (16,6%) e 167 (24,0%) soggetti nei gruppi 1, 2 e 3 (HR 0.59; IC 95% 0.47-0.76; p<0.001, and HR 0.63; IC 95% 0.50-0.80; p<0.001, rispettivamente).

L'endpoint secondario (composito degli eventi cardiovascolari: morte cardiovascolare, IM o ictus) si è verificato in 41 (5,9%) 36 (5,1%) e 36 (5,2%) soggetti nel gruppo 1, 2 e 3, rispettivamente. Ognuno dei regimi con rivaroxaban ha mostrato una riduzione significativa degli eventi di sanguinamento clinicamente rilevanti in confronto al regime con AVK in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare che erano stati sottoposti a PCI con posizionamento di stent.

L'obiettivo primario dello studio PIONEER AF-PCI era quello di valutare la sicurezza. Dati di efficacia (inclusi eventi tromboembolici) in questa popolazione sono limitati.

### *Trattamento della TVP, dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP*

Il programma clinico di rivaroxaban è stato sviluppato per dimostrare l'efficacia di rivaroxaban nel trattamento iniziale e continuato della TVP acuta e dell'EP e nella prevenzione delle recidive.

Oltre 12.800 pazienti sono stati studiati in quattro studi clinici randomizzati controllati di fase III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension ed Einstein Choice), ed è stata inoltre condotta una pooled analisi predefinita degli studi Einstein DVT ed Einstein PE. La durata complessiva massima del trattamento in tutti gli studi è stata di 21 mesi.

Nello studio Einstein DVT, 3.449 pazienti con TVP acuta sono stati studiati per il trattamento della TVP e la prevenzione delle recidive di TVP ed EP (i pazienti con EP sintomatica sono stati esclusi dallo studio). La durata del trattamento era di 3, 6 o 12 mesi, sulla base della valutazione clinica dello sperimentatore.

Nelle prime 3 settimane di trattamento della TVP acuta sono stati somministrati 15 mg di rivaroxaban due volte al giorno. Successivamente sono stati somministrati 20 mg di rivaroxaban una volta al giorno.

Nello studio Einstein PE sono stati studiati 4.832 pazienti con EP acuta per il trattamento dell'EP e la prevenzione delle recidive di TVP ed EP. La durata del trattamento è stata di 3,6 o 12 mesi, sulla base della valutazione dello sperimentatore.

Per il trattamento iniziale dell'EP acuta sono stati somministrati 15 mg di rivaroxaban due volte al giorno per tre settimane. In seguito sono stati somministrati 20 mg di rivaroxaban una volta al giorno.

Sia nello studio Einstein DVT che nello studio Einstein PE il regime terapeutico di confronto era costituito da enoxaparina somministrata per almeno 5 giorni in associazione con antagonisti della vitamina K fino a ottenere un PT/INR nell'intervallo terapeutico ( $\geq 2,0$ ). Il trattamento proseguiva con una dose di antagonista della vitamina K titolata in modo da mantenere i valori PT/INR nell'intervallo terapeutico compreso tra 2,0 e 3,0.

Nello studio Einstein Extension, 1.197 pazienti con TVP o EP sono stati studiati per la prevenzione delle recidive di TVP ed EP. La durata del trattamento era incrementata di ulteriori 6 o 12 mesi in pazienti che avevano completato il trattamento per il tromboembolismo venoso da 6 a 12 mesi, in base alla valutazione clinica dello sperimentatore. Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno è stato confrontato con il placebo.

Negli studi Einstein DVT, PE ed Extension sono stati utilizzati gli stessi endpoint di efficacia primario e secondario predefiniti. L'endpoint di efficacia primario era il TEV sintomatico recidivante, definito come l'insieme di TVP recidivante ed EP fatale o non fatale. L'endpoint di efficacia secondario era definito come l'insieme di TVP recidivante, EP non fatale e mortalità per qualsiasi causa.

Nello studio Einstein Choice, 3.396 pazienti con TVP sintomatica confermata e/o EP che hanno completato 6-12 mesi di trattamento anticoagulante sono stati studiati per la prevenzione della EP fatale o della TVP o EP sintomatica recidivante non fatale. I pazienti con indicazione per la prosecuzione della terapia anticoagulante a dosi terapeutiche sono stati esclusi dallo studio. La durata massima di trattamento è stata di 12 mesi, a seconda della data di randomizzazione di ogni soggetto (mediana: 351 giorni). Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno e rivaroxaban 10 mg una volta al giorno sono stati paragonati a 100 mg di acido acetilsalicilico una volta al giorno.

L'endpoint di efficacia primario era il TEV sintomatico recidivante, definito come l'insieme di TVP recidivante ed EP fatale o non fatale.

Nello studio Einstein DVT (vedere Tabella 6) è stato dimostrato che rivaroxaban non è inferiore a enoxaparina/AVK per l'endpoint di efficacia primario ( $p < 0,0001$  (test di non inferiorità); HR: 0,680 (0,443 --1,042),  $p = 0,076$  (test di superiorità)). Per il beneficio clinico netto prespecificato (endpoint di efficacia primario più eventi emorragici maggiori) è stato osservato un HR di 0,67 (IC 95%: 0,47 --0,95), valore nominale di  $p = 0,027$  a favore di rivaroxaban. I valori di INR erano all'interno dell'intervallo terapeutico mediamente nel 60,3% del tempo per una durata media di trattamento di 189 giorni, e nel 55,4%, 60,1%, e 62,8% del tempo rispettivamente nei gruppi con una durata di trattamento di 3, 6, e 12 mesi. Nel gruppo trattato con enoxaparina/AVK non c'era una chiara relazione tra il livello medio di TTR del centro (Time in Target INR Range tra 2,0 e 3,0) nei terzili di eguali dimensioni e l'incidenza della TEV recidivante ( $p=0,932$  per interazione). All'interno del terzile più alto in base al centro, il HR di rivaroxaban nei confronti di warfarin era 0,69 (IC 95%: 0,35 --1,35).

I tassi di incidenza per l'endpoint di sicurezza primario (eventi emorragici maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti) e secondario (eventi emorragici maggiori) erano simili nei due gruppi di trattamento.

**Tabella 6: Risultati di efficacia e sicurezza dello studio di fase III Einstein DVT**

<b>Popolazione in studio</b>	<b>3.449 pazienti con trombosi venosa profonda acuta sintomatica</b>	
<b>Dose e durata del trattamento</b>	<b>Rivaroxaban<sup>a)</sup> 3, 6 o 12 mesi N=1.731</b>	<b>Enoxaparina/AVK<sup>b)</sup> 3, 6 o 12 mesi N=1.718</b>
TEV recidivante sintomatica*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP recidivante sintomatica	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP recidivante sintomatica	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP e TVP sintomatiche	1 (0,1%)	0
EP fatale /morte in cui l'EP non può essere esclusa	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Eventi emorragici maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Eventi emorragici maggiori	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg due volte al giorno per 3 settimane seguito da 20 mg una volta al giorno

b) Enoxaparina per almeno 5 giorni, in concomitanza e seguita da AVK

\*  $p < 0,0001$  (non-inferiorità con un HR predefinito di 2,0); HR: 0,680 (0,443 --1,042),  $p=0,076$  (superiorità)

Nello studio Einstein PE (vedere Tabella 7) è stato dimostrato che rivaroxaban non è inferiore a enoxaparina/AVK per l'endpoint primario di efficacia ( $p=0,0026$  (test per non-inferiorità); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)). Il beneficio clinico netto predefinito (endpoint primario di efficacia più eventi emorragici maggiori) è stato riportato con un HR di 0,849 (IC 95%: 0,633 - 1,139), valore nominale di  $p=0,275$ ). I valori INR erano all'interno dell'intervallo terapeutico in media per il 63% del tempo per una durata media di trattamento di 215 giorni, e rispettivamente per il 57%, 62%, and 65% del tempo nei gruppi la cui durata di trattamento prevista era di 3, 6 e 12 mesi. Nel gruppo trattato con enoxaparina/AVK non c'era una chiara relazione tra il livello medio di TTR del centro (Time in Target INR Range tra 2,0 e 3,0) nei terzili di eguali dimensioni e l'incidenza della TEV recidivante ( $p=0,082$  per interazione). All'interno del terzile più alto in base al centro, il HR di rivaroxaban nei confronti di warfarin era 0,642 (IC 95%, 0,277 --1,484).

I tassi d'incidenza per l'endpoint di sicurezza primario (eventi emorragici maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti) erano leggermente più bassi nel gruppo trattato con rivaroxaban (10,3% (249/2412)) rispetto al gruppo trattato con enoxaparina/AVK (11,4% (274/2405)). L'incidenza dell'endpoint di sicurezza secondario (eventi emorragici maggiori) era più basso nel gruppo trattato con rivaroxaban (1,1% (26/2412)) rispetto al gruppo trattato con enoxaparina/AVK (2,2% (52/2405)) con un HR di 0,493 (IC 95%: 0,308 - 0,789).

**Tabella 7: Risultati di efficacia e sicurezza dello studio di fase III Einstein PE**

Popolazione in studio	4.832 pazienti con EP sintomatica acuta	
Dose e durata del trattamento	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 o 12 mesi N=2.419	Enoxaparina/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 o 12 mesi N=2.413
TEV recidivante sintomatica*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP recidivante sintomatica	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP recidivante sintomatica	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP e TVP sintomatiche	0	2 (<0,1%)
EP fatale/morte in cui l'EP non può essere esclusa	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Eventi emorragici maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Eventi emorragici maggiori	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg due volte al giorno per tre settimane seguito da 20 mg una volta al giorno

b) Enoxaparina per almeno 5 giorni, in concomitanza e seguita da AVK

\*  $p < 0,0026$  (non-inferiorità con un HR predefinito di 2,0); HR: 1.123 (0.749 -1.684)

E' stata condotta una pooledanalysis predefinita sugli endpoint degli studi Einstein DVT e PE (vedere Tabella 8).

**Tabella 8: Risultati di efficacia e sicurezza nella pooledanalysis degli studi di fase III Einstein DVT and Einstein PE**

Popolazione in studio	8.281 pazienti con TVP sintomatica acuta o EP	
Dose e durata del trattamento	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 o 12 mesi N=4.150	Enoxaparina/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 o 12 mesi N=4.131
TEV recidivante sintomatica*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP recidivante sintomatica	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP recidivante sintomatica	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP e TVP sintomatiche	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
EP fatale/ morte in cui l'EP non può essere esclusa	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Eventi emorragici maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Eventi emorragici maggiori	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Rivaroxaban 15 mg due volte al giorno per tre settimane seguito da 20 mg una volta al giorno

b) Enoxaparina per almeno 5 giorni, in concomitanza e seguita da AVK

\*  $p < 0.0001$  (non-inferiorità con un HR predefinito di 1,75); HR: 0,886 (0,661 -1,186)

Il beneficio clinico netto predefinito (endpoint primario di efficacia più eventi emorragici maggiori) nella pooledanalysis è stato riportato con un HR di 0,771 ((IC 95%: 0,614 - 0,967), valore nominale di  $p= 0,0244$ ).

Nello studio Einstein Extension (vedere Tabella 9), rivaroxaban è risultato superiore al placebo per gli endpoint di efficacia primario e secondario. Per l'endpoint di sicurezza primario (eventi emorragici maggiori) è stato osservato un tasso di incidenza numericamente, ma non significativamente, maggiore nei

pazienti trattati con rivaroxaban 20 mg una volta al giorno in confronto al placebo. Per l'endpoint di sicurezza secondario (eventi emorragici maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti) sono stati osservati tassi più alti nei pazienti trattati con rivaroxaban 20 mg una volta al giorno in confronto al placebo.

**Tabella 9: Risultati di efficacia e sicurezza dello studio di fase III Einstein Extension**

Popolazione in studio	<b>1.197 pazienti hanno proseguito il trattamento e la prevenzione del tromboembolismo venoso recidivante</b>	
Posologia e durata del trattamento	<b>Rivaroxaban<sup>a)</sup> 6 o 12 mesi N = 602</b>	<b>Placebo 6 o 12 mesi N = 594</b>
TEV recidivante sintomatico*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP recidivante sintomatica	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP recidivante sintomatica	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP fatale/morte in cui l'EP non può esclusa	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Eventi emorragici maggiori	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Emorragia non maggiore ma clinicamente rilevante	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno

\*  $p < 0,0001$  (superiorità); HR: 0,185 (0,087 -0,393)

Nello studio Einstein Choice (vedere Tabella 10), rivaroxaban 20 mg e 10 mg sono risultati entrambi superiori a 100 mg di acido acetilsalicilico per l'endpoint primario di efficacia. L'endpoint principale di sicurezza (eventi emorragici maggiori) è risultato simile nei pazienti trattati con rivaroxaban 20 mg e 10 mg una volta al giorno in confronto a 100 mg di acido acetilsalicilico.

**Tabella 10: Risultati di efficacia e sicurezza dello studio di fase III Einstein Choice**

Popolazione in studio	3.396 pazienti hanno proseguito la prevenzione del tromboembolismo venoso recidivante		
	Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno N=1.107	Rivaroxaban 10 mg una volta al giorno N=1.127	ASA 100 mg una volta al giorno N=1.131
Durata mediana del trattamento [scarto interquartile]	349 [189-362] giorni	353 [190-362] giorni	350 [186-362] giorni
TEV recidivante sintomatico	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
EP recidivante sintomatica	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP recidivante sintomatica	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP fatale/morte in cui l'EP non può essere esclusa	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
TEV recidivante sintomatico, IM, ictus o embolia sistemica non SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Eventi emorragici maggiori	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Emorragia non maggiore ma clinicamente rilevante	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
TEV recidivante sintomatico o emorragia maggiore (beneficio clinico netto)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

\* p<0,001 (superiorità) rivaroxaban 20 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,34 (0,20-0,59)

\*\* p<0,001 (superiorità) rivaroxaban 10 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,26 (0,14-0,47)

+Rivaroxaban 20 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominale)

++Rivaroxaban 10 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominale)

Oltre al programma di fase III EINSTEIN, è stato condotto uno studio di coorte prospettico (XALIA), non interventistico ed in aperto, con obiettivo principale la valutazione comprendente TEV recidivanti, sanguinamenti maggiori e morte. Sono stati arruolati 5.142 pazienti con TVP acuta per indagare la sicurezza a lungo termine di rivaroxaban rispetto alla terapia anticoagulante “standard of care” nella pratica clinica. I rapporti di sanguinamenti maggiori, recidive di TVE e morti per qualsiasi causa sono stati per rivaroxaban rispettivamente lo 0,7%, 1,4% e 0,5%. I pazienti presentavano al basale delle differenze tra cui l'età, la presenza/assenza di cancro e la compromissione della funzionalità renale. L'analisi statistica pre-specificata e stratificata tramite propensity-score è stata utilizzata al fine di ridurre le differenze al basale, sebbene dei fattori confondenti possono, nonostante tutto, influenzare il risultato. I rapporti di rischio nel confronto tra rivaroxaban e la terapia standard of care corretti per sanguinamenti maggiori, recidive di TVE e morti per qualsiasi causa, erano rispettivamente 0,77 (IC 95% 0,40 - 1,50), 0,91 (IC 95% 0,54 - 1,54) e 0,51 (IC 95% 0,24 - 1,07).

Questi risultati in pazienti osservati nella pratica clinica sono coerenti con il profilo di sicurezza definito per questa indicazione.

In uno studio post-autorizzativo, non interventistico, rivaroxaban è stato prescritto per il trattamento o la prevenzione della TVP e dell'EP in più di 40 000 pazienti senza un'anamnesi di cancro, provenienti da quattro differenti paesi. I tassi di eventi per 100 pazienti-anno per eventi TEV/tromboembolici sintomatici/clinicamente evidenti che hanno portato al ricovero in ospedale variavano da 0,64 (IC 95% 0,40 - 0,97) nel Regno Unito a 2,30 (IC 95% 2,11 - 2,51) per la Germania. Il sanguinamento con conseguente ospedalizzazione si è verificato a tassi di evento per 100 pazienti/anno di 0,31 (IC 95% 0,23 - 0,42) per il sanguinamento intracranico, di 0,89 (IC 95% 0,67 - 1,17) per quello gastrointestinale, di 0,44 (IC 95% 0,26 - 0,74) per quello urogenitale e di 0,41 (IC 95% 0,31 - 0,54) per gli altri sanguinamenti.

#### Popolazione pediatrica

### 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, 85/165 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 11 e 12 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 composto 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 riportato 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 11: Risultati relativi all'efficacia al termine del periodo di trattamento principale**

<b>Evento</b>	<b>Rivaroxaban N=335*</b>	<b>Confronto N=165*</b>
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 12: Risultati relativi alla sicurezza al termine del periodo di trattamento principale**

	<b>Rivaroxaban N=329*</b>	<b>Confronto N=162*</b>
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 trombosi, ai quali era stata diagnosticata la sindrome antifosfolipidica e ad alto rischio di eventi tromboembolici (positività a tutti e tre 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.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Xarelto in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella prevenzione di eventi tromboembolici (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

## **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. L'assunzione con il cibo non influisce sulla AUC o sulla  $C_{max}$  di rivaroxaban alla dose di 2,5 mg e 10 mg.

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. Le compresse di rivaroxaban da 15 mg e 20 mg devono essere assunte con il cibo (vedere paragrafo 4.2).

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.

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 rivaroxabandistalmente 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 15 mg compresse 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 ai 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 modellizzazione 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 di 0,5-< 2 anni e di meno di 0,5 anni, rispettivamente.

### Popolazioni particolari

#### *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.

#### *Popolazione anziana*

Nei pazienti anziani sono state osservate concentrazioni plasmatiche maggiori che nei pazienti giovani, con valori di AUC medi di circa 1,5 volte superiori, soprattutto dovuti alla (apparente) ridotta clearance renale e totale. Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

#### *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%). Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

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.

### *Compromissione epatica*

Nei pazienti cirrotici adulti 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). Non ci sono dati clinici disponibili in bambini con compromissione epatica.

### *Compromissione renale*

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. Si sconsiglia l'uso in pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min. Rivaroxaban deve essere usato con cautela nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 15 - 29 mL/min (vedere paragrafo 4.4). 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 m<sup>2</sup>).

### Dati farmacocinetici nei pazienti

Nei pazienti in trattamento con rivaroxaban per la trombosi venosa profonda acuta (TVP), che ricevono 20 mg una volta al giorno, la media geometrica della concentrazione (intervallo di previsione 90%) dopo 2 - 4 ore e circa 24 ore dopo l'assunzione (che approssimativamente rappresentano la concentrazione massima e minima nell'intervallo di assunzione) era rispettivamente di 215(22 - 535) e 32 (6 -239) mcg/l.

Nei pazienti pediatrici con TEV acuto che ricevono rivaroxaban aggiustato per il peso corporeo con conseguente esposizione simile a quella dei 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 13.

**Tabella 13: Statistiche riassuntive (media geometrica (intervallo 90%)) delle concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di rivaroxaban (mcg/L) per regime di dosaggio ed età**

<b>Intervalli temporali</b>								
<b>o.d.</b>	<b>N</b>	<b>12-&lt; 18 anni</b>	<b>N</b>	<b>6-&lt; 12 anni</b>				
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 (3,42-45,5)				
<b>b.i.d.</b>	<b>N</b>	<b>6-&lt; 12 anni</b>	<b>N</b>	<b>2-&lt; 6 anni</b>	<b>N</b>	<b>0,5-&lt; 2 anni</b>		
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.)		
<b>t.i.d.</b>	<b>N</b>	<b>2-&lt; 6 anni</b>	<b>N</b>	<b>Nascita-&lt; 2 anni</b>	<b>N</b>	<b>0,5-&lt; 2 anni</b>	<b>N</b>	<b>Nascita-&lt; 0,5 anni</b>
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	5	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.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei bambini e negli adolescenti fino ai 18 anni non sono state stabilite nell'indicazione prevenzione dell'ictus e dell'embolia polmonare nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare.

### **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 correlato alla dose. Non sono state osservate evidenze di tossicità specifica per gli organi bersaglio.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina  
Croscarmellosa sodica  
Lattosio monoidrato  
Ipromellosa (2910)  
Sodio laurilsolfato  
Magnesio stearato

#### Pellicola di rivestimento:

Macrogol (3350)  
Ipromellosa (2910)  
Titanio diossido (E 171)  
Ferro ossido rosso (E 172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

#### Compresse frantumate

Le compresse frantumate di rivaroxaban sono stabili in acqua e purea di mele fino a 4 ore.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Scatole da 10, 14, 28, 42 o 98 compresse rivestite con film in blister in PP/alluminio.  
Scatole da 10 x 1 o 100 x 1 compresse rivestite con film in blister PP/alluminio divisibile per dose unitaria.  
Confezioni multiple contenenti 10 confezioni da 10 x 1 (100 compresse rivestite con film) in blister PP/alluminio divisibile per dose unitaria.  
Scatole da 14 compresse rivestite con film in blister in PVC/PVDC/alluminio.  
Flaconi in HDPE con tappo a vite in PP contenenti 100 compresse rivestite con film.

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.

#### Frantumazione delle compresse

Le compresse di rivaroxaban possono essere frantumate e sospese in 50 mL d'acqua e somministrate attraverso una sonda nasogastrica o gastrica dopo averne confermato il posizionamento nello stomaco. In

seguito, la sonda deve essere risciacquata con acqua. Poiché l'assorbimento di rivaroxaban dipende dal sito di rilascio del principio attivo, 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 di una compressa frantumata di rivaroxabanda 15 mg o 20 mg, la dose deve essere seguita immediatamente da nutrizione enterale.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

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

EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023, EU/1/08/472/036, EU/1/08/472/038, EU/1/08/472/048.

#### **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**

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

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 20 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di rivaroxaban.

### Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 21,76 mg di lattosio (come monoidrato), vedere paragrafo 4.4.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Comprese rotonde, biconvesse, di colore rosso marrone (diametro 6 mm, raggio di curvatura 9 mm), con la croce BAYER impressa su di un lato e "20" e un triangolo impressi sull'altro lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Adulti

Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio, come insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età  $\geq 75$  anni, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio.

Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP nell'adulto. (Vedere paragrafo 4.4 per pazienti EP emodinamicamente instabili.)

#### Popolazione pediatrica

Trattamento del tromboembolismo venoso (TEV) e prevenzione delle recidive di TEV nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni e peso superiore a 50 kg dopo almeno 5 giorni di trattamento anticoagulante parenterale iniziale.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

##### *Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica negli adulti*

La dose raccomandata è 20 mg una volta al giorno e corrisponde alla dose massima raccomandata.

La terapia con Xarelto deve essere proseguita a lungo termine, a condizione che il beneficio legato alla prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica superi il rischio emorragico (vedere paragrafo 4.4).

In caso di dimenticanza di una dose, il paziente deve assumere Xarelto immediatamente e proseguire il giorno successivo con l'assunzione monogiornaliera raccomandata. Non deve essere assunta una dose doppia in uno stesso giorno per compensare la dimenticanza della dose.

##### *Trattamento della TVP, trattamento dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP negli adulti*

La dose raccomandata per il trattamento iniziale della TVP acuta o dell'EP è 15 mg due volte al giorno nelle prime tre settimane, seguita da una dose di 20 mg una volta al giorno per la prosecuzione del trattamento e la prevenzione delle recidive di TVP ed EP.

Una terapia di breve durata (almeno 3 mesi) deve essere presa in considerazione nei pazienti con TVP o EP provocata da fattori di rischio transitori maggiori (p.e. recente intervento chirurgico maggiore o trauma). Una terapia di durata maggiore va presa in considerazione nei pazienti con TVP o EP provocata ma non correlata a fattori di rischio transitori maggiori, in caso di TVP o EP non provocata (primitiva), o in caso di anamnesi di TVP o EP recidivante.

Quando è indicata una profilassi delle recidive di TVP ed EP di lunga durata (dopo il completamento di una terapia di almeno 6 mesi per TVP o EP), la dose raccomandata è di 10 mg una volta al giorno. Nei pazienti considerati ad alto rischio di TVP o EP recidivante, come quelli con comorbidità complicate o che hanno manifestato TVP o EP recidivante in corso di profilassi di lunga durata con Xarelto 10 mg una volta al giorno, deve essere presa in considerazione una dose di Xarelto di 20 mg una volta al giorno.

La durata della terapia e la selezione della dose devono essere personalizzate dopo un'attenta valutazione del beneficio del trattamento in rapporto al rischio emorragico (vedere paragrafo 4.4).

	Periodo temporale	Schema posologico	Dose giornaliera totale
Trattamento e prevenzione della TVP e della EP recidivante	Giorno 1-21	15 mg due volte al giorno	30 mg
	Giorno 22 e successivi	20 mg una volta al giorno	20 mg
Prevenzione della TVP e della EP recidivante	Dopo il completamento di una terapia di almeno 6 mesi per TVP o EP	10 mg una volta al giorno o 20 mg una volta al giorno	10 mg o 20 mg

Per agevolare il cambio dose da 15 mg a 20 mg dopo il giorno 21, è disponibile una confezione di Xarelto per l'inizio del trattamento nelle prime 4 settimane per il trattamento della TVP/EP.

In caso di dimenticanza di una dose nella fase di trattamento con 15 mg due volte al giorno (giorno 1 - 21), il paziente deve assumere Xarelto immediatamente, per garantire l'assunzione giornaliera di 30 mg di Xarelto. In questo caso possono essere assunte contemporaneamente due compresse da 15 mg. Il giorno successivo, il paziente deve proseguire con l'assunzione abituale raccomandata di 15 mg due volte al giorno.

In caso di dimenticanza di una dose nella fase di trattamento con assunzione monogiornaliera, il paziente deve assumere Xarelto immediatamente e proseguire il giorno successivo con l'assunzione monogiornaliera raccomandata. Non deve essere assunta una dose doppia in uno stesso giorno per compensare la dimenticanza della dose.

#### *Trattamento del TEV e prevenzione delle recidive di TEV in bambini e adolescenti*

Il trattamento con Xarelto di bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni deve essere iniziato dopo almeno 5 giorni di trattamento anticoagulante parenterale iniziale (vedere paragrafo 5.1).

La dose per i bambini e gli adolescenti è calcolata in base al peso corporeo:

- Peso corporeo pari o superiore a 50 kg:  
è raccomandata una dose di 20 mg di rivaroxaban una volta al giorno. Questa è la dose massima giornaliera.
- Peso corporeo da 30 a 50 kg:  
è raccomandata una dose di 15 mg di rivaroxaban una volta al giorno. Questa è la dose massima giornaliera.
- Per i pazienti con peso corporeo inferiore a 30 kg fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Xarelto granuli per sospensione orale.

Il peso del bambino deve essere monitorato e la dose riesaminata regolarmente. Questo 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.

Il trattamento deve essere continuato per almeno 3 mesi nei bambini e negli adolescenti. Quando clinicamente necessario, il trattamento può essere esteso fino a un massimo di 12 mesi. Non ci sono dati disponibili a supporto di una riduzione della dose nei bambini 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 recidiva di trombosi rispetto al potenziale rischio di sanguinamento.

Se si dimentica una dose, la 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 dimenticanza della dose.

#### *Passaggio dagli antagonisti della vitamina K (AVK) a Xarelto*

- Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica:  
il trattamento con AVK deve essere interrotto e la terapia con Xarelto iniziata quando l'International Normalised Ratio (INR) è  $\leq 3,0$ .
- Trattamento della TVP, dell'EP e prevenzione delle recidive negli adulti e trattamento del TEV e prevenzione delle recidive nei pazienti pediatrici:  
il trattamento con AVK deve essere interrotto e la terapia con Xarelto iniziata quando l'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.

Nei pazienti che passano da Xarelto agli AVK, gli AVK devono essere somministrati in associazione fino a che l'INR sia  $\geq 2,0$ . Nei primi due giorni della fase di transizione, la posologia degli AVK deve essere quella iniziale standard mentre, successivamente, sarà basata sull'INR. Nella fase di trattamento concomitante con Xarelto e AVK, l'INR deve essere determinato non prima che siano trascorse 24 ore dalla dose precedente di Xarelto, ma prima della dose successiva. Dopo l'interruzione di Xarelto, l'INR può essere determinato in modo affidabile dopo che siano trascorse almeno 24 ore dall'ultima dose (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

#### *Pazienti pediatrici:*

I bambini che passano da Xarelto agli AVK devono continuare il trattamento con 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).

#### *Passaggio dagli anticoagulanti parenterali a Xarelto*

Nei pazienti adulti e pediatrici in trattamento con un anticoagulante parenterale, interrompere il trattamento con l'anticoagulante parenterale e iniziare la terapia con Xarelto da 0 a 2 ore prima del momento in cui sarebbe dovuta avvenire la successiva somministrazione del medicinale parenterale (ad es. eparine a basso peso molecolare) o al momento dell'interruzione di un medicinale parenterale a somministrazione continua (ad es. eparina non frazionata per via 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.

#### *Popolazioni particolari*

##### Compromissione renale

##### Adulti:

I limitati dati clinici relativi ai pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina 15 - 29 mL/min) indicano che le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban aumentano in misura

significativa. Pertanto Xarelto deve essere usato con cautela in questi pazienti. Si sconsiglia l'uso in pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Nei pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30 - 49 mL/min) o grave (clearance della creatinina 15 - 29 mL/min) si applicano le seguenti raccomandazioni posologiche:

- Per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, la dose raccomandata è 15 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2).
- Per il trattamento della TVP, il trattamento dell'EP e la prevenzione delle recidive di TVP ed EP: i pazienti devono essere trattati con 15 mg due volte al giorno nelle prime 3 settimane. Successivamente, quando la dose raccomandata è 20 mg una volta al giorno, una riduzione della dose da 20 mg una volta al giorno a 15 mg una volta al giorno deve essere presa in considerazione solo se il rischio di sanguinamento per il paziente è superiore al rischio di recidiva di TVP ed EP. La raccomandazione per l'uso di 15 mg è basata su modelli farmacocinetici e non è stata studiata in ambito clinico (vedere paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2). Quando la dose raccomandata è di 10 mg una volta al giorno, non sono necessari aggiustamenti della dose rispetto alla dose raccomandata.

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con lieve compromissione renale (clearance della creatinina 50 - 80 mL/min) (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica:

- Bambini e adolescenti con compromissione renale lieve (tasso di filtrazione glomerulare 50 - 80 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>): non è richiesto alcun aggiustamento della dose, in base ai dati ottenuti negli adulti e ai dati limitati ottenuti nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 5.2).
- Bambini e adolescenti con compromissione renale moderata o grave (tasso di filtrazione glomerulare < 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>): Xarelto non è raccomandato in quanto non ci sono dati clinici disponibili (vedere paragrafo 4.4).

#### 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). Non ci sono dati clinici disponibili su bambini con compromissione epatica.

#### Popolazione anziana

Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2)

#### Peso corporeo

Nessun aggiustamento della dose per gli adulti (vedere paragrafo 5.2)  
Per i pazienti pediatrici la dose è determinata in base al peso corporeo.

#### Sesso

Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2)

#### Pazienti sottoposti a cardioversione

Il trattamento con Xarelto può essere iniziato o continuato nei pazienti che necessitano di cardioversione. Per la cardioversione guidata da Ecografia Trans-Esofagea (TEE) in pazienti non precedentemente trattati con anticoagulanti, il trattamento con Xarelto deve essere iniziato almeno 4 ore prima della cardioversione per garantire un'adeguata anticoagulazione (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Per tutti i pazienti, prima d'iniziare la cardioversione è necessario avere conferma che Xarelto sia stato assunto come prescritto. Le decisioni relative all'inizio e alla durata del trattamento devono essere prese tenendo in considerazione le raccomandazioni delle linee guida ufficiali per il trattamento anticoagulante nei pazienti sottoposti a cardioversione.

### Pazienti con fibrillazione atriale non valvolare sottoposti a PCI (Intervento Coronarico Percutaneo) con posizionamento di uno stent

In pazienti con fibrillazione atriale non valvolare che richiedono un anticoagulante orale e vengono sottoposti a PCI (Intervento Coronarico Percutaneo) con posizionamento di uno stent, c'è un'esperienza limitata con una dose ridotta di 15 mg di Xarelto una volta al giorno (o 10 mg di Xarelto una volta al giorno per pazienti con compromissione renale moderata [clearance della creatinina 30 - 49 mL/min]) in aggiunta ad un inibitore di P2Y12 per un massimo di 12 mesi (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Xarelto nei bambini di età compresa tra 0 e < 18 anni non sono state stabilite nell'indicazione prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. Non ci sono dati disponibili. Pertanto, l'uso 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

#### *Adulti*

Xarelto è per uso orale.

Le compresse devono essere assunte con del cibo (vedere paragrafo 5.2).

#### *Frantumazione delle compresse*

Per i pazienti incapaci di deglutire le compresse intere, la compressa di Xarelto può essere frantumata e mescolata con un po' d'acqua o purea di mele immediatamente prima dell'uso e somministrata per via orale. Dopo la somministrazione delle compresse rivestite con film frantumate da 15 mg o 20 mg di Xarelto, la dose deve essere seguita immediatamente dall'assunzione di cibo.

Una volta frantumata, la compressa può anche essere somministrata tramite sonda gastrica (vedere paragrafi 5.2 e 6.6).

#### *Bambini e adolescenti di peso superiore a 50 kg*

Xarelto è per uso orale.

Al paziente deve essere consigliato di deglutire la compressa con dei liquidi. La compressa, inoltre, deve essere assunta con del cibo (vedere paragrafo 5.2). Le compresse devono essere assunte a circa 24 ore di distanza.

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.

La compressa non deve essere divisa nel tentativo di frazionare la dose.

#### *Frantumazione delle compresse*

Per i pazienti incapaci di deglutire le compresse intere, deve essere usato Xarelto granuli per sospensione orale. 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, mescolarla con acqua o purea di mele immediatamente prima dell'uso e somministrarla per via orale.

Una volta frantumata, la compressa può essere somministrata mediante sonda nasogastrica o gastrica (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.

Lesioni o condizioni tali da costituire un rischio significativo di sanguinamento maggiore. Queste possono 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.

##### 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 e 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).

##### *Popolazione pediatrica*

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

Nei pazienti adulti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 mL/min), i livelli plasmatici di rivaroxaban possono aumentare in misura significativa (in media 1,6 volte), e questo può aumentare il rischio emorragico. Xarelto deve essere usato con cautela nei pazienti con clearance della creatinina compresa fra 15 e 29 mL/min. Non è raccomandato l'uso in pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Xarelto dev'essere usato con cautela anche nei pazienti con compromissione renale che stanno assumendo altri medicinali che aumentano le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban (vedere paragrafo 4.5). Xarelto non è raccomandato in bambini e adolescenti con compromissione renale moderata o grave (tasso di filtrazione glomerulare < 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) in quanto non ci sono dati clinici disponibili.

#### Interazioni con altri medicinali

L'uso di 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): ciò può essere causa di un aumento del rischio emorragico. Non ci sono dati clinici disponibili in bambini che ricevono un trattamento sistemico concomitante con potenti inibitori del CYP 3A4 e della P-gp (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 o 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 grave 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 Xarelto 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 fibrillazione atriale non valvolare sottoposti a PCI con posizionamento di uno stent

Sono disponibili dati clinici derivanti da uno studio interventistico con l'obiettivo primario di valutare la sicurezza in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare sottoposti a PCI con posizionamento di uno stent. I dati di efficacia in questa popolazione sono limitati (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). Non ci sono dati disponibili per questa tipologia di pazienti con pregresso ictus/attacco ischemico transitorio (*transient ischaemic attack*, TIA).

### Pazienti con EP emodinamicamente instabili o pazienti che necessitano di trombolisi 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 trombolisi od embolectomia polmonare, in quanto la sicurezza e l'efficacia di Xarelto non sono state valutate in queste condizioni cliniche.

### Anestesia o puntura spinale /epidurale

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 20 mg 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 spinale, 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, ed deve essere valutato rispetto all'urgenza di una procedura diagnostica.

Per la rimozione di un catetere epidurale tenuto conto delle caratteristiche PK generali deve trascorrere almeno il doppio dell'emivita, ovvero almeno 18 ore nei pazienti adulti giovani e 26 ore nei pazienti anziani, dopo l'ultima somministrazione di rivaroxaban (vedere paragrafo 5.2).

In seguito a rimozione del catetere, devono trascorrere almeno 6 ore prima che venga somministrata la dose successiva di rivaroxaban.

In caso di puntura traumatica, la somministrazione di rivaroxaban deve essere rimandata di 24 ore.

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 20 mg 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).

### Popolazione anziana

L'età avanzata può causare un aumento del rischio emorragico (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 contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, 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: ciò 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 o 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 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 trombotici.

### 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 donne 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 pivotal di fase III (vedere Tabella 1).

Complessivamente sono stati esposti a rivaroxaban 69.608 pazienti adulti in diciannove studi di fase III e 488 pazienti pediatrici in due studi di fase II e due studi di fase III.

**Tabella 1: 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
	3.256**	5 mg congiuntamente ad ASA	42 mesi

\* Pazienti esposti ad almeno una dose di rivaroxaban

\*\* Dallo studio VOYAGER PAD

Le reazioni avverse segnalate più comunemente nei pazienti trattati con rivaroxaban sono stati i sanguinamenti (Tabella 2) (vedere anche paragrafo 4.4. e “Descrizione delle reazioni avverse selezionate” più avanti). I sanguinamenti segnalati più comunemente sono stati epistassi (4,5%) ed emorragia del tratto gastrointestinale (3,8%).

**Tabella 2: Percentuali degli eventi di sanguinamento\* e anemia in pazienti esposti a rivaroxaban negli studi di fase III completati negli adulti e nei 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**
	8,38 per 100 anni paziente <sup>#</sup>	0,74 per 100 anni paziente*** <sup>#</sup>

\* 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.

\*\*\* È stato utilizzato un approccio selettivo alla raccolta degli eventi avversi.

# Dallo studio VOYAGER PAD

#### Elenco tabellare delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse osservate con Xarelto in pazienti adulti e pediatriche sono riportate di seguito nella Tabella 3, 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 3: 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 due di fase III in pazienti pediatrici**

Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>				
Anemia (incl. i rispettivi parametri di laboratorio)	Piastrinosi (incl. conta delle piastrine aumentata) <sup>A</sup> , trombocitopenia			
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>				
	Reazione allergica, dermatite allergica, angioedema ed edema allergico		Reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>				
Capogiro, cefalea	Emorragia cerebrale e intracranica, sincope			
<b>Patologie dell'occhio</b>				
Emorragia dell'occhio (incl. Emorragia della congiuntiva)				
<b>Patologie cardiache</b>				
	Tachicardia			
<b>Patologie vascolari</b>				
Ipotensione, ematoma				
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>				
Epistassi, emottisi				
<b>Patologie gastrointestinali</b>				
Sanguinamento gengivale, emorragia del tratto gastrointestinale (incl. emorragia rettale), dolore gastrointestinale e addominale, dispepsia, nausea, stipsi <sup>A</sup> , diarrea, vomito <sup>A</sup>	Bocca secca			
<b>Patologie epatobiliari</b>				
Transaminasi aumentata	Compromissione epatica, bilirubina aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata <sup>A</sup> , GGT aumentata <sup>A</sup>	Itterizia, bilirubina coniugata aumentata (con o senza contemporaneo aumento della ALT), colestasi, epatite (incluso traumatismo epato cellulare)		

Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>				
Prurito (incl. casi non comuni di prurito generalizzato), eruzione cutanea, ecchimosi, emorragia cutanea e sottocutanea	Orticaria		Sindrome di Stevens-Johnson/ Necrolisi Epidermica Tossica, Sindrome DRESS	
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>				
Dolore a un arto <sup>A</sup>	Emartrosi	Emorragia muscolare		Sindrome compartimentale secondaria a sanguinamento
<b>Patologie renali e urinarie</b>				
Emorragia del tratto urogenitale (incl. ematuria e menorragia <sup>B</sup> ), compromissione renale (incl. creatininemia aumentata, urea ematica aumentata)				Insufficienza renale/insufficienza renale acuta secondaria a sanguinamento tale da causare ipoperfusione
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>				
Febbre <sup>A</sup> , edema periferico, riduzione delle forze e dell'energia (incl. stanchezza e astenia)	Sensazione di star poco bene (incl. malessere)	Edema localizzato <sup>A</sup>		
<b>Esami diagnostici</b>				
	LDH aumentata <sup>A</sup> , lipasi aumentata <sup>A</sup> , amilasi aumentata <sup>A</sup>			
<b>Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura</b>				
Emorragia postprocedurale (incl. anemia postoperatoria ed emorragia della ferita), contusione, secrezione della ferita <sup>A</sup>		Pseudoaneurisma vascolare <sup>C</sup>		

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 in studi di fase III selezionati. L'incidenza delle reazioni avverse non è aumentata e non sono state riscontrate nuove reazioni avverse al farmaco in seguito all'analisi di questi studi.

#### 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.

#### Popolazione pediatrica

##### *Trattamento della VTE e delle recidive della VTE*

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 [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#).

## **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 (andexanet alfa) che contrasta l'effetto farmacodinamico di rivaroxaban è disponibile per gli adulti, ma non è stato stabilito nei bambini (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di andexanet alfa).

In caso di sovradosaggio di rivaroxaban può essere preso in considerazione l'uso di carbone vegetale attivo per ridurre l'assorbimento.

#### 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 o la somministrazione di uno specifico agente antagonista inibitore del fattore Xa (andexanet alfa), che contrasta l'effetto farmacodinamico di rivaroxaban, oppure la somministrazione di un agente procoagulante specifico, 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 bambinitrattati con rivaroxaban. La raccomandazione si basa anche su dati pre-clinici limitati. Andrebbe presa in considerazione l'eventualità di ripetere la somministrazione di fattore VIIa ricombinante, adattandone il dosaggio sulla base del miglioramento del sanguinamento. In base alla disponibilità locale, in caso di sanguinamenti maggiori si deve consultare un esperto di problemi della coagulazione (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. A causa dell'elevato legame con le proteine plasmatiche, è improbabile che rivaroxaban sia dializzabile.

## 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 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 13 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

##### Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare

Il programma clinico di rivaroxaban è stato sviluppato per dimostrare l'efficacia di rivaroxaban nella prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare.

Nello studio pivotal in doppio cieco ROCKET AF, 14.264 pazienti sono stati assegnati a rivaroxaban 20 mg una volta al giorno (15 mg una volta al giorno nei pazienti con clearance della creatinina di 30 - 49 mL/min) oppure a warfarin titolato a un valore target di INR di 2,5 (intervallo terapeutico compreso tra 2,0 e 3,0). Il tempo mediano di trattamento è stato di 19 mesi e la durata complessiva massima del trattamento è stata di 41 mesi.

Il 34,9% dei pazienti è stato trattato con acido acetilsalicilico e l'11,4% è stato trattato con antiaritmici di classe III, compreso l'amiodarone.

Rivaroxaban si è dimostrato non inferiore al warfarin per l'endpoint primario composito di ictus ed embolia sistemica non a carico del SNC. Nella popolazione "per-protocol" in trattamento l'ictus o l'embolia sistemica sono state osservate in 188 pazienti in trattamento con rivaroxaban (1,71% per anno) ed in 241 pazienti in trattamento con warfarin (2,16% per anno) (HR 0,79; IC 95%, 0,66 - 0,96; p<0,001 per non-inferiorità). Fra tutti i pazienti randomizzati analizzati secondo l'approccio "intention-to-treat" gli eventi primari si sono verificati in 269 pazienti trattati con rivaroxaban (2,12% per anno) ed in 306 pazienti trattati con warfarin (2,42% per anno) (HR 0,88; IC 95%, 0,74 - 1,03; p<0,001 per non-inferiorità; p=0,117 per superiorità). Nella Tabella 4 sono riportati i risultati per gli endpoint secondari testati in ordine gerarchico nell'ITT.

Nei pazienti trattati con warfarin i valori di INR erano all'interno dell'intervallo terapeutico (da 2,0 a 3,0) in media per il 55% delle volte (mediana, 58%; intervallo interquartile, da 43 a 71). L'effetto di rivaroxaban non differiva in funzione del livello di TTR del centro (Time in Target INR Range da 2,0 a 3,0) nei quartili di uguali dimensioni (p=0,74 per interazione). All'interno del quartile più alto in base al centro, il rapporto di rischio (*Hazard Ratio*, HR) di rivaroxaban nei confronti di warfarin era 0,74 (IC 95%, da 0,49 a 1,12).

I tassi di incidenza per il principale endpoint di sicurezza (eventi emorragici maggiori e non maggiori clinicamente rilevanti) erano simili nei due gruppi di trattamento (vedere Tabella 5).

**Tabella 4: Risultati di efficacia dello studio di fase III ROCKET AF**

Popolazione in studio	Analisi di efficacia ITT in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare		
	<b>Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno (15 mg una volta al giorno in pazienti con compromissione renale) Eventi per 100 pz/anno</b>	<b>Warfarin titolato per un INR target di 2,5 (intervallo terapeutico da 2,0 a 3,0)  Eventi per 100 pz/anno</b>	<b>HR (IC 95%) p-value, test per superiorità</b>
Ictus ed embolia sistemica non a carico del SNC	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
Ictus, embolia sistemica non a carico del SNC e morte vascolare	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Ictus, embolia sistemica non a carico del SNC, morte vascolare e infarto del miocardio	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
Ictus	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Embolia sistemica non a carico del SNC	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Infarto del miocardio	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

**Tabella 5: Risultati di sicurezza dello studio di fase III ROCKET AF**

Popolazione in studio	Pazienti con fibrillazione atriale non valvolare <sup>a)</sup>		
	Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno (15 mg una volta al giorno in pazienti con moderata compromissione renale) Eventi per 100 pz/anno	Warfarin titolato per un INR target di 2,5 (intervallo terapeutico da 2,0 a 3,0)  Eventi per 100 pz/anno	HR (IC 95%) p- value
Eventi emorragici maggiori e non maggiori clinicamente rilevanti	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Eventi emorragici maggiori	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Morte per emorragia*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Emorragia in organo critico*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Emorragia intracranica*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Calo dell'emoglobina*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Trasfusione di 2 o più unità di concentrati eritrocitari o sangue intero*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Eventi emorragici non maggiori clinicamente rilevanti	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Tutte le cause di mortalità	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

a) Popolazione valutabile ai fini della sicurezza, in corso di trattamento

\* Nominalmente significativo

Oltre allo studio di fase III ROCKET AF, è stato condotto uno studio (XANTUS) di coorte prospettico, a singolo braccio, post-autorizzativo, non interventistico ed in aperto, con obiettivo principale la valutazione comprendente gli eventi tromboembolici e i sanguinamenti maggiori. Sono stati arruolati 6 704 pazienti con fibrillazione atriale non valvolare per la prevenzione dell'ictus e dell'embolismo sistemico non riferito al sistema nervoso centrale (SNC) nella pratica clinica. Il valore medio per il CHADS<sub>2</sub> era 1,9 ed era 2,0 per l'HAS-BLED nello studio XANTUS era 2, mentre nello studio ROCKET AF i valori medi per CHADS<sub>2</sub> e HAS-BLED erano rispettivamente 3,5 e 2,8. Sanguinamenti maggiori si sono verificati in 2,1 su 100 paziente/anni. Emorragie fatali sono state riportate in 0,2 su 100 paziente/anni ed emorragie intracraniche in 0,4 su 100 paziente/anni. Ictus o embolismo sistemico non-SNC sono stati rilevati in 0,8 su 100 paziente/anni.

Le osservazioni effettuate nella pratica clinica sono coerenti con il profilo di sicurezza definito in questa indicazione.

In uno studio post-autorizzativo, non interventistico, condotto su più di 162 000 pazienti provenienti da quattro paesi, rivaroxaban è stato prescritto per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. Il tasso di eventi per ictus ischemico è stato di 0,70 (IC 95% 0,44 - 1,13) per 100 pazienti-anno. Il sanguinamento con conseguente ospedalizzazione si è verificato a tassi di evento per 100 pazienti-anno di 0,43 (IC 95% 0,31 - 0,59) per il sanguinamento intracranico, di 1,04 (IC 95% 0,65 - 1,66) per quello gastrointestinale, di 0,41 (IC 95% 0,31 - 0,53) per quello urogenitale e di 0,40 (IC 95% 0,25 - 0,65) per gli altri sanguinamenti.

### Pazienti sottoposti a cardioversione

Uno studio esplorativo prospettico, randomizzato, in aperto, multicentrico, con valutazione in cieco dell'endpoint (X-VERT) è stato condotto in 1504 pazienti (nuovi o già in trattamento con terapia anticoagulante orale) con fibrillazione atriale non valvolare a cui è stata programmata cardioversione. Lo scopo dello studio è stato di confrontare rivaroxaban con AVK a dose aggiustata (randomizzazione 2:1) per la prevenzione di eventi cardiovascolari. Le strategie utilizzate sono state cardioversione guidata da TEE (1-5 giorni di pre-trattamento) o cardioversione convenzionale (almeno tre settimane di pre-trattamento). L'esito primario di efficacia (tutti i tipi di ictus, attacco ischemico transitorio, embolismo sistemico non centrale, infarto del miocardio (IM) e morte cardiovascolare) si è verificato in 5 (0,5 %) pazienti del gruppo rivaroxaban (n = 978) e in 5 (1,0 %) pazienti del gruppo AVK (n = 492; RR 0,50; 95 % CI 0,15-1,73; popolazione ITT modificata). Il risultato principale di sicurezza (sanguinamento maggiore) si è verificato in 6 (0,6 %) e 4 (0,8 %) pazienti rispettivamente nel gruppo rivaroxaban (n = 988) e nel gruppo AVK (n = 499), (RR 0,76; 95 % CI 0,21-2,67; popolazione di sicurezza). Questo studio esplorativo ha mostrato un profilo di efficacia e sicurezza comparabile tra i gruppi di trattamento con rivaroxaban e AVK nel contesto della cardioversione.

### *Pazienti con fibrillazione atriale non valvolare sottoposti a PCI con posizionamento di uno stent*

Uno studio clinico randomizzato, in aperto, multicentrico (PIONEER AF-PCI) è stato condotto con lo scopo di confrontare due regimi di trattamento con rivaroxaban ed uno con AVK in 2124 pazienti con fibrillazione atriale non valvolare che erano stati sottoposti a PCI con posizionamento di stent per malattia aterosclerotica primaria. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 per una terapia complessiva di 12 mesi. Pazienti con pregresso ictus/TIA erano esclusi.

Il Gruppo 1 ha ricevuto rivaroxaban 15 mg una volta al giorno (10 mg una volta al giorno per pazienti con clearance della creatinina 30 - 49 mL/min) più un inibitore del P2Y12. Il Gruppo 2 ha ricevuto rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno più DAPT (doppia terapia anti-aggregante, ad esempio clopidogrel 75 mg [o un inibitore del P2Y12 alternativo] più acido acetilsalicilico [ASA] a basso dosaggio) per 1, 6 o 12 mesi, seguiti da rivaroxaban 15 mg (o 10 mg per pazienti con clearance della creatinina 30 - 9 mL/min) una volta al giorno più ASA a basse dosi. Il Gruppo 3 ha ricevuto una dose aggiustata di AVK più DAPT per 1, 6 o 12 mesi seguiti da una dose aggiustata di AVK più ASA a basse dosi.

L'endpoint primario di sicurezza, eventi di sanguinamento clinicamente rilevanti, si sono verificati rispettivamente in 109 (15,7%), 117 (16,6%) e 167 (24,0%) soggetti nei gruppi 1, 2 e 3 (HR 0.59; IC 95% 0.47-0.76; p<0.001, and HR 0.63; IC 95% 0.50-0.80; p<0.001, rispettivamente).

L'endpoint secondario (composito degli eventi cardiovascolari: morte cardiovascolare, IM o ictus) si è verificato in 41 (5,9%) 36 (5,1%) e 36 (5,2%) soggetti nel gruppo 1, 2 e 3, rispettivamente. Ognuno dei regimi con rivaroxaban ha mostrato una riduzione significativa degli eventi di sanguinamento clinicamente rilevanti in confronto al regime con AVK in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare che erano stati sottoposti a PCI con posizionamento di stent.

L'obiettivo primario dello studio PIONEER AF-PCI era quello di valutare la sicurezza. Dati di efficacia (inclusi eventi tromboembolici) in questa popolazione sono limitati.

### Trattamento della TVP, dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP

Il programma clinico di rivaroxaban è stato sviluppato per dimostrare l'efficacia di rivaroxaban nel trattamento iniziale e continuato della TVP acuta e dell'EP e nella prevenzione delle recidive.

Oltre 12.800 pazienti sono stati studiati in quattro studi clinici randomizzati controllati di fase III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension ed Einstein Choice), ed è stata inoltre condotta una pooled analisi predefinita degli studi Einstein DVT ed Einstein PE. La durata complessiva massima del trattamento in tutti gli studi è stata di 21 mesi.

Nello studio Einstein DVT, 3.449 pazienti con TVP acuta sono stati studiati per il trattamento della TVP e la prevenzione delle recidive di TVP ed EP (i pazienti con EP sintomatica sono stati esclusi dallo studio). La durata del trattamento era di 3, 6 o 12 mesi, sulla base della valutazione clinica dello sperimentatore.

Nelle prime 3 settimane di trattamento della TVP acuta sono stati somministrati 15 mg di rivaroxaban due volte al giorno. Successivamente sono stati somministrati 20 mg di rivaroxaban una volta al giorno.

Nello studio Einstein PE sono stati studiati 4.832 pazienti con EP acuta per il trattamento dell'EP e la prevenzione delle recidive di TVP ed EP. La durata del trattamento è stata di 3,6 o 12 mesi, sulla base della valutazione dello sperimentatore.

Per il trattamento iniziale dell'EP acuta sono stati somministrati 15 mg di rivaroxaban due volte al giorno per tre settimane. In seguito sono stati somministrati 20 mg di rivaroxaban una volta al giorno.

Sia nello studio Einstein DVT che nello studio Einstein PE il regime terapeutico di confronto era costituito da enoxaparina somministrata per almeno 5 giorni in associazione con antagonisti della vitamina K fino a ottenere un PT/INR nell'intervallo terapeutico ( $\geq 2,0$ ). Il trattamento proseguiva con una dose di antagonista della vitamina K titolata in modo da mantenere i valori PT/INR nell'intervallo terapeutico compreso tra 2,0 e 3,0.

Nello studio Einstein Extension, 1.197 pazienti con TVP o EP sono stati studiati per la prevenzione delle recidive di TVP ed EP. La durata del trattamento era incrementata di ulteriori 6 o 12 mesi in pazienti che avevano completato il trattamento per il tromboembolismo venoso da 6 a 12 mesi, in base alla valutazione clinica dello sperimentatore. Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno è stato confrontato con il placebo.

Negli studi Einstein DVT, PE ed Extension sono stati utilizzati gli stessi endpoint di efficacia primario e secondario predefiniti. L'endpoint di efficacia primario era il TEV sintomatico recidivante, definito come l'insieme di TVP recidivante ed EP fatale o non fatale. L'endpoint di efficacia secondario era definito come l'insieme di TVP recidivante, EP non fatale e mortalità per qualsiasi causa.

Nello studio Einstein Choice, 3.396 pazienti con TVP sintomatica confermata e/o EP che hanno completato 6-12 mesi di trattamento anticoagulante sono stati studiati per la prevenzione della EP fatale o della TVP o EP sintomatica recidivante non fatale. I pazienti con indicazione per la prosecuzione della terapia anticoagulante a dosi terapeutiche sono stati esclusi dallo studio. La durata massima di trattamento è stata di 12 mesi, a seconda della data di randomizzazione di ogni soggetto (mediana: 351 giorni). Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno e rivaroxaban 10 mg una volta al giorno sono stati paragonati a 100 mg di acido acetilsalicilico una volta al giorno.

L'endpoint di efficacia primario era il TEV sintomatico recidivante, definito come l'insieme di TVP recidivante ed EP fatale o non fatale.

Nello studio Einstein DVT (vedere Tabella 6) è stato dimostrato che rivaroxaban non è inferiore a enoxaparina/AVK per l'endpoint di efficacia primario ( $p < 0,0001$  (test di non inferiorità); HR: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (test di superiorità)). Per il beneficio clinico netto prespecificato (endpoint di efficacia primario più eventi emorragici maggiori) è stato osservato un HR di 0,67 (IC 95% = 0,47 - 0,95), valore nominale di  $p = 0,027$  a favore di rivaroxaban. I valori di INR erano all'interno dell'intervallo terapeutico mediamente nel 60,3% del tempo per una durata media di trattamento di 189 giorni, e nel 55,4%, 60,1%, e 62,8% del tempo rispettivamente nei gruppi con una durata di trattamento di 3, 6, e 12 mesi. Nel gruppo trattato con enoxaparina/AVK non c'era una chiara relazione tra il livello medio di TTR del centro (Time in Target INR Range tra 2,0 e 3,0) nei terzili di eguali dimensioni e l'incidenza della TEV recidivante ( $p=0,932$  per interazione). All'interno del terzile più alto in base al centro, il HR di rivaroxaban nei confronti di warfarin era 0,69 (IC 95%: 0,35 - 1,35).

I tassi di incidenza per l'endpoint di sicurezza primario (eventi emorragici maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti) e secondario (eventi emorragici maggiori) erano simili nei due gruppi di trattamento.

**Tabella 6: Risultati di efficacia e sicurezza dello studio di fase III Einstein DVT**

Popolazione in studio	3.449 pazienti con trombosi venosa profonda acuta sintomatica	
Dose e durata del trattamento	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 o 12 mesi N=1.731	Enoxaparina/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 o 12 mesi N=1.718
TEV recidivante sintomatica*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP recidivante sintomatica	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP recidivante sintomatica	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP e TVP sintomatiche	1 (0,1%)	0
EP fatale/ morte in cui EP non può essere esclusa	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Eventi emorragici maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Eventi emorragici maggiori	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg due volte al giorno per 3 settimane seguito da 20 mg una volta al giorno

b) Enoxaparina per almeno 5 giorni, in concomitanza e seguita da AVK

\*  $p < 0,0001$  (non-inferiorità con un HR predefinito di 2,0); HR: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p=0,076$  (superiorità)

Nello studio Einstein PE (vedere Tabella 7) è stato dimostrato che rivaroxaban non è inferiore a enoxaparina/AVK per l'endpoint primario di efficacia ( $p=0,0026$  (test per non-inferiorità); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)). Il beneficio clinico netto predefinito (endpoint primario di efficacia più eventi emorragici maggiori) è stato riportato con un HR di 0,849 (IC 95%: 0,633 - 1,139), valore nominale di  $p=0,275$ ). I valori INR erano all'interno dell'intervallo terapeutico in media per il 63% del tempo per una durata media di trattamento di 215 giorni, e rispettivamente per il 57%, 62%, and 65% del tempo nei gruppi la cui durata di trattamento prevista era di 3, 6 e 12 mesi. Nel gruppo trattato con enoxaparina/AVK non c'era una chiara relazione tra il livello medio di TTR del centro (Time in Target INR Range tra 2,0 e 3,0) nei terzili di eguali dimensioni e l'incidenza della TEV recidivante ( $p=0,082$  per interazione). All'interno del terzile più alto in base al centro, il HR di rivaroxaban nei confronti di warfarin era 0,642 (IC 95%, 0,277 - 1,484).

I tassi d'incidenza per l'endpoint di sicurezza primario (eventi emorragici maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti) erano leggermente più bassi nel gruppo trattato con rivaroxaban (10,3% (249/2412)) rispetto al gruppo trattato con enoxaparina/AVK (11,4% (274/2405)). L'incidenza dell'endpoint di sicurezza secondario (eventi emorragici maggiori) era più basso nel gruppo trattato con rivaroxaban (1,1% (26/2412)) rispetto al gruppo trattato con enoxaparina/AVK (2,2% (52/2405)) con un HR di 0,493 (IC 95%: 0,308 - 0,789).

**Tabella 7: Risultati di efficacia e sicurezza dello studio di fase III Einstein PE**

<b>Popolazione in studio</b>	<b>4.832 pazienti con EP sintomatica acuta</b>	
<b>Dose e durata del trattamento</b>	<b>Rivaroxaban<sup>a)</sup> 3, 6 o 12 mesi N=2.419</b>	<b>Enoxaparina/AVK<sup>b)</sup> 3, 6 o 12 mesi N=2.413</b>
TEV recidivante sintomatica*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP recidivante sintomatica	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP recidivante sintomatica	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP e TVP sintomatiche	0	2 (<0,1%)
EP fatale/ morte in cui l'EP non può essere esclusa	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Eventi emorragici maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Eventi emorragici maggiori	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg due volte al giorno per tre settimane seguito da 20 mg una volta al giorno

b) Enoxaparina per almeno 5 giorni, in concomitanza e seguita da AVK

\*  $p < 0,0026$  (non-inferiorità con un HR predefinito di 2,0); HR: 1.123 (0.749 - 1.684)

E' stata condotta una pooled analysis predefinita sugli endpoint degli studi Einstein DVT e PE (vedere tabella 8).

**Tabella 8: Risultati di efficacia e sicurezza nella pooled analysis degli studi di fase III Einstein DVT and Einstein PE**

<b>Popolazione in studio</b>	<b>8.281 pazienti con TVP sintomatica acuta o EP</b>	
<b>Dose e durata del trattamento</b>	<b>Rivaroxaban<sup>a)</sup> 3, 6 o 12 mesi N=4.150</b>	<b>Enoxaparina/AVK<sup>b)</sup> 3, 6 o 12 mesi N=4.131</b>
TEV recidivante sintomatica*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP recidivante sintomatica	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP recidivante sintomatica	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP e TVP sintomatiche	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
EP fatale/morte in cui l'EP non può essere esclusa	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Eventi emorragici maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Eventi emorragici maggiori	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Rivaroxaban 15 mg due volte al giorno per tre settimane seguito da 20 mg una volta al giorno

b) Enoxaparina per almeno 5 giorni, in concomitanza e seguita da AVK

\*  $p < 0.0001$  (non-inferiorità con un HR predefinito di 1,75); HR: 0,886 (0,661 - 1,186)

Il beneficio clinico netto predefinito (endpoint primario di efficacia più eventi emorragici maggiori) nella pooled analysis è stato riportato con un HR di 0,771 ((IC 95%: 0,614 - 0,967), valore nominale di  $p = 0,0244$ ).

Nello studio Einstein Extension (vedere Tabella 9), rivaroxaban è risultato superiore al placebo per gli endpoint di efficacia primario e secondario. Per l'endpoint di sicurezza primario (eventi emorragici

maggiori) è stato osservato un tasso di incidenza numericamente, ma non significativamente, maggiore nei pazienti trattati con rivaroxaban 20 mg una volta al giorno in confronto al placebo. Per l'endpoint di sicurezza secondario (eventi emorragici maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti) sono stati osservati tassi più alti nei pazienti trattati con rivaroxaban 20 mg una volta al giorno in confronto al placebo.

**Tabella 9: Risultati di efficacia e sicurezza dello studio di fase III Einstein Extension**

<b>Popolazione in studio</b>	<b>1.197 pazienti hanno proseguito il trattamento e la prevenzione del tromboembolismo venoso recidivante</b>	
<b>Posologia e durata del trattamento</b>	<b>Rivaroxaban<sup>a)</sup> 6 o 12 mesi N = 602</b>	<b>Placebo 6 o 12 mesi N = 594</b>
TEV recidivante sintomatico*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP recidivante sintomatica	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP recidivante sintomatica	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP fatale/morte in cui l'EP non può essere esclusa	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Eventi emorragici maggiori	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Emorragia non maggiore ma clinicamente rilevante	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno

\*  $p < 0,0001$  (superiorità); HR: 0,185 (0,087 - 0,393)

Nello studio Einstein Choice (vedere Tabella 10), rivaroxaban 20 mg e 10 mg sono risultati entrambi superiori a 100 mg di acido acetilsalicilico per l'endpoint primario di efficacia. L'endpoint principale di sicurezza (eventi emorragici maggiori) è risultato simile nei pazienti trattati con rivaroxaban 20 mg e 10 mg una volta al giorno in confronto a 100 mg di acido acetilsalicilico.

**Tabella 10: Risultati di efficacia e sicurezza dello studio di fase III Einstein Choice**

Popolazione in studio	3.396 pazienti hanno proseguito la prevenzione del tromboembolismo venoso recidivante		
	Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno N=1.107	Rivaroxaban 10 mg una volta al giorno N=1.127	ASA 100 mg una volta al giorno N=1.131
Durata mediana del trattamento [scarto interquartile]	349 [189-362] giorni	353 [190-362] giorni	350 [186-362] giorni
TEV recidivante sintomatico	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
EP recidivante sintomatica	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP recidivante sintomatica	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP fatale/morte in cui l'EP non può essere esclusa	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
TEV recidivante sintomatico, IM, ictus o embolia sistemica non SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Eventi emorragici maggiori	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Emorragia non maggiore ma clinicamente rilevante	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
TEV recidivante sintomatico o emorragia maggiore (beneficio clinico netto)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

\* p<0,001 (superiorità) rivaroxaban 20 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,34 (0,20-0,59)

\*\* p<0,001 (superiorità) rivaroxaban 10 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,26 (0,14-0,47)

+ Rivaroxaban 20 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominale)

++Rivaroxaban 10 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominale)

Oltre al programma di fase III EINSTEIN, è stato condotto uno studio di coorte prospettico (XALIA), non interventistico ed in aperto, con obiettivo principale la valutazione comprendente TEV recidivanti, sanguinamenti maggiori e morte. Sono stati arruolati 5.142 pazienti con TVP acuta per indagare la sicurezza a lungo termine di rivaroxaban rispetto alla terapia anticoagulante “standard of care” nella pratica clinica. I rapporti di sanguinamenti maggiori, recidive di TVE e morti per qualsiasi causa sono stati per rivaroxaban rispettivamente lo 0,7%, 1,4% e 0,5%. I pazienti presentavano al basale delle differenze tra cui l'età, la presenza/assenza di cancro e la compromissione della funzionalità renale. L'analisi statistica pre-specificata e stratificata tramite propensity-score è stata utilizzata al fine di ridurre le differenze al basale, sebbene dei fattori confondenti possono, nonostante tutto, influenzare il risultato. I rapporti di rischio nel confronto tra rivaroxaban e la terapia standard of care corretti per sanguinamenti maggiori, recidive di TVE e morti per qualsiasi causa, erano rispettivamente 0,77 (IC 95% 0,40 - 1,50), 0,91 (IC 95% 0,54 - 1,54) e 0,51 (IC 95% 0,24 - 1,07).

Questi risultati in pazienti osservati nella pratica clinica sono coerenti con il profilo di sicurezza definito per questa indicazione.

In uno studio post-autorizzativo, non interventistico, rivaroxaban è stato prescritto per il trattamento o la prevenzione della TVP e dell'EP in più di 40 000 pazienti senza un'anamnesi di cancro, provenienti da quattro differenti paesi. I tassi di eventi per 100 pazienti-anno per eventi TEV/tromboembolici sintomatici/clinicamente evidenti che hanno portato al ricovero in ospedale variavano da 0,64 (IC 95% 0,40 - 0,97) nel Regno Unito a 2,30 (IC 95% 2,11 - 2,51) per la Germania. Il sanguinamento con conseguente ospedalizzazione si è verificato a tassi di evento per 100 pazienti/anno di 0,31 (IC 95% 0,23 - 0,42) per il sanguinamento intracranico, di 0,89 (IC 95% 0,67 - 1,17) per quello gastrointestinale, di 0,44 (IC 95% 0,26 - 0,74) per quello urogenitale e di 0,41 (IC 95% 0,31 - 0,54) per gli altri sanguinamenti.

#### Popolazione pediatrica

### 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, 85/165 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 o 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 11 e 12 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 11: Risultati relativi all'efficacia al termine del periodo di trattamento principale**

<b>Evento</b>	<b>Rivaroxaban N=335*</b>	<b>Confronto N=165*</b>
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 12: Risultati relativi alla sicurezza al termine del periodo di trattamento principale**

	<b>Rivaroxaban N=329*</b>	<b>Confronto N=162*</b>
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 trombosi, ai quali era stata diagnosticata la sindrome antifosfolipidica e ad alto rischio di eventi

tromboembolici (positività a tutti e tre 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.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Xarelto in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella prevenzione di eventi tromboembolici (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

## **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.

L'assunzione con il cibo non influisce sulla AUC o sulla  $C_{max}$  di rivaroxaban alla dose di 2,5 mg e 10 mg.

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. Le compresse di rivaroxaban da 15 mg e 20 mg devono essere assunte con il cibo (vedere paragrafo 4.2).

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.

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 rivaroxabandistalmente 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 20 mg compresse 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 ai 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

#### *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.

#### *Popolazione anziana*

Nei pazienti anziani sono state osservate concentrazioni plasmatiche maggiori che nei pazienti giovani, con valori di AUC medi di circa 1,5 volte superiori, soprattutto dovuti alla (apparente) ridotta clearance renale e totale. Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

#### *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 %). Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

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.

### *Compromissione epatica*

Nei pazienti cirrotici adulti 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). Non ci sono dati clinici disponibili in bambini con compromissione epatica.

### *Compromissione renale*

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. Si sconsiglia l'uso in pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min. Rivaroxaban deve essere usato con cautela nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 15 e 29 mL/min (vedere paragrafo 4.4).

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 m<sup>2</sup>).

### Dati farmacocinetici nei pazienti

Nei pazienti in trattamento con rivaroxaban per la trombosi venosa profonda acuta (TVP), che ricevono 20 mg una volta al giorno, la media geometrica della concentrazione (intervallo di previsione 90%) dopo 2 - 4 ore e circa 24 ore dopo l'assunzione (che approssimativamente rappresentano la concentrazione massima e minima nell'intervallo di assunzione) era rispettivamente di 215 (22 - 535) e 32 (6 - 239) mcg/l.

Nei pazienti pediatrici con TEV acuto che ricevono rivaroxaban aggiustato per il peso corporeo con conseguente esposizione simile a quella dei 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 13.

**Tabella 13: Statistiche riassuntive (media geometrica (intervallo 90%)) delle concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di rivaroxaban (mcg/L) per regime di dosaggio ed età**

<b>Intervalli temporali</b>								
<b>o.d.</b>	<b>N</b>	<b>12-&lt; 18 anni</b>	<b>N</b>	<b>6-&lt; 12 anni</b>				
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 (3,42-45,5)				
<b>b.i.d.</b>	<b>N</b>	<b>6-&lt; 12 anni</b>	<b>N</b>	<b>2-&lt; 6 anni</b>	<b>N</b>	<b>0,5-&lt; 2 anni</b>		
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.)		
<b>t.i.d.</b>	<b>N</b>	<b>2-&lt; 6 anni</b>	<b>N</b>	<b>Nascita-&lt; 2 anni</b>	<b>N</b>	<b>0,5-&lt; 2 anni</b>	<b>N</b>	<b>Nascita-&lt; 0,5 anni</b>
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	5	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.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei bambini e negli adolescenti fino ai 18 anni non sono state stabilite nell'indicazione prevenzione dell'ictus e dell'embolia polmonare nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare.

### **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 incremento non dose correlato nell'emorragia periinsulare. Non sono state osservate evidenze di tossicità specifica per gli organi bersaglio.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina  
Croscarmellosa sodica  
Lattosio monoidrato  
Ipromellosa (2910)  
Sodio laurilsolfato  
Magnesio stearato

#### Pellicola di rivestimento:

Macrogol (3350)  
Ipromellosa (2910)  
Titanio diossido (E 171)  
Ferro ossido rosso (E 172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

#### Compresse frantumate

Le compresse frantumate di rivaroxaban sono stabili in acqua e purea di mele fino a 4 ore.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Scatole da 10, 14, 28 o 98 compresse rivestite con film in blister in PP/alluminio.  
Scatole da 10 x 1 o 100 x 1 compresse rivestite con film in blister in PP/alluminio divisibile per dose unitaria.  
Confezioni multiple contenenti 10 confezioni da 10 x 1 (100 compresse rivestite con film) in blister in PP/alluminio divisibile per dose unitaria.  
Scatole da 14 compresse rivestite con film in blister in PVC/PVDC/alluminio.  
Flaconi in HDPE con tappo a vite in PP contenenti 100 compresse rivestite con film.

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.

#### Frantumazione delle compresse

Le compresse di rivaroxaban possono essere frantumate e sospese in 50 mL d'acqua e somministrate attraverso una sonda nasogastrica o gastrica dopo averne confermato il posizionamento nello stomaco. In

seguito, la sonda deve essere risciacquata con acqua. Poiché l'assorbimento di rivaroxaban dipende dal sito di rilascio del principio attivo, 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 di una compressa frantumata di rivaroxaban da 15 mg o 20 mg, la dose deve essere seguita immediatamente da nutrizione enterale.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

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

EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/24, EU/1/08/472/037, EU/1/08/472/039,  
EU/1/08/472/049.

#### **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**

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

Confezione di inizio trattamento

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 15 mg compresse rivestite con film

Xarelto 20 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film da 15 mg contiene 15 mg di rivaroxaban.

Ogni compressa rivestita con film da 20 mg contiene 20 mg di rivaroxaban.

### Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film da 15 mg contiene 24,13 mg di lattosio (come monoidrato), vedere paragrafo 4.4.

Ogni compressa rivestita con film da 20 mg contiene 21,76 mg di lattosio (come monoidrato), vedere paragrafo 4.4.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Compressa rivestita con film da 15 mg: compresse di colore rosso, rotonde, biconvesse (diametro 6 mm, raggio di curvatura 9 mm), con la croce BAYER impressa su di un lato e "15" e un triangolo impressi sull'altro lato.

Compressa rivestita con film da 20 mg: compresse di colore rosso marrone, rotonde, biconvesse (diametro 6 mm, raggio di curvatura 9 mm), con la croce BAYER impressa su di un lato e "20" e un triangolo impressi sull'altro lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP nell'adulto. (Vedere paragrafo 4.4 per pazienti EP emodinamicamente instabili).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

*Trattamento della TVP, trattamento dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP*

La dose raccomandata per il trattamento iniziale della TVP acuta o dell'EP è 15 mg due volte al giorno nelle prime tre settimane, seguita da una dose di 20 mg una volta al giorno per la prosecuzione del trattamento e la prevenzione delle recidive di TVP ed EP.

Una terapia di breve durata (almeno 3 mesi) deve essere presa in considerazione nei pazienti con TVP o EP provocata da fattori di rischio transitori maggiori (p.e recente intervento chirurgico maggiore o trauma). Una terapia di durata maggiore va presa in considerazione nei pazienti con TVP o EP provocata ma non correlata a fattori di rischio transitori maggiori, in caso di TVP o EP non provocata (primitiva), o in caso di anamnesi di TVP o EP recidivante.

Quando è indicata una profilassi delle recidive di TVP ed EP di lunga durata (dopo il completamento di una terapia di almeno 6 mesi per TVP o EP), la dose raccomandata è di 10 mg una volta al giorno. Nei pazienti considerati ad alto rischio di TVP o EP recidivante, come quelli con comorbidità complicate o che hanno manifestato TVP o EP recidivante in corso di profilassi di lunga durata con Xarelto 10 mg una volta al giorno, deve essere presa in considerazione una dose di Xarelto di 20 mg una volta al giorno.

La durata della terapia e la selezione della dose devono essere personalizzate dopo un'attenta valutazione del beneficio del trattamento in rapporto al rischio emorragico (vedere paragrafo 4.4).

	Periodo temporale	Schema posologico	Dose giornaliera totale
Trattamento e prevenzione della TVP e della EP recidivante	Giorno 1-21	15 mg due volte al giorno	30 mg
	Giorno 22 e successivi	20 mg una volta al giorno	20 mg
Prevenzione della TVP e della EP recidivante	Dopo il completamento di una terapia di almeno 6 mesi per TVP o EP	10 mg una volta al giorno o 20 mg una volta al giorno	10 mg o 20 mg

La confezione di inizio trattamento di 4 settimane di Xarelto è indirizzata ai pazienti che cambieranno dose da 15 mg due volte al giorno a 20 mg una volta al giorno a partire dal giorno 22 (vedere paragrafo 6.5). Per pazienti con compromissione della funzionalità renale moderata o grave, per i quali si è deciso un dosaggio dopo il giorno 22 di 15 mg una volta al giorno, sono disponibili altre confezioni contenenti solo compresse rivestite con film da 15 mg (vedere le istruzioni sul dosaggio nella sezione di seguito "Popolazioni Particolari").

In caso di dimenticanza di una dose nella fase di trattamento con 15 mg due volte al giorno (giorno 1 - 21), il paziente deve assumere Xarelto immediatamente, per garantire l'assunzione giornaliera di 30 mg di Xarelto. In questo caso possono essere assunte contemporaneamente due compresse da 15 mg. Il giorno successivo, il paziente deve proseguire con l'assunzione abituale raccomandata di 15 mg due volte al giorno.

In caso di dimenticanza di una dose nella fase di trattamento con assunzione monogiornaliera, il paziente deve assumere Xarelto immediatamente e proseguire il giorno successivo con l'assunzione monogiornaliera raccomandata. Non deve essere assunta una dose doppia in uno stesso giorno per compensare la dimenticanza della dose.

#### *Passaggio dagli antagonisti della vitamina K (AVK) a Xarelto*

Nei pazienti sottoposti a trattamento per la TVP, l'EP e la prevenzione delle recidive, 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.

Nei pazienti che passano da Xarelto agli AVK, gli AVK devono essere somministrati in associazione fino a che l'INR sia  $\geq 2,0$ . Nei primi due giorni della fase di transizione, la posologia degli AVK deve essere quella iniziale standard mentre, successivamente, sarà basata sull'INR. Nella fase di trattamento concomitante con Xarelto e AVK, l'INR deve essere determinato non prima che siano trascorse 24 ore dalla dose precedente di Xarelto, ma prima della dose successiva. Dopo l'interruzione di Xarelto, l'INR può essere determinato in modo affidabile dopo che siano trascorse almeno 24 ore dall'ultima dose (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

### *Passaggio dagli anticoagulanti parenterali a Xarelto*

Nei pazienti in trattamento con un anticoagulante parenterale, interrompere il trattamento con l'anticoagulante parenterale e iniziare la terapia con Xarelto da 0 a 2 ore prima del momento in cui sarebbe dovuta avvenire la successiva somministrazione del medicinale parenterale (ad es. eparine a basso peso molecolare) o al momento dell'interruzione di un medicinale parenterale a somministrazione continua (ad es. eparina non frazionata per via endovenosa).

### *Passaggio da Xarelto agli anticoagulanti parenterali*

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

### Popolazioni particolari

#### *Compromissione renale*

I limitati dati clinici relativi ai pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina 15 - 29 mL/min) indicano che le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban aumentano in misura significativa. Pertanto Xarelto deve essere usato con cautela in questi pazienti. Si sconsiglia l'uso in pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Nei pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30 - 49 mL/min) o grave (clearance della creatinina 15 - 29 mL/min) si applicano le seguenti raccomandazioni posologiche:

- Per il trattamento della TVP, trattamento dell'EP e la prevenzione delle recidive di TVP ed EP, i pazienti devono essere trattati con 15 mg due volte al giorno nelle prime 3 settimane. Successivamente, quando la dose raccomandata è 20 mg una volta al giorno, una riduzione della dose da 20 mg una volta al giorno a 15 mg una volta al giorno deve essere presa in considerazione solo se il rischio di sanguinamento valutato per il paziente è superiore al rischio di recidiva di TVP ed EP. La raccomandazione per l'uso di 15 mg è basata su modelli farmacocinetici e non è stata studiata in ambito clinico (vedere paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2). Quando la dose raccomandata è di 10 mg una volta al giorno, non sono necessari aggiustamenti della dose rispetto alla dose raccomandata.

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con lieve compromissione renale (clearance della creatinina 50 - 80 mL/min) (vedere paragrafo 5.2).

#### *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).

#### *Popolazione anziana*

Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2)

#### *Peso corporeo*

Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2)

#### *Sesso*

Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2)

#### *Popolazione pediatrica*

La confezione di inizio trattamento di Xarelto non deve essere usata in bambini di età compresa tra 0 e 18 anni perché è progettata specificatamente per il trattamento di pazienti adulti e non è appropriata per l'uso in pazienti pediatrici.

### Modo di somministrazione

Xarelto è per uso orale.

Le compresse devono essere assunte con del cibo (vedere paragrafo 5.2).

### *Frantumazione delle compresse*

Per i pazienti incapaci di deglutire le compresse intere, la compressa di Xarelto può essere frantumata e mescolata con un po' d'acqua o purea di mele immediatamente prima dell'uso e somministrata per via orale. Dopo la somministrazione delle compresse rivestite con film frantumate da 15 mg o 20 mg di Xarelto, la dose deve essere seguita immediatamente dall'assunzione di cibo.

Una volta frantumata, la compressa può anche essere somministrata tramite sonda gastrica (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.

Lesioni o condizioni tali da costituire un rischio significativo di sanguinamento maggiore. Queste possono 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.

#### 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 e 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, seritenuto 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).

#### Compromissione renale

Nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 mL/min), i livelli plasmatici di rivaroxaban possono aumentare in misura significativa (in media 1,6 volte), e questo può aumentare il rischio emorragico. Xarelto deve essere usato con cautela nei pazienti con clearance della creatinina compresa fra 15 e 29 mL/min. Non è raccomandato l'uso in pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Xarelto dev'essere usato con cautela anche nei pazienti con compromissione renale che stanno assumendo altri medicinali che aumentano le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban (vedere paragrafo 4.5).

#### Interazioni con altri medicinali

L'uso di 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): ciò 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 o 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 ulceradell'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 grave 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 Xarelto 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 trombolisi 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 trombolisi od embolectomia polmonare, in quanto la sicurezza e l'efficacia di Xarelto non sono state valutate in queste condizioni cliniche.

#### Anestesia o puntura spinale /epidurale

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 15 mg o 20 mg 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 spinale, 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.

Per la rimozione di un catetere epidurale tenuto conto delle caratteristiche PK generali deve trascorrere almeno il doppio dell'emivita, ovvero almeno 18 ore nei pazienti giovani e 26 ore nei pazienti anziani, dopo l'ultima somministrazione di rivaroxaban (vedere paragrafo 5.2).

In seguito a rimozione del catetere, devono trascorrere almeno 6 ore prima che venga somministrata la dose successiva di rivaroxaban.

In caso di puntura traumatica, la somministrazione di rivaroxaban deve essere rimandata di 24 ore.

#### Raccomandazioni posologiche prima e dopo procedure invasive e interventi chirurgici

Qualora siano necessari una procedura invasiva o un intervento chirurgico, il trattamento con Xarelto 15 mg/Xarelto 20 mg 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).

#### Popolazione anziana

L'età avanzata può causare un aumento del rischio emorragico (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 contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### 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: ciò 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 o 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 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 donne 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 pivotal di fase III (vedere Tabella 1).

Complessivamente sono stati esposti a rivaroxaban 69.608 pazienti adulti in diciannove studi di fase III e 488 pazienti pediatrici in due studi di fase II e due studi di fase III.

#### **Tabella 1: Numero di pazienti studiati, dose giornaliera totale e durata massima del trattamento negli studi di fase III negli adulti e nei bambini**

<b>Indicazione</b>	<b>Numero di pazienti*</b>	<b>Dose giornaliera totale</b>	<b>Durata massima del trattamento</b>
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
	3.256**	5 mg congiuntamente ad ASA	42 mesi

\*Pazienti esposti ad almeno una dose di rivaroxaban

\*\* Dallo studio VOYAGER PAD

Le reazioni avverse segnalate più comunemente nei pazienti trattati con rivaroxaban sono stati i sanguinamenti (Tabella 2) (vedere anche paragrafo 4.4. e "Descrizione delle reazioni avverse selezionate" più avanti). I sanguinamenti segnalati più comunemente sono stati epistassi (4,5%) ed emorragia del tratto gastrointestinale (3,8%).

**Tabella 2: Percentuali degli eventi di sanguinamento\* e anemia in pazienti esposti a rivaroxaban negli studi di fase III completati negli adulti e nei 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**
	8,38 per 100 anni paziente <sup>#</sup>	0,74 per 100 anni paziente*** <sup>#</sup>

\* 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.

\*\*\* È stato utilizzato un approccio selettivo alla raccolta degli eventi avversi.

# Dallo studio VOYAGER PAD

#### Elenco tabellare delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse osservate con Xarelto in pazienti adulti e pediatriche sono riportate di seguito nella Tabella 3, 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 3: 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 due di fase III in pazienti pediatriche**

Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>				
Anemia (incl. i rispettivi parametri di laboratorio)	Piastrinosi (incl. conta delle piastrine aumentata) <sup>A</sup> , trombocitopenia			
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>				
	Reazione allergica, dermatite allergica, angioedema ed edema allergico		Reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>				
Capogiro, cefalea	Emorragia cerebrale e intracranica, sincope			
<b>Patologie dell'occhio</b>				
Emorragia dell'occhio (incl. emorragia della congiuntiva)				
<b>Patologie cardiache</b>				
	Tachicardia			
<b>Patologie vascolari</b>				
Ipotensione, ematoma				
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>				
Epistassi, emottisi				
<b>Patologie gastrointestinali</b>				
Sanguinamento gengivale, emorragia del tratto gastrointestinale (incl. emorragia rettale), dolore gastrointestinale e addominale, dispepsia, nausea, stipsi <sup>A</sup> , diarrea, vomito <sup>A</sup>	Bocca secca			
<b>Patologie epatobiliari</b>				
Transaminasi aumentata	Compromissione epatica, bilirubina aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata <sup>A</sup> , GGT aumentata <sup>A</sup>	Itterizia, bilirubina coniugata aumentata (con o senza contemporaneo aumento della ALT), colestasi, epatite (incluso traumatismo epatocellulare)		
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>				

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

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 in studi di fase III selezionati. L'incidenza delle reazioni avverse non è aumentata e non sono state riscontrate nuove reazioni avverse al farmaco in seguito all'analisi di questi studi.

#### 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.

#### 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 il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

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"). 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.

Uno specifico agente antagonista (andexanet alfa) che contrasta l'effetto farmacodinamico di rivaroxaban è disponibile (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di andexanet alfa).

In caso di sovradosaggio di rivaroxaban può essere preso in considerazione l'uso di carbone vegetale attivo per ridurre l'assorbimento.

#### 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 (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 o la somministrazione di uno specifico agente antagonista inibitore del fattore Xa (andexanet alfa), che contrasta l'effetto farmacodinamico di rivaroxaban, oppure la somministrazione di un agente procoagulante specifico, 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 nei soggetti trattati con rivaroxaban. La raccomandazione si basa anche su dati pre-clinici limitati. Andrebbe presa in considerazione l'eventualità di ripetere la somministrazione di fattore VIIa ricombinante, adattandone il dosaggio sulla base del miglioramento del sanguinamento. In base alla disponibilità locale, in caso di sanguinamenti maggiori si deve consultare un esperto di problemi della coagulazione (vedere paragrafo 5.1).

Non si prevede che la protamina solfato e la vitamina K influiscano sull'attività anticoagulante di rivaroxaban. Nei soggetti 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 esistono né un razionale scientifico di un possibile beneficio né esperienze con l'emostatico sistemico desmopressina nei soggetti trattati con rivaroxaban. A causa dell'elevato legame con le proteine plasmatiche, è improbabile che rivaroxaban sia dializzabile.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antitrombotici, 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 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).

#### Efficacia clinica e sicurezza

##### *Trattamento della TVP, dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP*

Il programma clinico di rivaroxaban è stato sviluppato per dimostrare l'efficacia di rivaroxaban nel trattamento iniziale e continuato della TVP acuta e dell'EP e nella prevenzione delle recidive.

Oltre 12.800 pazienti sono stati studiati in quattro studi clinici randomizzati controllati di fase III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension ed Einstein Choice), ed è stata inoltre condotta una pooled analisi predefinita degli studi Einstein DVT ed Einstein PE. La durata complessiva massima del trattamento in tutti gli studi è stata di 21 mesi.

Nello studio Einstein DVT, 3.449 pazienti con TVP acuta sono stati studiati per il trattamento della TVP e la prevenzione delle recidive di TVP ed EP (i pazienti con EP sintomatica sono stati esclusi dallo studio). La durata del trattamento era di 3, 6 o 12 mesi, sulla base della valutazione clinica dello sperimentatore. Nelle prime 3 settimane di trattamento della TVP acuta sono stati somministrati 15 mg di rivaroxaban due volte al giorno. Successivamente sono stati somministrati 20 mg di rivaroxaban una volta al giorno.

Nello studio Einstein PE sono stati studiati 4.832 pazienti con EP acuta per il trattamento dell'EP e la prevenzione delle recidive di TVP ed EP. La durata del trattamento è stata di 3,6 o 12 mesi, sulla base della valutazione dello sperimentatore.

Per il trattamento iniziale dell'EP acuta sono stati somministrati 15 mg di rivaroxaban due volte al giorno per tre settimane. In seguito sono stati somministrati 20 mg di rivaroxaban una volta al giorno.

Sia nello studio Einstein DVT che nello studio Einstein PE il regime terapeutico di confronto era costituito da enoxaparina somministrata per almeno 5 giorni in associazione con antagonisti della vitamina K fino a ottenere un PT/INR nell'intervallo terapeutico ( $\geq 2,0$ ). Il trattamento proseguiva con una dose di antagonista della vitamina K titolata in modo da mantenere i valori PT/INR nell'intervallo terapeutico compreso tra 2,0 e 3,0.

Nello studio Einstein Extension, 1.197 pazienti con TVP o EP sono stati studiati per la prevenzione delle recidive di TVP ed EP. La durata del trattamento era incrementata di ulteriori 6 o 12 mesi in pazienti che avevano completato il trattamento per il tromboembolismo venoso da 6 a 12 mesi, in base alla valutazione clinica dello sperimentatore. Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno è stato confrontato con il placebo.

Negli studi Einstein DVT, PE ed Extension sono stati utilizzati gli stessi endpoint di efficacia primario e secondario predefiniti. L'endpoint di efficacia primario era il TEV sintomatico recidivante, definito come l'insieme di TVP recidivante ed EP fatale o non fatale. L'endpoint di efficacia secondario era definito come l'insieme di TVP recidivante, EP non fatale e mortalità per qualsiasi causa.

Nello studio Einstein Choice, 3.396 pazienti con TVP sintomatica confermata e/o EP che hanno completato 6-12 mesi di trattamento anticoagulante sono stati studiati per la prevenzione della EP fatale o della TVP o EP sintomatica recidivante non fatale. I pazienti con indicazione per la prosecuzione della terapia anticoagulante a dosi terapeutiche sono stati esclusi dallo studio. La durata massima di trattamento è stata di 12 mesi, a seconda della data di randomizzazione di ogni soggetto (mediana: 351 giorni). Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno e rivaroxaban 10 mg una volta al giorno sono stati paragonati a 100 mg di acido acetilsalicilico una volta al giorno.

L'endpoint di efficacia primario era il TEV sintomatico recidivante, definito come l'insieme di TVP recidivante ed EP fatale o non fatale.

Nello studio Einstein DVT (vedere Tabella 4) è stato dimostrato che rivaroxaban non è inferiore a enoxaparina/AVK per l'endpoint di efficacia primario ( $p < 0,0001$  (test di non inferiorità); rapporto di rischio (*Hazard Ratio*, HR): 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (test di superiorità)). Per il beneficio clinico netto prespecificato (endpoint di efficacia primario più eventi emorragici maggiori) è stato osservato un HR di 0,67 (IC 95%: 0,47 - 0,95), valore nominale di  $p = 0,027$  a favore di rivaroxaban. I valori di INR erano all'interno dell'intervallo terapeutico mediamente nel 60,3% del tempo per una durata media di trattamento di 189 giorni, e nel 55,4%, 60,1%, e 62,8% del tempo rispettivamente nei gruppi con una durata di trattamento di 3, 6, e 12 mesi. Nel gruppo trattato con enoxaparina/AVK non c'era una chiara relazione tra il livello medio di TTR del centro (Time in Target INR Range tra 2,0 e 3,0) nei terzili di eguali dimensioni e l'incidenza della TEV recidivante ( $p=0,932$  per interazione). All'interno del terzile più alto in base al centro, il HR di rivaroxaban nei confronti di warfarin era 0,69 (IC 95%: 0,35 - 1,35).

I tassi di incidenza per l'endpoint di sicurezza primario (eventi emorragici maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti) e secondario (eventi emorragici maggiori) erano simili nei due gruppi di trattamento.

**Tabella 4: Risultati di efficacia e sicurezza dello studio di fase III Einstein DVT**

Popolazione in studio	3.449 pazienti con trombosi venosa profonda acuta sintomatica	
Dose e durata del trattamento	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3,6 o 12 mesi N=1.731	Enoxaparina/AVK <sup>b)</sup> 3,6 o 12 mesi N=1.718
TEV recidivante sintomatica*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP recidivante sintomatica	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP recidiva sintomatica	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP e TVP sintomatiche	1 (0,1%)	0
EP fatale/ morte in cui EP non può essere esclusa	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Eventi emorragici maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Eventi emorragici maggiori	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg due volte al giorno per 3 settimane seguito da 20 mg una volta al giorno

b) Enoxaparina per almeno 5 giorni, in concomitanza e seguita da AVK

\*  $p < 0,0001$  (non-inferiorità con un HR predefinito di 2,0); HR: 0,680 (0,443 - 1.042),  $p=0,076$  (superiorità)

Nello studio Einstein PE (vedere Tabella 5) è stato dimostrato che rivaroxaban non è inferiore a enoxaparina/AVK per l'endpoint primario di efficacia ( $p=0,0026$  (test per non-inferiorità); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)). Il beneficio clinico netto predefinito (endpoint primario di efficacia più eventi emorragici maggiori) è stato riportato con un HR di 0,849 (IC 95%: 0,633 - 1,139), valore nominale di  $p=0,275$ ). I valori INR erano all'interno dell'intervallo terapeutico in media per il 63% del tempo per una durata media di trattamento di 215 giorni, e rispettivamente per il 57%, 62%, and 65% del tempo nei gruppi la cui durata di trattamento prevista era di 3, 6 e 12 mesi. Nel gruppo trattato con enoxaparina/AVK non c'era una chiara relazione tra il livello medio di TTR del centro (Time in Target INR Range tra 2,0 e 3,0) nei terzili di eguali dimensioni e l'incidenza della TEV recidivante ( $p=0,082$  per interazione). All'interno del terzile più alto in base al centro, il HR di rivaroxaban nei confronti di warfarin era 0,642 (IC 95%, 0,277 - 1,484).

I tassi d'incidenza per l'endpoint di sicurezza primario (eventi emorragici maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti) erano leggermente più bassi nel gruppo trattato con rivaroxaban (10,3% (249/2412)) rispetto al gruppo trattato con enoxaparina/AVK (11,4% (274/2405)). L'incidenza dell'endpoint di sicurezza secondario (eventi emorragici maggiori) era più basso nel gruppo trattato con rivaroxaban (1,1% (26/2412)) rispetto al gruppo trattato con enoxaparina/AVK (2,2% (52/2405)) con un HR di 0,493 (IC 95%: 0,308 - 0,789).

**Tabella 5: Risultati di efficacia e sicurezza dello studio di fase III Einstein PE**

Popolazione in studio	4.832 pazienti con EP sintomatica acuta	
Dose e durata del trattamento	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 o 12 mesi N=2.419	Enoxaparina/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 o 12 mesi N=2.413
TEV recidivante sintomatica*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP recidivante sintomatica	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP recidivante sintomatica	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP e TVP sintomatiche	0	2 (<0,1%)
EP fatale/morte per cui l'EP non può essere esclusa	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Eventi emorragici maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Eventi emorragici maggiori	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg due volte al giorno per tre settimane seguito da 20 mg una volta al giorno

b) Enoxaparina per almeno 5 giorni, in concomitanza e seguita da AVK

\*  $p < 0,0026$  (non-inferiorità con un HR predefinito di 2,0); HR: 1.123 (0.749 - 1.684)

E' stata condotta una pooledanalysis predefinita sugli endpoint degli studi Einstein DVT e PE (vedere Tabella 6).

**Tabella 6: Risultati di efficacia e sicurezza nella pooledanalysis degli studi di fase III Einstein DVT and Einstein PE**

Popolazione in studio	8.281 pazienti con TVP sintomatica acuta o EP	
Dose e durata del trattamento	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 o 12 mesi N=4.150	Enoxaparina/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 o 12 mesi N=4.131
TEV recidivante sintomatica*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP recidivante sintomatica	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP recidivante sintomatica	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP e TVP sintomatiche	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
EP fatale/morte in cui l'EP non può essere esclusa	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Eventi emorragici maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Eventi emorragici maggiori	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Rivaroxaban 15 mg due volte al giorno per tre settimane seguito da 20 mg una volta al giorno

b) Enoxaparina per almeno 5 giorni, in concomitanza e seguita da AVK

\*  $p < 0,0001$  (non-inferiorità con un HR predefinito di 1,75); HR: 0,886 (0,661 - 1,186)

Il beneficio clinico netto predefinito (endpoint primario di efficacia più eventi emorragici maggiori) nella pooledanalysis è stato riportato con un HR di 0,771 ((IC 95%: 0,614 - 0,967), valore nominale di  $p = 0,0244$ ).

Nello studio Einstein Extension (vedere Tabella 7), rivaroxaban è risultato superiore al placebo per gli endpoint di efficacia primario e secondario. Per l'endpoint di sicurezza primario (eventi emorragici

maggiori) è stato osservato un tasso di incidenza numericamente, ma non significativamente, maggiore nei pazienti trattati con rivaroxaban 20 mg una volta al giorno in confronto al placebo. Per l'endpoint di sicurezza secondario (eventi emorragici maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti) sono stati osservati tassi più alti nei pazienti trattati con rivaroxaban 20 mg una volta al giorno in confronto al placebo.

**Tabella 7: Risultati di efficacia e sicurezza dello studio di fase III Einstein Extension**

<b>Popolazione in studio</b>	<b>1.197 pazienti hanno proseguito il trattamento e la prevenzione del tromboembolismo venoso recidivante</b>	
<b>Dose e durata del trattamento</b>	<b>Rivaroxaban<sup>a)</sup> 6 o 12 mesi N = 602</b>	<b>Placebo 6 o 12 mesi N = 594</b>
TEV recidivante sintomatico*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP recidivante sintomatica	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP recidivante sintomatica	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP fatale/morte in cui l'EP non può essere esclusa	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Eventi emorragici maggiori	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Emorragia non maggiore ma clinicamente rilevante	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno

\*  $p < 0,0001$  (superiorità); HR: 0,185 (0,087 - 0,393)

Nello studio Einstein Choice (vedere Tabella 8), rivaroxaban 20 mg e 10 mg sono risultati entrambi superiori a 100 mg di acido acetilsalicilico per l'endpoint primario di efficacia. L'endpoint principale di sicurezza (eventi emorragici maggiori) è risultato simile nei pazienti trattati con rivaroxaban 20 mg e 10 mg una volta al giorno in confronto a 100 mg di acido acetilsalicilico.

**Tabella 8: Risultati di efficacia e sicurezza dello studio di fase III Einstein Choice**

Popolazione in studio	3.396 pazienti hanno proseguito la prevenzione del tromboembolismo venoso recidivante		
	Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno N=1.107	Rivaroxaban 10 mg una volta al giorno N=1.127	ASA 100 mg una volta al giorno N=1.131
Durata mediana del trattamento [scarto interquartile]	349 [189-362] giorni	353 [190-362] giorni	350 [186-362] giorni
TEV recidivante sintomatico	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
EP recidivante sintomatica	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP recidivante sintomatica	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP fatale/morte in cui l'EP non può essere esclusa	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
TEV recidivante sintomatico, IM, ictus o embolia sistemica non SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Eventi emorragici maggiori	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Emorragia non maggiore ma clinicamente rilevante	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
TEV recidivante sintomatico o emorragia maggiore (beneficio clinico netto)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

\* p<0,001 (superiorità) rivaroxaban 20 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,34 (0,20-0,59)

\*\* p<0,001 (superiorità) rivaroxaban 10 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,26 (0,14-0,47)

+ Rivaroxaban 20 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominale)

++Rivaroxaban 10 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominale)

Oltre al programma di fase III EINSTEIN, è stato condotto uno studio di coorte prospettico (XALIA), non interventistico ed in aperto, con obiettivo principale la valutazione comprendente TEV recidivanti, sanguinamenti maggiori e morte. Sono stati arruolati 5.142 pazienti con TVP acuta per indagare la sicurezza a lungo termine di rivaroxaban rispetto alla terapia anticoagulante “standard of care” nella pratica clinica. I rapporti di sanguinamenti maggiori, recidive di TVE e morti per qualsiasi causa sono stati per rivaroxaban rispettivamente lo 0,7%, 1,4% e 0,5%. I pazienti presentavano al basale delle differenze tra cui l'età, la presenza/assenza di cancro e la compromissione della funzionalità renale. L'analisi statistica pre-specificata e stratificata tramite propensity-score è stata utilizzata al fine di ridurre le differenze al basale, sebbene dei fattori confondenti possono, nonostante tutto, influenzare il risultato. I rapporti di rischio nel confronto tra rivaroxaban e la terapia standard of care corretti per sanguinamenti maggiori, recidive di TVE e morti per qualsiasi causa erano rispettivamente 0,77 (IC 95% 0,40 - 1,50), 0,91 (IC 95% 0,54 - 1,54) e 0,51 (IC 95% 0,24 - 1,07).

Questi risultati in pazienti osservati nella pratica clinica sono coerenti con il profilo di sicurezza definito per questa indicazione.

In uno studio post-autorizzativo, non interventistico, rivaroxaban è stato prescritto per il trattamento o la prevenzione della TVP e dell'EP in più di 40 000 pazienti senza un'anamnesi di cancro, provenienti da quattro differenti paesi. I tassi di eventi per 100 pazienti-anno per eventi TEV/tromboembolici sintomatici/clinicamente evidenti che hanno portato al ricovero in ospedale variavano da 0,64 (IC 95% 0,40 - 0,97) nel Regno Unito a 2,30 (IC 95% 2,11 - 2,51) per la Germania. Il sanguinamento con conseguente ospedalizzazione si è verificato a tassi di evento per 100 pazienti/anno di 0,31 (IC 95% 0,23 - 0,42) per il sanguinamento intracranico, di 0,89 (IC 95% 0,67 - 1,17) per quello gastrointestinale, di 0,44 (IC 95% 0,26 - 0,74) per quello urogenitale e di 0,41 (IC 95% 0,31 - 0,54) per gli altri sanguinamenti.

### 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 trombosi, ai quali era stata diagnosticata la sindrome antifosfolipidica e ad alto rischio di eventi tromboembolici (positività a tutti e tre 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.

### Popolazione pediatrica

La confezione di inizio trattamento di Xarelto è progettata specificatamente per il trattamento di pazienti adulti e non è appropriata per l'uso in pazienti pediatriche.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

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.

L'assunzione con il cibo non influisce sulla AUC o sulla  $C_{max}$  di rivaroxaban alla dose di 2,5 mg e 10 mg.

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. Le compresse di rivaroxaban da 15 mg e 20 mg devono essere assunte con il cibo (vedere paragrafo 4.2).

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.

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.

### Distribuzione

Nell'uomo, 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.

### Biotrasformazione ed eliminazione

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.

### Popolazioni particolari

#### *Sesso*

Non sono state riscontrate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica e nella farmacodinamica tra i pazienti di sesso maschile e femminile.

#### *Popolazione anziana*

Nei pazienti anziani sono state osservate concentrazioni plasmatiche maggiori che nei pazienti giovani, con valori di AUC medi di circa 1,5 volte superiori, soprattutto dovuti alla (apparente) ridotta clearance renale e totale. Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

#### *Categorie di peso*

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%). Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

#### *Differenze interetniche*

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

#### *Compromissione epatica*

Nei 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*

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. Si sconsiglia l'uso in pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min. Rivaroxaban deve essere usato con cautela nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 15 e 29 mL/min (vedere paragrafo 4.4).

#### Dati farmacocinetici nei pazienti

Nei pazienti in trattamento con rivaroxaban per la trombosi venosa profonda acuta (TVP), che ricevono 20 mg una volta al giorno, la media geometrica della concentrazione (intervallo di previsione 90%) dopo 2 - 4 ore e circa 24 ore dopo l'assunzione (che approssimativamente rappresentano la concentrazione massima e minima nell'intervallo di assunzione) era rispettivamente di 215 (22 - 535) e 32 (6 - 239) 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.

#### Popolazione pediatrica

La confezione di inizio trattamento di Xarelto è progettata specificatamente per il trattamento di pazienti adulti e non è appropriata per l'uso in pazienti pediatrici.

### **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.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina

Croscarmellosa sodica

Lattosio monoidrato

Ipromellosa (2910)

Sodio laurilsolfato

Magnesio stearato

Pellicola di rivestimento:  
Macrogol (3350)  
Ipromellosa (2910)  
Titanio diossido (E 171)  
Ferro ossido rosso (E 172)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### Compresse frantumate

Le compresse frantumate di rivaroxaban sono stabili in acqua e purea di mele fino a 4 ore.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezione iniziale di trattamento per le prime 4 settimane di trattamento:

Un contenitore a portafoglio contenente 49 compresse rivestite con film in blister in PP/alluminio:

42 compresse rivestite con film da 15 mg e 7 compresse rivestite con film da 20 mg.

## **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.

### Frantumazione delle compresse

Le compresse di rivaroxaban possono essere frantumate e sospese in 50 mL d'acqua e somministrate attraverso una sonda nasogastrica o gastrica dopo averne confermato il posizionamento nello stomaco. In seguito, la sonda deve essere risciacquata con acqua. Poiché l'assorbimento di rivaroxaban dipende dal sito di rilascio del principio attivo, 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 di una compressa frantumata di rivaroxabanda 15 mg o 20 mg, la dose deve essere immediatamente seguita da nutrizione enterale.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

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

EU/1/08/472/040

## **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**

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

Agenzia Italiana del Farmaco

## 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.

### Eccipiente 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 pediatriche 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 m<sup>2</sup>): 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 m<sup>2</sup>): 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 o sono insufficienti i dati disponibili per le altre indicazioni (vedere anche paragrafo 5.1). 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  $< 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) 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 trombolisi 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 trombolisi 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 pivotal di fase III (vedere Tabella 3).

Complessivamente sono stati esposti a rivaroxaban 69.608 pazienti adulti in diciannove studi di fase III e 488 pazienti pediatriche in due studi di fase II e due studi di fase III.

**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
	3.256**	5 mg congiuntamente ad ASA	42 mesi

\*Pazienti esposti ad almeno una dose di rivaroxaban

\*\* Dallo studio VOYAGER PAD

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**
	8,38 per 100 anni paziente <sup>#</sup>	0,74 per 100 anni paziente*** <sup>#</sup>

\* 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.

\*\*\* È stato utilizzato un approccio selettivo alla raccolta degli eventi avversi.

# Dallo studio VOYAGER PAD

#### Elenco tabellare delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse osservate con Xareltoin 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 due di fase III in pazienti pediatrici**

Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>				
Anemia (incl. i rispettivi parametri di laboratorio)	Piastrinosi (incl. conta delle piastrine aumentata) <sup>A</sup> , trombocitopenia			
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>				
	Reazione allergica, dermatite allergica, angioedema ed edema allergico		Reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>				
Capogiro, cefalea	Emorragia cerebrale e intracranica, sincope			
<b>Patologie dell'occhio</b>				
Emorragia dell'occhio (incl. emorragia della congiuntiva)				
<b>Patologie cardiache</b>				
	Tachicardia			
<b>Patologie vascolari</b>				
Ipotensione, ematoma				
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>				
Epistassi, emottisi				
<b>Patologie gastrointestinali</b>				
Sanguinamento gengivale, emorragia del tratto gastrointestinale (incl. emorragia rettale), dolore gastrointestinale e addominale, dispepsia, nausea, stipsi <sup>A</sup> , diarrea, vomito <sup>A</sup>	Bocca secca			

Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<b>Patologie epatobiliari</b>				
Transaminasi aumentata	Compromissione epatica, bilirubina aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata <sup>A</sup> , GGT aumentata <sup>A</sup>	Itterizia, bilirubina coniugata aumentata (con o senza contemporaneo aumento della ALT), colestasi, epatite (incluso traumatismo epatocellulare)		
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>				
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	
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>				
Dolore a un arto <sup>A</sup>	Emartrosi	Emorragia muscolare		Sindrome compartimentale secondaria a sanguinamento
<b>Patologie renali e urinarie</b>				
Emorragia del tratto urogenitale (incl. ematuria e menorragia <sup>B</sup> ), compromissione renale (incl. creatininemia aumentata, urea ematica aumentata)				Insufficienza renale/insufficienza renale acuta secondaria a sanguinamento tale da causare ipoperfusione
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>				
Febbre <sup>A</sup> , edema periferico, riduzione delle forze e dell'energia (incl. stanchezza e astenia)	Sensazione di star poco bene (incl. malessere)	Edema localizzato <sup>A</sup>		
<b>Esami diagnostici</b>				
	LDH aumentata <sup>A</sup> , lipasi aumentata <sup>A</sup> , amilasi aumentata <sup>A</sup>			

Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<b>Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura</b>				
Emorragia postprocedurale (incl. anemia postoperatoria ed emorragia della ferita), contusione, secrezione della ferita <sup>A</sup>		Pseudoaneurisma vascolare <sup>C</sup>		

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 in studi di fase III selezionati. L'incidenza delle reazioni avverse non è aumentata e non sono state riscontrate nuove reazioni avverse al farmaco in seguito all'analisi di questi studi.

#### 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

##### *Trattamento della VTE e prevenzione delle recidive di VTE*

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 il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

## **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, 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, 85/165 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**

	<b>Rivaroxaban N=329*</b>	<b>Confronto N=162*</b>
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.

#### *Tromboprofilassi in pazienti pediatriche con malattia cardiaca congenita dopo l'intervento di Fontan*

L'efficacia e la sicurezza di rivaroxaban per la tromboprofilassi in 110 pazienti pediatriche con cardiopatia congenita sottoposti all'intervento di Fontan entro 4 mesi prima dell'arruolamento sono state valutate in uno studio prospettico, in aperto, in 2 parti (parte B con controllo attivo) (UNIVERSE) in cui rivaroxaban è stato utilizzato per la tromboprofilassi per 12 mesi rispetto all'acido acetilsalicilico nei bambini di età compresa tra 2 e 8 anni con fisiologia tipo ventricolo unico che erano stati sottoposti all'intervento di Fontan. I pazienti hanno ricevuto dosi di rivaroxaban adattate al peso corporeo ([n=76], esposizioni corrispondenti a quelle della dose giornaliera di 10 mg negli adulti) o acido acetilsalicilico ([n=34] circa 5 mg/kg). Il dosaggio studiato in UNIVERSE per la tromboprofilassi era quindi inferiore e non può essere derivato dalla dose pediatrica approvata per il trattamento del TEV.

Nello studio UNIVERSE sono stati osservati pochi eventi tromboembolici (gruppo rivaroxaban (1 [1,6%]) rispetto al gruppo acido acetilsalicilico (3 [8,8%])) e la quantità di eventi emorragici è stata simile tra i bracci dello studio con 5 (7,8%) sanguinamenti clinicamente rilevanti (incluso 1 maggiore) nel gruppo rivaroxaban rispetto a 3 (8,8%; nessuno dei quali maggiore) nel gruppo acido acetilsalicilico.

#### 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 progressiva di trombosi, 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 modellizzazione 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 m<sup>2</sup>) 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**

<b>Intervalli temporali</b>								
<b>o.d.</b>	<b>N</b>	<b>12-&lt; 18 anni</b>	<b>N</b>	<b>6-&lt; 12 anni</b>				
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>b.i.d.</b>	<b>N</b>	<b>6-&lt; 12 anni</b>	<b>N</b>	<b>2-&lt; 6 anni</b>	<b>N</b>	<b>0,5-&lt; 2 anni</b>		
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,)		
<b>t.i.d.</b>	<b>N</b>	<b>2-&lt; 6 anni</b>	<b>N</b>	<b>Nascita-&lt; 2 anni</b>	<b>N</b>	<b>0,5 -&lt; 2 anni</b>	<b>N</b>	<b>Nascita-&lt; 0,5 anni</b>
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	5	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/1/08/472/050-051

## **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**

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

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Germania

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italia

Bayer Bitterfeld GmbH  
OrtsteilGreppin, Salegaster Chaussee 1  
06803 Bitterfeld-Wolfen  
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) per il rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire prima del lancio un materiale educativo da inviare a tutti i medici che ci si aspetta possano prescrivere/utilizzare Xarelto.

Il materiale educativo ha lo scopo di accrescere la consapevolezza sui potenziali rischi di sanguinamento durante il trattamento con Xarelto, e di fornire una guida su come gestire questi rischi.

Il materiale educativo per il medico deve contenere:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- La Guida alla Prescrizione
- La Tessera per il Paziente [testo incluso nell'Allegato III]
- La Tessera per il Paziente (Xarelto granuli per sospensione orale) [testo incluso nell'Allegato III]

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e l'aspetto grafico della Guida alla prescrizione, oltre al piano di comunicazione, con l'autorità competente di ogni stato membro prima della distribuzione del materiale educativo sul territorio.

La Guida alla prescrizione deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Dettagli sulla popolazione potenzialmente a più alto rischio di sanguinamento
- Raccomandazioni per la riduzione della dose nella popolazione a rischio
- Indicazioni sul passaggio da o verso il trattamento con rivaroxaban
- La necessità di assumere le compresse da 15 e 20 mg con del cibo
- Gestione delle situazioni di sovradosaggio
- Uso dei test di coagulazione ed interpretazione dei risultati
- L'informazione che tutti i pazienti devono essere sensibilizzati su:
  - Segni o sintomi di sanguinamento, e quando è necessario rivolgersi ad un operatore sanitario
  - Importanza dell'aderenza al trattamento prescritto
  - Necessità di assumere le compresse da 15 e 20 mg con del cibo
  - Necessità che il paziente porti sempre con sé la tessera che è presente in ogni confezione
  - L'importanza che il paziente informi gli operatori sanitari che sta assumendo Xarelto, nel caso debba subire un intervento od una procedura invasiva.
- Che tutti i genitori/caregiver di pazienti pediatriche e tutti i pazienti pediatriche trattati con Xarelto granuli per sospensione orale devono essere consigliati riguardo:
  - ricostituzione e dosaggio della sospensione orale

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve anche fornire una Tessera per il paziente in ogni confezione di medicinale, il cui testo è incluso nell'Allegato III.

Per assicurare la corretta ricostituzione ed il corretto uso di Xarelto granuli, un video di formazione per gli operatori sanitari e per i caregiver sarà reso disponibile dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in formato elettronico sulla pagina web aziendale (secondo i requisiti locali del paese). Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio invia le notifiche ai potenziali prescrittori in linea con il piano di comunicazione concordato con l'autorità nazionale competente, specificando l'ubicazione del video di formazione, la necessità di formazione e la documentazione della formazione.