



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RIVAROXABAN DOC 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 29,00 mg di lattosio, vedere paragrafo 4.4.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Compresses rotonde, biconvesse, di colore rosso chiaro con "10" impresso su un lato e lisce sull'altro lato.

Il diametro della compressa è di circa 8,6 mm ± 0,2 mm.

### 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 RIVAROXABAN DOC immediatamente e proseguire il giorno seguente con l'assunzione mono-giornaliera 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 RIVAROXABAN DOC 10 mg una volta al giorno, deve essere presa in considerazione una dose di RIVAROXABAN DOC 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 in commercio una confezione di rivaroxaban 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 RIVAROXABAN DOC immediatamente, per garantire l'assunzione giornaliera di 30 mg di RIVAROXABAN DOC. 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 mono-giornaliera, il paziente deve assumere RIVAROXABAN DOC immediatamente e proseguire il giorno successivo con l'assunzione mono-giornaliera 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 RIVAROXABAN DOC*

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 RIVAROXABAN DOC iniziata quando l'INR è  $\leq 2,5$ .

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

#### *Passaggio da RIVAROXABAN DOC agli antagonisti della vitamina K (AVK)*

Durante la transizione da RIVAROXABAN DOC 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 RIVAROXABAN DOC può contribuire a innalzare l'INR.

Nei pazienti che passano da RIVAROXABAN DOC 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 RIVAROXABAN DOC e AVK, l'INR deve essere determinato non prima che siano trascorse 24 ore dalla dose precedente di RIVAROXABAN DOC, ma prima della dose successiva. Dopo l'interruzione di RIVAROXABAN DOC, 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 RIVAROXABAN DOC*

Nei pazienti in trattamento con un anticoagulante parenterale, interrompere il trattamento con l'anticoagulante parenterale e iniziare la terapia con RIVAROXABAN DOC 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 RIVAROXABAN DOC agli anticoagulanti parenterali*

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

#### 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 RIVAROXABAN DOC 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).

- 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*

RIVAROXABAN DOC 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 rivaroxaban nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state studiate. Non ci sono dati disponibili. Pertanto, l'uso di RIVAROXABAN DOC 10 mg compresse non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni.

#### Modo di somministrazione

RIVAROXABAN DOC 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 RIVAROXABAN DOC 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).

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 clinica 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 RIVAROXABAN DOC 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 RIVAROXABAN DOC deve 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 rivaroxaban 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 1,6 volte), e questo può aumentare il rischio emorragico.

RIVAROXABAN DOC 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 le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban, RIVAROXABAN DOC deve essere usato con cautela (vedere paragrafo 4.5).

### Interazioni con altri medicinali

L'uso di RIVAROXABAN DOC non è raccomandato nei pazienti in trattamento concomitante 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 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 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 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 rivaroxaban 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 rivaroxaban in questa popolazione di pazienti. Il trattamento con RIVAROXABAN DOC 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 stata 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

RIVAROXABAN DOC 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 rivaroxaban 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 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).

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 RIVAROXABAN DOC 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 RIVAROXABAN DOC 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

RIVAROXABAN DOC 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 Cmax media di rivaroxaban, con aumento significativo degli effetti farmacodinamici: ciò può essere causa di un aumento del rischio emorragico. Pertanto, l'uso di RIVAROXABAN DOC non è raccomandato nei pazienti in trattamento concomitante per via sistemica con antimicotici azolici, quali ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo, o inibitori delle proteasi 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 Cmax. 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 Cmax 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 Cmax 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 Cmax 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 Cmax 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 altri effetti sui test della coagulazione (PT, aPTT). L'enoaparina 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<sub>valle</sub>) 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 osservato 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.

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 rivaroxaban 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, RIVAROXABAN DOC 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 rivaroxaban nelle donne che allattano non sono state stabilite. I dati ricavati dagli animali indicano che rivaroxaban è escreto nel latte materno. Pertanto, RIVAROXABAN DOC 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 sulla 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**

Rivaroxaban 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 della tromboembolia venosa (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi elettivi di sostituzione dell'anca o del ginocchio	6.097	10 mg	39 giorni
Prevenzione della TEV in pazienti allettati	3.997	10 mg	39 giorni
Trattamento di trombosi venosa profonda (TVP), 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 della TEV e prevenzione delle recidive della 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 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 della TEV nei pazienti adulti sottoposti a interventi elettivi di sostituzione dell'anca o del ginocchio	6,8% dei pazienti	5,9% dei pazienti
Prevenzione della 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 della TEV e prevenzione delle recidive della 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#	0,74 per 100 anni paziente*** #

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

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

\*\*\* 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 rivaroxaban 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 (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			Polmonite eosinofila	
<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 Epi-dermica 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, Nefropatia da anticoagulanti
<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 della TEV in pazienti adulti sottoposti ad interventi chirurgici elettivi di sostituzione dell'anca o del 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 rivaroxaban può essere associato a un aumento del rischio di sanguinamenti occulti o conclamati 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 rivaroxaban sono state segnalate le note complicanze delle emorragie gravi, come la sindrome compartimentale e la compromissione renale dovuta a ipoperfusione o la nefropatia da anticoagulanti. 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 all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 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. 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 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

*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**

Popolazione di studio	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
	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 di 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**

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)

È stata condotta una pooled analysis predefinita sugli endpoint degli studi Einstein DVT e PE (vedere Tabella 7).

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

Popolazione in studio	8.281 pazienti con TVP sintomatica acuta o EP	
	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 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 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 sintomatica*	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), 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 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		
Dose del trattamento	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 media 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 per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento contenente rivaroxaban 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<sub>max</sub>) 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<sub>max</sub> 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 %, 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub>) 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<sub>ss</sub> di circa 50 litri.

### Biotrasformazione ed eliminazione

Approssimativamente i 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 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 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 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 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 viene descritto al meglio tramite un modello Emax. Per il PT, il modello di regressione lineare generalmente descrive meglio i dati. A seconda dei differenti reagenti PT 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. 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 non sono state stabilite nell'indicazione della prevenzione primaria di TEV per bambini e adolescenti fino a 18 anni.

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

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, 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

Sodio laurilsolfato

Lattosio

Poloxamer 188

Cellulosa microcristallina (E460)

Croscarmellosa sodica

Magnesio stearato (E470b)

Silice colloidale anidra (E551)

#### Film di rivestimento

Ipromellosa (E464)  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 3350 (E1521)  
Ferro ossido rosso (E172)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Validità**

4 anni

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Blister in alluminio-PVC/PE/PVdC in confezioni da 10 o 30 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 10 mg.

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

DOC Generici Srl  
Via Turati 40  
20121 Milano  
Italia

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

049651021      10 mg compresse rivestite con film – 10 compresse in blister AL/PVC/PE/PVDC  
049651033      10 mg compresse rivestite con film – 30 compresse in blister AL/PVC/PE/PVDC

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: febbraio 2023

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Aprile 2024