

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

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

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 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).

Compresses 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).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

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

Inoltre, i pazienti devono 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 valutata 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.

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 Normalized 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. eparina 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).

##### *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 nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state verificate. Non ci sono dati disponibili. Pertanto l'uso di Xarelto non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni.

### Modo di somministrazione

Per uso orale.

Xarelto può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

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 di Xarelto può anche essere somministrata tramite sonda gastrica, previa conferma del corretto posizionamento della sonda. La compressa frantumata deve essere somministrata con una piccola quantità d'acqua tramite sonda gastrica, che successivamente deve essere risciacquata con acqua (vedere paragrafo 5.2).

### **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, intervento chirurgico cerebrale, spinale od oftalmico, recente emorragia intracranica, varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arteriovenose, 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).

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**

L'efficacia e la sicurezza di Xarelto sono state studiate in associazione con gli agenti antiplastrinici aspirina e clopidogrel/ticlopidina. Il trattamento con altri agenti antiplastrinici, come 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.

Negli studi clinici i sanguinamenti della mucosa (ad es. epistassi, sanguinamenti gengivali, gastrointestinali e genito-urinari) 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.

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 in trattamento concomitante con medicinali che influiscono sull'emostasi, come i medicinali anti-infiammatori non steroidei (FANS), l'acido acetilsalicilico e gli antiaggreganti piastrinici. Per i pazienti a rischio di ulcera peptica può essere preso in considerazione un idoneo trattamento profilattico (vedere paragrafo 4.5).

Dopo una sindrome coronarica acuta, il paziente in trattamento con Xarelto e ASA o con Xarelto e ASA più clopidogrel/ticlopidina deve 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 SCA:

- > 75 anni di età se somministrato insieme con il solo ASA o ad ASA più clopidogrel o ticlopidina
- con basso peso corporeo (< 60 kg) se somministrato insieme con il solo ASA o ad ASA più clopidogrel o ticlopidina

### Pazienti con pregresso ictus o TIA

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 SCA con pregresso ictus o TIA, ma i limitati dati di efficacia disponibili indicano che questi pazienti non traggono beneficio dal trattamento.

### 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 rivaroxaban 2.5 mg con il solo ASA o con ASA più clopidogrel o ticlopidina 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 (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia non è noto il tempo esatto per raggiungere, in ciascun paziente, un effetto anticoagulante sufficientemente basso.

Gli antiaggreganti piastrinici vanno sospesi secondo le istruzioni del produttore.

### 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 piastrinici 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 paragrafo 5.2).

### Informazioni sugli eccipienti

Xarelto contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

## **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 da debole a 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  $C_{max}$ . Tale aumento non è considerato clinicamente rilevante. (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. Questo aumento non è considerato clinicamente rilevante.

Nei soggetti con compromissione renale lieve, l'eritromicina (500 mg tre volte al giorno) ha indotto un aumento medio 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 medio 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. Tale aumento non è considerato clinicamente rilevante (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 paragrafo 4.3 e 4.4).

#### FANS / antiaggreganti piastrinici

Dopo somministrazione concomitante di rivaroxaban (15 mg) ed ibuprofene (500 mg) 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).

#### 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. 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 undici studi di fase III che hanno coinvolto 32.625 pazienti esposti a rivaroxaban (vedere Tabella 1).



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

Indicazione	Numero di pazienti*	Dose massima giornaliera	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 tromboembolismo venoso in pazienti allettati	3.997	10 mg	39 giorni
Trattamento della TVP, dell'EP e prevenzione delle recidive	4.556	Giorno 1 – 21: 30 mg Giorno 22 e successivi: 20 mg	21 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

\*Pazienti esposti ad almeno una dose di rivaroxaban

Le reazioni avverse segnalate più comunemente nei pazienti trattati con rivaroxaban sono stati i sanguinamenti (vedere paragrafo 4.4. e “Descrizione di particolari reazioni avverse” in basso). I sanguinamenti segnalati più comunemente ( $\geq 4\%$ ) sono stati epistassi (5,9 %) ed emorragia del tratto gastrointestinale (4,2 %).

In totale, nel 67% circa dei pazienti esposti ad almeno una dose di rivaroxaban sono stati osservati eventi avversi insorti durante il trattamento. Il 22% circa dei pazienti ha manifestato eventi avversi considerati correlati al trattamento da parte degli sperimentatori. Nei pazienti trattati con 10 mg di Xarelto e sottoposti a interventi di sostituzione di anca o di ginocchio ed in pazienti ospedalizzati per cause mediche, si sono verificati eventi emorragici rispettivamente nel 6,8% e nel 12,6% dei pazienti ed è comparsa anemia rispettivamente nel 5,9% e nel 2,1% dei pazienti. Nei pazienti trattati con 15 mg di Xarelto due volte al giorno seguiti da 20 mg una volta al giorno per il trattamento della TVP o dell'EP, oppure con 20 mg una volta al giorno per la prevenzione delle recidive di TVP ed EP, si sono verificati eventi emorragici nel 27,8% circa dei pazienti ed è comparsa anemia nel 2,2% circa dei pazienti. Nei pazienti trattati per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica sono state segnalate emorragie di qualsiasi tipo o entità con una frequenza di 28 per 100 anni-paziente ed anemia con una frequenza di 2,5 per 100 anni-paziente. In pazienti trattati per la prevenzione di eventi aterotrombotici dopo sindrome coronarica acuta (SCA), i sanguinamenti di ogni tipo di gravità sono stati riportati con una frequenza di 22 per 100 anni-paziente. L'anemia è stata riportata con una frequenza di 1,4 per 100 anni-paziente.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate con Xarelto sono riportate nella tabella 2 sottostante, 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 ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

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

molto raro ( $< 1/10.000$ )

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

**Tabella 2: Tutte le reazioni avverse insorte durante il trattamento segnalate nei pazienti negli studi di fase III**

Comune	Non comune	Rara	Non nota
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			
Anemia (incl. i rispettivi parametri di laboratorio)	Trombocitemia (incl. aumento della conta piastrinica) <sup>A</sup>		
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			
	Reazione allergica, dermatite allergica		
<b>Patologie del sistema nervoso</b>			
Capogiro, cefalea	Emorragia cerebrale e intracranica, sincope		
<b>Patologie dell'occhio</b>			
Emorragia oculare (incl. emorragia congiuntivale)			
<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, emorragie del tratto gastrointestinale (incl. emorragia rettale), dolore gastrointestinale e addominale, dispepsia, nausea, costipazione <sup>A</sup> , diarrea, vomito <sup>A</sup>	Bocca secca		
<b>Patologie epatobiliari</b>			
	Disfunzione epatica	Ittero	
<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		
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			
Dolore alle estremità <sup>A</sup>	Emartrosi	Emorragia muscolare	Sindrome compartimentale secondaria all'emorragia

Comune	Non comune	Rara	Non nota
<b>Patologie renali e urinarie</b>			
Emorragie del tratto urogenitale (incl. ematuria e menorragia <sup>B</sup> ), compromissione renale (incl. aumento della creatininemia, aumento dell'azotemia) <sup>A</sup>			Insufficienza renale/insufficienza renale acuta secondaria a un'emorragia in grado di causare ipoperfusione
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			
Febbre <sup>A</sup> , edema periferico, riduzione delle forze e dell'energia (incl. affaticamento e astenia)	Sensazione di indisposizione (incl. malessere)	Edema localizzato <sup>A</sup>	
<b>Esami diagnostici</b>			
Aumento delle transaminasi	Aumento della bilirubina, della fosfatasi alcalina <sup>A</sup> , della LDH <sup>A</sup> , della lipasi <sup>A</sup> , dell'amilasi <sup>A</sup> , della GGT <sup>A</sup>	Aumento della bilirubina coniugata (con o senza contemporaneo aumento della ALT)	
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>			
Emorragia postprocedurale (incl. anemia postoperatoria ed emorragia dalla ferita), contusione, secrezione dalla ferita <sup>A</sup>		Pseudoaneurisma vascolare <sup>C</sup>	

A: osservato nella prevenzione del tromboembolismo venoso (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)

#### Descrizione di particolari reazioni avverse

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) 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 ritenuto opportuno, effettuare dei controlli di laboratorio su emoglobina/ematocrito per rilevare dei sanguinamenti occulti. 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 Rischio emorragico al paragrafo 4.4). 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.

### Osservazioni *post-marketing*

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate dopo l'immissione in commercio in associazione temporale con l'uso di Xarelto. La frequenza di tali reazioni avverse segnalate nell'esperienza *post-marketing* non può essere stimata.

Disturbi del sistema immunitario: Angioedema ed edema allergico (Negli studi raggruppati di fase III, questi eventi sono stati non comuni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )).

Patologie epatobiliari: Colestasi, Epatite (incluso danno epatocellulare) (Negli studi raggruppati di fase III, questi eventi sono stati rari ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )).

Patologie del sistema emolinfopoietico: Trombocitopenia (Negli studi raggruppati di fase III, questi eventi sono stati non comuni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )).

### 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 600 mg senza complicanze emorragiche o altre reazioni avverse. 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. Non è disponibile alcun antidoto specifico che possa antagonizzare gli effetti farmacodinamici di rivaroxaban.

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 somministrare un agente procoagulante specifico per l'inversione dell'effetto anticoagulante, come il concentrato di complesso protrombinico (PCC), il concentrato di complesso protrombinico attivato (APCC) o il fattore VIIa ricombinante (r-FVIIa).

Tuttavia, ad oggi esiste un'esperienza clinica molto limitata con l'uso di questi prodotti 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: 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 (International Normalized Ratio) 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

Il programma clinico di rivaroxaban è stato creato per dimostrare l'efficacia di Xarelto nella prevenzione della morte cardiovascolare (CV), dell'infarto del miocardio o dell'ictus nei soggetti con SCA recente (infarto del miocardio con sopraslivellamento ST [ST-elevation myocardial infarction, STEMI], infarto del miocardio 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: Xarelto 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 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 infarto del miocardio. 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 Xarelto 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, Xarelto ha ridotto in misura significativa l'endpoint primario composto di morte CV, infarto del miocardio o ictus. Il beneficio era determinato da una riduzione di morte CV ed infarto del miocardio che comparivano in breve tempo e con un trattamento costante avevano effetto per tutto il periodo del trattamento stesso (vedere tabella 3 e figura 1). Anche il primo endpoint secondario (morte per qualsiasi causa, infarto del miocardio 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 3). I tassi di incidenza dell'outcome primario di sicurezza (eventi emorragici maggiori non CABG TIMI) sono stati più elevati nei pazienti trattati con Xarelto in confronto ai pazienti che hanno ricevuto il placebo (vedere Tabella 5). Tuttavia, i tassi di incidenza sono stati analoghi con Xarelto e placebo in termini di eventi emorragici fatali, ipotensione necessitante di un trattamento con agenti inotropi endovenosi e interventi chirurgici per emorragie persistenti.

Nella tabella 4 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 3: Risultati di efficacia dello studio di fase III ATLAS ACS 2 TIMI 51**

Popolazione in studio	Pazienti con recente sindrome coronarica acuta <sup>a)</sup>	
Dosaggio durante il trattamento	Xarelto 2,5 mg, due volte al giorno, N=5.114 n(%) rapporto di rischio (IC 95%) p-value <sup>b)</sup>	Placebo N=5.113 n(%)
Morte cardiovascolare, infarto del miocardio o ictus	313 (6,1 %) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	376 (7,4%)
Morte per qualsiasi causa, infarto del miocardio 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%)
Infarto del miocardio	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 4: Risultati di efficacia dello studio di fase III ATLAS ACS 2 TIMI 51 in pazienti sottoposti a PCI**

Popolazione in studio	Pazienti con recente sindrome coronarica acuta sottoposti a PCI <sup>a)</sup>	
Dosaggio durante il trattamento	Xarelto 2,5 mg, due volte al giorno, N=3114 N (%) rapporto di rischio (IC 95%) p-value <sup>b)</sup>	Placebo N=3096 N (%)
Morte cardiovascolare, infarto del miocardio 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 %)
Infarto del miocardio	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 %)

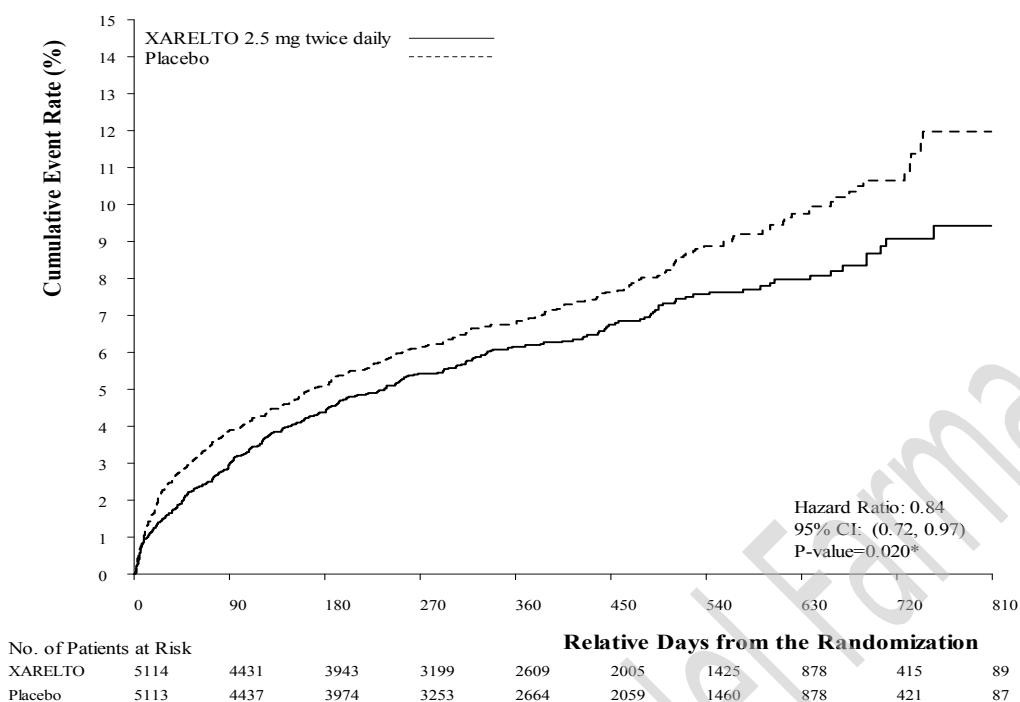
- a) analisi della popolazione intent to treat modificata (analisi della popolazione intent to treat totale, per trombosi dello stent) b) vs. placebo; Log-Rank p-value  
\*\* nominalmente significativo

**Tabella 5: Risultati di sicurezza dello studio di fase III ATLAS ACS 2 TIMI 51**

Popolazione in studio	Pazienti con recente sindrome coronarica acuta <sup>a)</sup>	
Dosaggio durante il trattamento	Xarelto 2,5 mg, due volte al giorno, N=5.115 n (%) rapporto di rischio (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)



### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Xarelto in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento di eventi tromboembolici. 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.

Xarelto 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. Xarelto 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) µg/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 µg/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 verificate.

## **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  
Sodio laurilsolfato  
Magnesio stearato

Pellicola di rivestimento:

Macrogol 3350  
Ipromellosa  
Titanio diossido (E 171)  
Ossido di ferro giallo (E 172)

**6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità**

3 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 PP/alluminio in scatole da 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 o 196 compresse rivestite con film o blister divisibile per dose unitaria in scatole da 10 x 1 o 100 x 1 o in confezioni multiple contenenti 100 compresse rivestite con film (10 confezioni da 10 x 1).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

**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

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

Data della prima autorizzazione: 30 settembre 2008  
Data del rinnovo più recente: 22 maggio 2013

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

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

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

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 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.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

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.

#### *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 Normalized 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. eparina 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).

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 con cirrosi e 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 nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state valutate. Non ci sono dati disponibili. Pertanto, l'uso di Xarelto non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni.

### Modo di somministrazione

Per uso orale. Xarelto può essere assunto indipendentemente dai pasti (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

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 di Xarelto può anche essere somministrata tramite sonda gastrica, previa conferma del corretto posizionamento della sonda. La compressa frantumata deve essere somministrata con

una piccola quantità d'acqua tramite sonda gastrica, che successivamente deve essere risciacquata con acqua (vedere paragrafo 5.2).

### 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, intervento chirurgico cerebrale, spinale od oftalmico, recente emorragia intracranica, varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arteriovenose, 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.

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### Rischio emorragico

Diverse sottopopolazioni di pazienti, descritte di seguito in dettaglio, hanno un rischio emorragico aumentato. Tali pazienti devono essere sottoposti ad attento monitoraggio riguardo ai segni e ai sintomi di complicanze emorragiche ed anemia dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.8). 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. Si sconsiglia l'uso in pazienti con clearance della creatinina < 15 ml/min. (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Nei pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30 - 49 ml/min) trattati contemporaneamente con altri medicinali che inducono un aumento delle 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). Tali sostanze attive 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. Per i pazienti a rischio di ulcera peptica 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 deve essere usato con cautela 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 retinopatia vascolare
- bronchiectasia o anamnesi di emorragia polmonare

#### 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.

#### 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).



### Informazioni sugli eccipienti

Xarelto contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

## **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. Claritromicina (500 mg due volte al giorno), ad esempio, considerata un inibitore potente di CYP3A4 e un inibitore da debole a 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  $C_{max}$ . Tale aumento non è considerato clinicamente rilevante. (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. Questo aumento non è considerato clinicamente rilevante.

Nei soggetti con compromissione renale lieve, l'eritromicina (500 mg tre volte al giorno) ha indotto un aumento medio 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 medio 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. Tale aumento non è considerato clinicamente rilevante (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).

#### 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 ( $C_{\text{valle}}$ ) 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, a 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 undici studi di fase III che hanno coinvolto 32.625 pazienti esposti a rivaroxaban (vedere Tabella 1).

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

<b>Indicazione</b>	<b>Numero di pazienti*</b>	<b>Dose massima giornaliera</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 tromboembolismo venoso in pazienti allettati	3.997	10 mg	39 giorni
Trattamento della TVP, dell'EP e prevenzione delle recidive	4.556	Giorno 1 – 21: 30 mg Giorno 22 e successivi: 20 mg	21 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

\*Pazienti esposti ad almeno una dose di rivaroxaban

Le reazioni avverse segnalate più comunemente nei pazienti trattati con rivaroxaban sono stati i sanguinamenti (vedere paragrafo 4.4. e "Descrizione di particolari reazioni avverse" in basso). I sanguinamenti segnalati più comunemente ( $\geq 4\%$ ) sono stati epistassi (5,9 %) ed emorragia del tratto gastrointestinale (4,2 %).

In totale, nel 67% circa dei pazienti esposti ad almeno una dose di rivaroxaban sono stati osservati eventi avversi insorti durante il trattamento. Il 22% circa dei pazienti ha manifestato eventi avversi considerati correlati al trattamento da parte degli sperimentatori. Nei pazienti trattati con 10 mg di Xarelto e sottoposti a interventi di sostituzione di anca o di ginocchio ed in pazienti ospedalizzati per cause mediche, si sono verificati eventi emorragici rispettivamente nel 6,8% e nel 12,6% circa dei pazienti ed è comparsa anemia rispettivamente nel 5,9% e nel 2,1% circa dei pazienti. Nei pazienti trattati con 15 mg di Xarelto due volte al giorno seguiti da 20 mg una volta al giorno per il trattamento della TVP o dell'EP, oppure con 20 mg una volta al giorno per la prevenzione delle recidive di TVP ed EP, si sono verificati eventi emorragici nel 27,8% circa dei pazienti ed è comparsa anemia nel 2,2% circa dei pazienti. Nei pazienti trattati per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica sono state segnalate emorragie di qualsiasi tipo o entità con una frequenza

di 28 per 100 anni-paziente ed anemia con una frequenza di 2,5 per 100 anni-paziente. In pazienti trattati per la prevenzione di eventi aterotrombotici dopo sindrome coronarica acuta (SCA), i sanguinamenti di ogni tipo di gravità sono stati riportati con una frequenza di 22 per 100 anni-paziente. L'anemia è stata riportata con una frequenza di 1,4 per 100 anni-paziente.

#### Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate con Xarelto sono riportate nella tabella 2 sottostante, 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 ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

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

molto rara ( $< 1/10.000$ )

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

**Tabella 2: Tutte le reazioni avverse insorte durante il trattamento segnalate nei pazienti negli studi di fase III**

Comune	Non comune	Rara	Non nota
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			
Anemia (incl. i rispettivi parametri di laboratorio)	Trombocitemia (incl. aumento della conta piastrinica) <sup>A</sup>		
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			
	Reazione allergica, dermatite allergica		
<b>Patologie del sistema nervoso</b>			
Capogiro, cefalea	Emorragia cerebrale e intracranica, sincope		
<b>Patologie dell'occhio</b>			
Emorragia oculare (incl. emorragia congiuntivale)			
<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, emorragie del tratto gastrointestinale (incl. emorragia rettale), dolore gastrointestinale e addominale, dispepsia, nausea, costipazione <sup>A</sup> , diarrea, vomito <sup>A</sup>	Bocca asciutta		
<b>Patologie epatobiliari</b>			
	Disfunzione epatica	Ittero	

Comune	Non comune	Rara	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		
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			
Dolore alle estremità <sup>A</sup>	Emartrosi	Emorragia muscolare	Sindrome compartimentale secondaria all'emorragia
<b>Patologie renali e urinarie</b>			
Emorragie del tratto urogenitale (incl. ematuria e menorragia <sup>B</sup> ), compromissione renale (incl. aumento della creatinemia, aumento dell'uremia) <sup>A</sup>			Compromissione renale/compromissione renale acuta secondaria a un'emorragia in grado di causare ipoperfusione
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			
Febbre <sup>A</sup> , edema periferico, riduzione delle forze e dell'energia (incl. affaticamento e astenia)	Sensazione di indisposizione (incl. malessere)	Edema localizzato <sup>A</sup>	
<b>Esami diagnostici</b>			
Aumento delle transaminasi	Aumento della bilirubina, della fosfatasi alcalina <sup>A</sup> , della LDH <sup>A</sup> , della lipasi <sup>A</sup> , dell'amilasi <sup>A</sup> , della GGT <sup>A</sup>	Aumento della bilirubina coniugata (con o senza contemporaneo aumento della ALT)	
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>			
Emorragia postprocedurale (incl. anemia postoperatoria ed emorragia dalla ferita), contusione, secrezione dalla ferita <sup>A</sup>		Pseudoaneurisma vascolare <sup>C</sup>	

A: osservato nella prevenzione del tromboembolismo venoso (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)

#### 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 dell'entità o portata 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) 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. Il rischio emorragico può essere aumentato in determinate categorie di pazienti, ad es. nei pazienti con grave ipertensione arteriosa non controllata e/o trattati congiuntamente con altri medicinali che abbiano effetti sull'emostasi (vedere Rischio emorragico al paragrafo 4.4). Le mestruazioni possono essere di intensità e/o durata maggiore. Le complicanze emorragiche possono presentarsi con debolezza, astenia, 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.

#### Osservazioni post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate dopo l'immissione in commercio in associazione temporale con l'uso di Xarelto. La frequenza di tali reazioni avverse segnalate nell'esperienza post-marketing non può essere stimata.

Disturbi del sistema immunitario: Angioedema ed edema allergico (Negli studi raggruppati di fase III, questi eventi sono stati non comuni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )).

Patologie epatobiliari: Colestasi, Epatite (incluso danno epatocellulare) (Negli studi raggruppati di fase III, questi eventi sono stati rari ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )).

Patologie del sistema emolinfopoietico: Trombocitopenia (Negli studi raggruppati di fase III, questi eventi sono stati non comuni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )).

#### 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 600 mg senza complicanze emorragiche o altre reazioni avverse. 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. Non è disponibile alcun antidoto specifico che possa antagonizzare gli effetti farmacodinamici di rivaroxaban.

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, può essere considerata la somministrazione di un agente procoagulante specifico per l'inversione dell'effetto anticoagulante, come il concentrato di complesso protrombinico (PCC), il concentrato di complesso protrombinico attivato (APCC) o il fattore VIIa ricombinante (r-FVIIa).

Tuttavia, ad oggi esiste un'esperienza clinica molto limitata con l'uso di questi prodotti 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: 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 (International Normalized Ratio) 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 anti-fattore Xa opportunamente calibrato (vedere paragrafo 5.2).

#### Efficacia e sicurezza clinica

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 3), 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 3: 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 o 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 e 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; 95% IC 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; 95% IC 0,67-1,80). I risultati dello studio non interventistico si sono dimostrati coerenti con i risultati degli studi registrativi randomizzati.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Xarelto in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento di eventi tromboembolici.

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. Circa 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 di una dose di 10 mg, 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.

Xarelto 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. Xarelto 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) µg/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 µg/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 verificate.

### 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  
Sodio laurilsolfato  
Magnesio stearato

#### Pellicola di rivestimento:

Macrogol 3350  
Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Ossido di ferro rosso (E172)

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 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 PP /pellicola d'alluminio o blister in PVC / PVDC / pellicola d'alluminio in scatole da 5, 10 o 30 compresse rivestite con film o blister divisibile per dose unitaria in scatole da 10 x 1 o 100 x 1 compresse rivestite con film.

Blister in PP /pellicola d'alluminio divisibile per dose unitaria in confezioni multiple contenenti 100 compresse rivestite con film (10 confezioni da 10 x 1).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

## **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.

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

Data della prima autorizzazione: 30 settembre 2008  
Data del rinnovo più recente: 22 maggio 2013

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

{MM/AAAA}

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

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

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 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

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)

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

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

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*

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, come riportato nella tabella sottostante.

	Schema posologico	Dose massima giornaliera
Giorno 1 - 21	15 mg due volte al giorno	30 mg
Giorno 22 e successivi	20 mg una volta al giorno	20 mg

Per supportare il cambio dose da 15 mg a 20 mg dopo il giorno 21, è disponibile una confezione di inizio trattamento di 4 settimane di Xarelto per il trattamento della TVP/EP (vedere sezione 6.5).

La durata della terapia deve essere personalizzata dopo un'attenta valutazione del beneficio del trattamento in rapporto al rischio emorragico (vedere paragrafo 4.4). La durata breve della terapia (almeno 3 mesi) dev'essere basata su fattori di rischio transitori (ad es. un intervento chirurgico recente, come pure un trauma od un'immobilizzazione), mentre una durata più lunga dev'essere basata su fattori di rischio permanenti o TVP idiopatica o 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 (giorno 22 e successivi), 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 prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica, il trattamento con AVK deve essere interrotto e la terapia con Xarelto iniziata quando l'International Normalized Ratio (INR) è  $\leq 3,0$ .

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'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. eparina 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 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, 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 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 dev'essere presa in considerazione solo se la valutazione del rischio di sanguinamenti per il paziente è maggiore del rischio di recidive 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).

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

### *Pazienti sottoposti a cardioversione*

Il trattamento con Xarelto può essere iniziato o continuato nei pazienti che necessitino di cardioversione. Per la cardioversione guidata da Ecografia Trans-Esofagea (TEE) nei 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.

## Modo di somministrazione

Per uso orale.

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

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 di Xarelto può anche essere somministrata tramite sonda gastrica, previa conferma del corretto posizionamento della sonda. La compressa frantumata deve essere somministrata con una piccola quantità d'acqua tramite sonda gastrica, che successivamente deve essere risciacquata con acqua. Dopo la somministrazione delle compresse rivestite con film frantumate da 15 mg o 20 mg di Xarelto, la dose deve essere seguita immediatamente dalla nutrizione enterale (vedere paragrafo 5.2).

### 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, intervento chirurgico cerebrale, spinale od oftalmico, recente emorragia intracranica, varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arteriovenose, 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 in condizioni di aumentato rischio di emorragia. La somministrazione di Xarelto dev'essere sospesa in caso di grave emorragia.

Negli studi clinici i sanguinamenti della mucosa (ad es. epistassi, sanguinamenti gengivali, gastrointestinali e genito-urinari) 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.

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. Si sconsiglia l'uso nei 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. Per i pazienti a rischio di ulcera peptica 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 protesi valvolari

La sicurezza e l'efficacia di Xarelto non sono state studiate nei pazienti con protesi valvolari cardiache; pertanto, non vi sono dati a sostegno di un'azione anticoagulante adeguata da parte di Xarelto 20 mg (15 mg nei pazienti con compromissione renale moderata o grave) in questa popolazione di pazienti. Il trattamento con Xarelto non è consigliato in questi pazienti.

#### 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 all'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.

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 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).

#### Informazioni sugli eccipienti

Xarelto contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

### **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 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 da debole a 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  $C_{max}$ . Tale aumento non è considerato clinicamente rilevante. (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. Questo aumento non è considerato clinicamente rilevante.

Nei soggetti con compromissione renale lieve l'eritromicina (500 mg tre volte al giorno) ha indotto un aumento medio 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 medio 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. Tale aumento non è considerato clinicamente rilevante (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'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 paragrafi 4.3 e o 4.4).

#### FANS / antiaggreganti piastrinici

Dopo somministrazione concomitante di rivaroxaban (15 mg) ed naproxene (500 mg) 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).

#### 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 osservato 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 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 undici studi di fase III che hanno coinvolto 32.625 pazienti esposti a rivaroxaban (vedere Tabella 1).

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

Indicazione	Numero di pazienti*	Dose massima giornaliera	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 tromboembolismo venoso in pazienti allettati	3.997	10 mg	39 giorni
Trattamento della TVP, dell'EP e prevenzione delle recidive	4.556	Giorno 1 – 21: 30 mg Giorno 22 e successivi: 20 mg	21 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

\*Pazienti esposti ad almeno una dose di rivaroxaban

Le reazioni avverse segnalate più comunemente nei pazienti trattati con rivaroxaban sono stati i sanguinamenti (vedere paragrafo 4.4. e “Descrizione di particolari reazioni avverse” in basso). I sanguinamenti segnalati più comunemente ( $\geq 4\%$ ) sono stati epistassi (5,9 %) ed emorragia del tratto gastrointestinale (4,2 %).

In totale, nel 67% circa dei pazienti esposti ad almeno una dose di rivaroxaban sono stati osservati eventi avversi insorti durante il trattamento. Il 22% circa dei pazienti ha manifestato eventi avversi considerati correlati al trattamento da parte degli sperimentatori. Nei pazienti trattati con 10 mg di Xarelto e sottoposti a interventi di sostituzione di anca o di ginocchio ed in pazienti ospedalizzati per cause mediche, si sono verificati eventi emorragici rispettivamente nel 6,8% e nel 12,6% dei pazienti ed è comparsa anemia rispettivamente nel 5,9% e nel 2,1% dei pazienti. Nei pazienti trattati con 15 mg di Xarelto due volte al giorno seguiti da 20 mg una volta al giorno per il trattamento della TVP o dell'EP, oppure con 20 mg una volta al giorno per la prevenzione delle recidive di TVP ed EP, si sono verificati eventi emorragici nel 27,8% circa dei pazienti ed è comparsa anemia nel 2,2% circa dei pazienti. Nei pazienti trattati per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica sono state segnalate emorragie di qualsiasi tipo o entità con una frequenza di 28 per 100 anni-paziente ed anemia con una frequenza di 2,5 per 100 anni-paziente. In pazienti trattati per la prevenzione della morte per cause cardiovascolari e dell'infarto del miocardio dopo sindrome coronarica acuta (ACS), i sanguinamenti di ogni tipo di gravità sono stati riportati con una frequenza di 22 per 100 anni-paziente. L'anemia è stata riportata con una frequenza di 1,4 per 100 anni-paziente.

#### Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate con Xarelto sono riportate nella tabella 2 sottostante, 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 ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

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

molto rara ( $< 1/10.000$ )

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

**Tabella 2: Tutte le reazioni avverse insorte durante il trattamento segnalate nei pazienti negli studi di fase III**

Comune	Non comune	Rara	Non nota
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			
Anemia (incl. i rispettivi parametri di laboratorio)	Trombocitemia (incl. aumento della conta piastrinica) <sup>A</sup>		
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			
	Reazione allergica, dermatite allergica		
<b>Patologie del sistema nervoso</b>			
Capogiro, cefalea	Emorragia cerebrale e intracranica, sincope		
<b>Patologie dell'occhio</b>			
Emorragia oculare (incl. emorragia congiuntivale)			
<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, emorragie del tratto gastrointestinale (incl. emorragia rettale), dolore gastrointestinale e addominale, dispepsia, nausea, costipazione <sup>A</sup> , diarrea, vomito <sup>A</sup>	Bocca asciutta		
<b>Patologie epatobiliari</b>			
	Disfunzione epatica	Ittero	
<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		
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			
Dolore alle estremità <sup>A</sup>	Emartrosi	Emorragia muscolare	Sindrome compartimentale secondaria all'emorragia

Comune	Non comune	Rara	Non nota
<b>Patologie renali e urinarie</b>			
Emorragie del tratto urogenitale (incl. ematuria e menorragia <sup>B</sup> ), compromissione renale (incl. aumento della creatininemia, aumento dell'azotemia) <sup>A</sup>			Compromissione renale/compromissione renale acuta secondaria a un'emorragia in grado di causare ipoperfusione
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			
Febbre <sup>A</sup> , edema periferico, riduzione delle forze e dell'energia (incl. affaticamento e astenia)	Sensazione di indisposizione (incl. malessere)	Edema localizzato <sup>A</sup>	
<b>Esami diagnostici</b>			
Aumento delle transaminasi	Aumento della bilirubina, della fosfatasi alcalina <sup>A</sup> , della LDH <sup>A</sup> , della lipasi <sup>A</sup> , dell'amilasi <sup>A</sup> , della GGT <sup>A</sup>	Aumento della bilirubina coniugata (con o senza contemporaneo aumento della ALT)	
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>			
Emorragia postprocedurale (incl. anemia postoperatoria ed emorragia dalla ferita), contusione, secrezione dalla ferita <sup>A</sup>		Pseudoaneurisma vascolare <sup>C</sup>	

A: osservato nella prevenzione del tromboembolismo venoso (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 ACS (a seguito di un intervento coronarico percutaneo)

#### Descrizione di particolari reazioni avverse

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) 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. 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 Rischio emorragico al paragrafo 4.4). 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.

### Osservazioni *post-marketing*

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate dopo l'immissione in commercio in associazione temporale con l'uso di Xarelto. La frequenza di tali reazioni avverse segnalate nell'esperienza *post-marketing* non può essere stimata.

Disturbi del sistema immunitario: Angioedema ed edema allergico (Negli studi raggruppati di fase III, questi eventi sono stati non comuni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )).

Patologie epatobiliari: Colestasi, Epatite (incluso danno epatocellulare) (Negli studi raggruppati di fase III, questi eventi sono stati rari ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )).

Patologie del sistema emolinfopoietico: Trombocitopenia (Negli studi raggruppati di fase III, questi eventi sono stati non comuni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )).

### 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 600 mg senza complicanze emorragiche o altre reazioni avverse. 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. Non è disponibile alcun antidoto specifico che possa antagonizzare gli effetti farmacodinamici di rivaroxaban.

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, può essere considerata la somministrazione di un agente procoagulante specifico per l'inversione dell'effetto anticoagulante, come il concentrato di complesso protrombinico (PCC), il concentrato di complesso protrombinico attivato (APCC) o il fattore VIIa ricombinante (r-FVIIa).

Tuttavia, ad oggi esiste un'esperienza clinica molto limitata con l'uso di questi prodotti 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 limitata esperienza con l'acido tranexamico mentre non vi è alcuna esperienza con l'acido aminocaproico e l'aprotinina. Non esistono né un rationale 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: 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 (International Normalised Ratio) 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 anti-fattore Xa opportunamente calibrato (vedere paragrafo 5.2).

#### Efficacia clinica e sicurezza

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

Il programma clinico di Xarelto è stato sviluppato per dimostrarne l'efficacia 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 Xarelto 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.

Xarelto si è dimostrato non inferiore al warfarin per l'endpoint primario composto 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 3 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 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 4).

**Tabella 3: Risultati di efficacia dello studio di fase III ROCKET AF**

Popolazione in studio	Analisi di efficacia ITT in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare		
Dosaggio durante il trattamento	Xarelto 20 mg una volta al giorno (15 mg una volta al giorno in pazienti con compromissione renale) Eventi per 100 anni-pz	Warfarin titolato per un INR target di 2,5 (intervallo terapeutico da 2,0 a 3,0)  Eventi per 100 anni-pz	Rapporto di rischio (IC 95%) p-value, test per superiorità
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 4: Risultati di sicurezza dello studio di fase III ROCKET AF**

Popolazione in studio	Pazienti con fibrillazione atriale non valvolare <sup>a)</sup>		
Dosaggio durante il trattamento	Xarelto 20 mg una volta al giorno (15 mg una volta al giorno in pazienti con 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	Rapporto di rischio (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 6.785 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 sia per il CHADS<sub>2</sub> che 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.

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 cardiaco 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.

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

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

Oltre 9.400 pazienti sono stati studiati in tre studi clinici randomizzati controllati di fase III (Einstein DVT, Einstein PE ed Einstein Extension), ed è stata inoltre condotta una pool 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, in funzione della valutazione clinica dello sperimentatore, di 3, 6 o 12 mesi. 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 del medico.

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

Sia nello studio Einstein DVT che nello studio 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 è proseguito 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 aumentata di 6 o 12 mesi in pazienti che avevano completato un trattamento durato da 6 a 12 mesi per il tromboembolismo venoso, in funzione della valutazione clinica dello sperimentatore. Xarelto 20 mg una volta al giorno è stato confrontato con il placebo.

In tutti gli studi di fase III 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 e 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 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: 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 rapporto di rischio 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 del TEV recidivante ( $p=0,932$  per interazione). All'interno del terzile più alto in base al centro, il rapporto di rischio 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 clinicamente rilevanti) e secondario (eventi emorragici maggiori) erano simili nei due gruppi di trattamento.

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

Popolazione in studio	3.449 pazienti con trombosi venosa profonda acuta sintomatica	
Dosaggio e durata del trattamento	Xarelto <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 recidiva sintomatica*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP recidiva 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 fatali o morti in cui EP non possa 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 rapporto di rischio predefinito di 2,0); rapporto di rischio : 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); rapporto di rischio: 1,123 (0,749 – 1,684)). Il beneficio clinico netto predefinito (endpoint primario di efficacia più eventi emorragici maggiori) è stato riportato con un rapporto di rischio di 0,849 (95% CI: 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 rapporto di rischio 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 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 rapporto di rischio di 0,493 (95% CI: 0,308 – 0,789).

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

Popolazione in studio	4.832 pazienti con EP sintomatica acuta	
Dosaggio e durata del trattamento	Xarelto <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 fatali o morti in cui EP non possa 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 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 rapporto di rischio predefinito di 2,0); rapporto di rischio: 1.123 (0.749 – 1.684)

E' stata condotta una pool analysis predefinita sugli endpoint degli studi Einstein DVT e PE (vedere tabella 7).

**Tabella 7: Risultati di sicurezza ed efficacia 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	
Dosaggio e durata del trattamento	Xarelto <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 fatali o morti in cui EP non possa 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 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 rapporto di rischio predefinito di 1,75); rapporto di rischio: 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 rapporto di rischio di 0,771 ((95% CI: 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 clinicamente rilevanti) sono stati osservati tassi maggiori 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	
Posologia e durata del trattamento	Xarelto <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 per la quale l'EP non può essere esclusa	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Eventi emorragici maggiori	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Emorragia non maggiore clinicamente rilevante	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno

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

Oltre al programma di fase III EINSTein, è stato condotto uno studio (XALIA) di coorte prospettico, 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 il propensity-score, è stata utilizzata al fine di ridurre le differenze al basale, sebbene dei fattori confondenti potrebbero, nonostante tutto, influenzare il risultato. Gli hazard ratios corretti per sanguinamenti maggiori, recidive di TVE e morti per qualsiasi causa erano rispettivamente lo 0,77 (95% CI 0,40 - 1,50), 0,91 (95% CI 0,54 - 1,54) e 0,51 (95% CI 0,24 - 1,07).

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

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Xarelto in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento di eventi tromboembolici. 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.

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 Xarelto 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 Xarelto 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 Xarelto 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. Xarelto 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. Xarelto 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) µg/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 µg/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 verificate.

### 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  
Sodio laurilsolfato  
Magnesio stearato

#### Pellicola di rivestimento:

Macrogol 3350  
Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Ossido di ferro rosso (E172)

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 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 PP/alluminio in scatole da 10, 14, 28, 42 o 98 compresse rivestite con film o blister divisibile per dose unitaria in scatole da 10 x 1 compresse rivestite con film, 100 x 1 compresse rivestite con film o in confezioni multiple contenenti 100 compresse rivestite con film (10 confezioni da 10 x 1).

Flaconi in HPDE con tappo a vite in PP contenenti 100 compresse rivestite con film.

Blister in PP/alluminio in un contenitore a portafoglio contenente 42 compresse rivestite con film da 15 mg e 7 compresse rivestite con film da 20 mg (confezione di inizio trattamento).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

## **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/1/08/472/040.

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

Data della prima autorizzazione: 30 settembre 2008  
Data del rinnovo più recente: 22 maggio 2013

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

{MM/AAAA}

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

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

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 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).

Compresse 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

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)

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

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

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*

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, come riportato nella tabella sottostante.

	Schema posologico	Dose massima giornaliera
Giorno 1 - 21	15 mg due volte al giorno	30 mg
Giorno 22 e successivi	20 mg una volta al giorno	20 mg

Per supportare il cambio dose da 15 mg a 20 mg dopo il giorno 21, è disponibile una confezione di inizio trattamento di 4 settimane di Xarelto per il trattamento della TVP/EP (vedere sezione 6.5).

La durata della terapia deve essere personalizzata dopo un'attenta valutazione del beneficio del trattamento in rapporto al rischio emorragico (vedere paragrafo 4.4). La durata breve della terapia (almeno 3 mesi) dev'essere basata su fattori di rischio transitori (ad es. un intervento chirurgico recente, come pure un trauma od un'immobilizzazione), mentre una durata più lunga dev'essere basata su fattori di rischio permanenti o TVP idiopatica o 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 (giorno 22 e successivi), 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 prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica, il trattamento con AVK deve essere interrotto e la terapia con Xarelto iniziata quando l'International Normalized Ratio (INR) è  $\leq 3,0$ .

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'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. eparina 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 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 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 dev'essere presa in considerazione solo se la valutazione del rischio di sanguinamenti per il paziente è maggiore del rischio di recidive 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).

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 con cirrosi e 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 nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state verificate. Non ci sono dati disponibili. Pertanto, l'uso di Xarelto non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni.

### *Pazienti sottoposti a cardioversione*

Il trattamento con Xarelto può essere iniziato o continuato nei pazienti che necessitino di cardioversione. Per 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.

## Modo di somministrazione

Per uso orale.

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

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 di Xarelto può anche essere somministrata tramite sonda gastrica, previa conferma del corretto posizionamento della sonda. La compressa frantumata deve essere somministrata con una piccola quantità d'acqua tramite sonda gastrica, che successivamente deve essere risciacquata con acqua. Dopo la somministrazione delle compresse rivestite con film frantumate da 15 mg o 20 mg di Xarelto, la dose deve essere seguita immediatamente dalla nutrizione enterale (vedere paragrafo 5.2).

### 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, intervento chirurgico cerebrale, spinale od oftalmico, recente emorragia intracranica, varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arteri-venose, aneurismi vascolari o disfunzioni vascolari maggiori a livello intraspinale od 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 riferimento 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.

Negli studi clinici i sanguinamenti della mucosa (ad es. epistassi, sanguinamenti gengivali, gastrointestinali e genito-urinari) 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.

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 nella 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. Si sconsiglia l'uso nei 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. Per i pazienti a rischio di ulcera peptica 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 protesi valvolari

La sicurezza e l'efficacia di Xarelto non sono state studiate nei pazienti con protesi valvolari cardiache; pertanto, non vi sono dati a sostegno di un'azione anticoagulante adeguata da parte di Xarelto 20 mg (15 mg nei pazienti con compromissione renale moderata o grave) in questa popolazione di pazienti. Il trattamento con Xarelto non è consigliato in questi pazienti.

#### 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.

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 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).

#### Informazioni sugli eccipienti

Xarelto contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

### **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 da debole a 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  $C_{max}$ . Tale aumento non è considerato clinicamente rilevante. (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. Questo aumento non è considerato clinicamente rilevante.

Nei soggetti con compromissione renale lieve, l'eritromicina (500 mg tre volte al giorno) ha indotto un aumento medio 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 medio 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. Tale aumento non è considerato clinicamente rilevante. (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 di naproxene (500 mg) 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).

#### 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 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 nell'uomo per determinarne gli effetti sulla fertilità. 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 undici studi di fase III che hanno coinvolto 32.625 pazienti esposti a rivaroxaban (vedere Tabella 1).

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

Indicazione	Numero di pazienti*	Dose massima giornaliera	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 tromboembolismo venoso in pazienti allettati	3.997	10 mg	39 giorni
Trattamento della TVP, dell'EP e prevenzione delle recidive	4.556	Giorno 1 - 21: 30 mg Giorno 22 e successivi: 20 mg	21 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

\*Pazienti esposti ad almeno una dose di rivaroxaban

Le reazioni avverse segnalate più comunemente nei pazienti trattati con rivaroxaban sono stati i sanguinamenti (vedere paragrafo 4.4. e "Descrizione di particolari reazioni avverse" in basso). I sanguinamenti segnalati più comunemente ( $\geq 4\%$ ) sono stati epistassi (5,9 %) ed emorragia del tratto gastrointestinale (4,2 %).

In totale, nel 67% circa dei pazienti esposti ad almeno una dose di rivaroxaban sono stati osservati eventi avversi insorti durante il trattamento. Il 22% circa dei pazienti ha manifestato eventi avversi considerati correlati al trattamento da parte degli sperimentatori. Nei pazienti trattati con 10 mg di Xarelto e sottoposti a interventi di sostituzione di anca o di ginocchio ed in pazienti ospedalizzati per cause mediche, si sono verificati eventi emorragici rispettivamente nel 6,8% e nel 12,6% dei pazienti ed è comparsa anemia rispettivamente nel 5,9% e nel 2,1% dei pazienti. Nei pazienti trattati con 15 mg di Xarelto due volte al giorno seguiti da 20 mg una volta al giorno per il trattamento della TVP o dell'EP, oppure con 20 mg una volta al giorno per la prevenzione delle recidive di TVP ed EP, si sono verificati eventi emorragici nel 27,8% circa dei pazienti ed è comparsa anemia nel 2,2% circa dei pazienti. Nei pazienti trattati per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica sono state segnalate emorragie di qualsiasi tipo o entità con una frequenza di 28 per 100 anni-paziente ed anemia con una frequenza di 2,5 per 100 anni-paziente. In pazienti trattati per la prevenzione della morte per cause cardiovascolari e dell'infarto del miocardio in pazienti dopo sindrome coronarica acuta (ACS), sanguinamenti ad ogni livello di gravità sono stati riportati con una frequenza di 22 per 100 anni-paziente. L'anemia è stata riportata con una frequenza di 1,4 per 100 anni-paziente.

#### Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate con Xarelto sono riportate nella tabella 2 sottostante, 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 ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

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

molto rara ( $< 1/10.000$ )

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

**Tabella 2: Tutte le reazioni avverse insorte durante il trattamento segnalate nei pazienti negli studi di fase III**

Comune	Non comune	Rara	Non nota
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			
Anemia (incl. i rispettivi parametri di laboratorio)	Trombocitemia (incl. aumento della conta piastrinica) <sup>A</sup>		
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			
	Reazione allergica, dermatite allergica		
<b>Patologie del sistema nervoso</b>			
Capogiro, cefalea	Emorragia cerebrale e intracranica, sincope		
<b>Patologie dell'occhio</b>			
Emorragia oculare (incl. emorragia congiuntivale)			
<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, emorragie del tratto gastrointestinale (incl. emorragia rettale), dolore gastrointestinale e addominale, dispepsia, nausea, costipazione <sup>A</sup> , diarrea, vomito <sup>A</sup>	Bocca asciutta		
<b>Patologie epatobiliari</b>			
	Disfunzione epatica	Ittero	
<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		
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			
Dolore alle estremità <sup>A</sup>	Emartrosi	Emorragia muscolare	Sindrome compartimentale secondaria all'emorragia

Comune	Non comune	Rara	Non nota
<b>Patologie renali e urinarie</b>			
Emorragie del tratto urogenitale (incl. ematuria e menorragia <sup>B</sup> ), compromissione renale (incl. aumento della creatininemia, aumento dell'azotemia) <sup>A</sup>			Compromissione renale/compromissione renale acuta secondaria a un'emorragia in grado di causare ipoperfusione
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			
Febbre <sup>A</sup> , edema periferico, riduzione delle forze e dell'energia (incl. affaticamento e astenia)	Sensazione di indisposizione (incl. malessere)	Edema localizzato <sup>A</sup>	
<b>Esami diagnostici</b>			
Aumento delle transaminasi	Aumento della bilirubina, della fosfatasi alcalina <sup>A</sup> , della LDH <sup>A</sup> , della lipasi <sup>A</sup> , dell'amilasi <sup>A</sup> , della GGT <sup>A</sup>	Aumento della bilirubina coniugata (con o senza contemporaneo aumento della ALT)	
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>			
Emorragia postprocedurale (incl. anemia postoperatoria ed emorragia dalla ferita), contusione, secrezione dalla ferita <sup>A</sup>		Pseudoaneurisma vascolare <sup>C</sup>	

A: osservato nella prevenzione del tromboembolismo venoso (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 ACS (a seguito di un intervento coronarico percutaneo)

#### Descrizione di particolari reazioni avverse

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) 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. 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 Rischio emorragico al paragrafo 4.4). Le mestruazioni possono essere di intensità e/o durata maggiore. Le complicanze emorragiche possono manifestarsi come debolezza, astenia, 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.

### Osservazioni post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate dopo l'immissione in commercio in associazione temporale con l'uso di Xarelto. La frequenza di tali reazioni avverse segnalate nell'esperienza post-marketing non può essere stimata.

Disturbi del sistema immunitario: Angioedema ed edema allergico (Negli studi raggruppati di fase III, questi eventi sono stati non comuni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )).

Patologie epatobiliari: Colestasi, Epatite (incluso danno epatocellulare) (Negli studi raggruppati di fase III, questi eventi sono stati rari ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )).

Patologie del sistema emolinfopoietico: Trombocitopenia (negli studi raggruppati di fase III, questi eventi sono stati non comuni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )).

### 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 600 mg senza complicanze emorragiche o altre reazioni avverse. 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. Non è disponibile alcun antidoto specifico che possa antagonizzare gli effetti farmacodinamici di rivaroxaban.

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, può essere considerata la somministrazione di un agente procoagulante specifico per l'inversione dell'effetto anticoagulante, come il concentrato di complesso protrombinico (PCC), il concentrato di complesso protrombinico attivato (APCC) o il fattore VIIa ricombinante (r-FVIIa).

Tuttavia, ad oggi esiste un'esperienza clinica molto limitata con l'uso di questi prodotti 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: 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 (International Normalised Ratio) 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 anti-fattore Xa opportunamente calibrato (vedere paragrafo 5.2).

#### Efficacia clinica e sicurezza

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

Il programma clinico di Xarelto è stato sviluppato per dimostrarne l'efficacia 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 Xarelto 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.



Xarelto si è dimostrato non inferiore al warfarin per l'endpoint primario composto 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 3 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 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 4).

**Tabella 3: Risultati di efficacia dello studio di fase III ROCKET AF**

Popolazione in studio	Analisi di efficacia ITT in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare		
Dosaggio durante il trattamento	Xarelto 20 mg una volta al giorno (15 mg una volta al giorno in pazienti con compromissione renale) Eventi per 100 anni-pz	Warfarin titolato per un INR target di 2,5 (intervallo terapeutico da 2,0 a 3,0)  Eventi per 100 anni-pz	Rapporto di rischio (IC 95%) p-value, test per superiorità
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 4: Risultati di sicurezza dello studio di fase III ROCKET AF**

Popolazione in studio	Pazienti con fibrillazione atriale non valvolare <sup>a)</sup>		
Dosaggio durante il trattamento	Xarelto 20 mg una volta al giorno (15 mg una volta al giorno in pazienti con compromissione renale) Eventi per 100 anni-pz	Warfarin titolato per un INR target di 2,5 (intervallo terapeutico da 2,0 a 3,0) Eventi per 100 pz/anno	Rapporto di rischio (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 6.785 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 sia per il CHADS<sub>2</sub> che 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.

#### 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 cardiaco 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.

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

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

Oltre 9.400 pazienti sono stati studiati in tre studi clinici randomizzati controllati di fase III (Einstein DVT, Einstein PE ed Einstein Extension), ed è stata inoltre condotta una pool 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, in funzione della valutazione clinica dello sperimentatore, di 3, 6 o 12 mesi.

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 del medico.

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

Sia nello studio Einstein DVT che nello studio 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 è proseguito 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 aumentata di 6 o 12 mesi in pazienti che avevano completato un trattamento durato da 6 a 12 mesi per il tromboembolismo venoso, in funzione della valutazione clinica dello sperimentatore. Xarelto 20 mg una volta al giorno è stato confrontato con il placebo.

In tutti gli studi di fase III 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 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: 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 rapporto di rischio 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 rapporto di rischio 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 clinicamente rilevanti) e secondario (eventi emorragici maggiori) erano simili nei due gruppi di trattamento.

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

Popolazione in studio	3.449 pazienti con trombosi venosa profonda acuta sintomatica	
Dosaggio e durata del trattamento	Xarelto <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 fatali o morti in cui EP non possa 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 rapporto di rischio predefinito di 2,0); rapporto di rischio : 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); rapporto di rischio: 1,123 (0,749 – 1,684)). Il beneficio clinico netto predefinito (endpoint primario di efficacia più eventi emorragici maggiori) è stato riportato con un rapporto di rischio di 0,849 (95% CI: 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 rapporto di rischio di rivaroxaban nei confronti di warfarin era 0,642 (IC 95%, 0,277 - 1,484).

I tassi di incidenza per l'endpoint di sicurezza primario (eventi emorragici maggiori o non maggiori clinicamente rilevanti) era leggermente più basso 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 rapporto di rischio di 0,493 (95% CI: 0,308 – 0,789).

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

Popolazione in studio	4.832 pazienti con EP sintomatica acuta	
Dosaggio e durata del trattamento	Xarelto <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 fatali o morti in cui EP non possa 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 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 rapporto di rischio predefinito di 2,0); rapporto di rischio: 1.123 (0.749 – 1.684)

E' stata condotta una pool analysis predefinita sugli endpoint degli studi Einstein DVT e PE (vedere tabella 7).

**Tabella 7: Risultati di sicurezza ed efficacia 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	
Dosaggio e durata del trattamento	Xarelto <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 fatali o morti in cui EP non possa 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 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 rapporto di rischio predefinito di 1,75); rapporto di rischio: 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 rapporto di rischio di 0,771 ((95% CI: 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 clinicamente rilevanti) sono stati osservati tassi maggiori 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	
Posologia e durata del trattamento	Xarelto <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 per la quale l'EP non può essere esclusa	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Eventi emorragici maggiori	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Emorragia non maggiore clinicamente rilevante	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno

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

Oltre al programma di fase III EINSTEIN, è stato condotto uno studio (XALIA) di coorte prospettico, 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 il propensity-score, è stata utilizzata al fine di ridurre le differenze al basale, sebbene dei fattori confondenti potrebbero, nonostante tutto, influenzare il risultato. Gli hazard ratios corretti per sanguinamenti maggiori, recidive di TVE e morti per qualsiasi causa erano rispettivamente lo 0,77 (95% CI 0,40 - 1,50), 0,91 (95% CI 0,54 - 1,54) e 0,51 (95% CI 0,24 - 1,07).

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

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Xarelto in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento di eventi tromboembolici. 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.

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 Xarelto 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 Xarelto 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 Xarelto 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. Xarelto 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. Xarelto 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) µg/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 µg/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 verificate.



### 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  
Sodio laurilsolfato  
Magnesio stearato

#### Pellicola di rivestimento:

Macrogol 3350  
Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Ossido di ferro rosso (E172)

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 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 PP/alluminio in scatole da 10, 14, 28 o 98 compresse rivestite con film o blister divisibile per dose unitaria in scatole da 10 x 1 compresse rivestite con film, 100 x 1 compresse rivestite con film o in confezioni multiple contenenti 100 compresse rivestite con film (10 confezioni da 10 x 1).

Flaconi in HDPE con tappo a vite in PP contenenti 100 compresse rivestite con film.

Blister in PP/alluminio in un contenitore a portafoglio contenente 42 compresse rivestite con film da 15 mg e 7 compresse rivestite con film da 20 mg (confezione di inizio trattamento).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

## **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/1/08/472/040.

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

Data della prima autorizzazione: 30 settembre 2008  
Data del rinnovo più recente: 22 maggio 2013

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

{MM/AAAA}

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

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

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 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, come riportato nella tabella sottostante.

	Schema posologico	Dose massima giornaliera
Giorno 1 - 21	15 mg due volte al giorno	30 mg
Giorno 22 e successivi	20 mg una volta al giorno	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 sezione 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)

La durata della terapia deve essere personalizzata dopo un'attenta valutazione del beneficio del trattamento in rapporto al rischio emorragico (vedere paragrafo 4.4). La durata breve della terapia (almeno 3 mesi) dev'essere basata su fattori di rischio transitori (ad es. un intervento chirurgico recente, come pure un trauma od un'immobilizzazione), mentre una durata più lunga dev'essere basata su fattori di rischio permanenti o TVP idiopatica o 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 monogioaliera (giorno 22 e successivi), il paziente deve assumere Xarelto immediatamente e proseguire il giorno successivo con l'assunzione monogioaliera 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'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. eparina 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 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 dev'essere presa in considerazione solo se la valutazione del rischio di sanguinamenti per il paziente è maggiore del rischio di recidive 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).

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

#### Modo di somministrazione

Per uso orale.

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

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 di Xarelto può anche essere somministrata tramite sonda gastrica, previa conferma del corretto posizionamento della sonda. La compressa frantumata deve essere somministrata con una piccola quantità d'acqua tramite sonda gastrica, che successivamente deve essere risciacquata con acqua. Dopo la somministrazione delle compresse rivestite con film frantumate da 15 mg o 20 mg di Xarelto, la dose deve essere seguita immediatamente dalla nutrizione enterale (vedere paragrafo 5.2).

### **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, intervento chirurgico cerebrale, spinale od oftalmico, recente emorragia intracranica, varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arteriovenose, 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 in condizioni di aumentato rischio di emorragia. La somministrazione di Xarelto dev'essere sospesa in caso di grave emorragia.

Negli studi clinici i sanguinamenti della mucosa (ad es. epistassi, sanguinamenti gengivali, gastrointestinali e genito-urinari) 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.

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. Si sconsiglia l'uso nei 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. Per i pazienti a rischio di ulcera peptica 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 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 all'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).

#### Informazioni sugli eccipienti

Xarelto contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

### **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 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 da debole a 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  $C_{max}$ . Tale aumento non è considerato clinicamente rilevante. (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. Questo aumento non è considerato clinicamente rilevante.

Nei soggetti con compromissione renale lieve l'eritromicina (500 mg tre volte al giorno) ha indotto un aumento medio 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 medio 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. Tale aumento non è considerato clinicamente rilevante (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 o 4.4).

#### FANS / antiaggreganti piastrinici

Dopo somministrazione concomitante di rivaroxaban (15 mg) e di naproxene (500 mg) 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).

#### 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 osservato 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 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 undici studi di fase III che hanno coinvolto 32.625 pazienti esposti a rivaroxaban (vedere Tabella 1).

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

<b>Indicazione</b>	<b>Numero di pazienti*</b>	<b>Dose massima giornaliera</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 tromboembolismo venoso in pazienti allettati	3.997	10 mg	39 giorni
Trattamento della TVP, dell'EP e prevenzione delle recidive	4.556	Giorno 1 - 21: 30 mg Giorno 22 e successivi: 20 mg	21 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

\*Pazienti esposti ad almeno una dose di rivaroxaban

Le reazioni avverse segnalate più comunemente nei pazienti trattati con rivaroxaban sono stati i sanguinamenti (vedere paragrafo 4.4. e "Descrizione di particolari reazioni avverse" in basso). I sanguinamenti segnalati più comunemente ( $\geq 4$  %) sono stati epistassi (5,9 %) ed emorragia del tratto gastrointestinale (4,2 %).

In totale, nel 67% circa dei pazienti esposti ad almeno una dose di rivaroxaban sono stati osservati eventi avversi insorti durante il trattamento. Il 22% circa dei pazienti ha manifestato eventi avversi considerati correlati al trattamento da parte degli sperimentatori. Nei pazienti trattati con 10 mg di Xarelto e sottoposti a interventi di sostituzione di anca o di ginocchio ed in pazienti ospedalizzati per cause mediche, si sono verificati eventi emorragici rispettivamente nel 6,8% e nel 12,6% dei pazienti ed è comparsa anemia rispettivamente nel 5,9% e nel 2,1% dei pazienti. Nei pazienti trattati con 15 mg di Xarelto due volte al giorno seguiti da 20 mg una volta al giorno per il trattamento della TVP o dell'EP, oppure con 20 mg una

volta al giorno per la prevenzione delle recidive di TVP ed EP, si sono verificati eventi emorragici nel 27,8% circa dei pazienti ed è comparsa anemia nel 2,2% circa dei pazienti. Nei pazienti trattati per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica sono state segnalate emorragie di qualsiasi tipo o entità con una frequenza di 28 per 100 anni-paziente ed anemia con una frequenza di 2,5 per 100 anni-paziente. In pazienti trattati per la prevenzione della morte per cause cardiovascolari e dell'infarto del miocardio dopo sindrome coronarica acuta (ACS), i sanguinamenti di ogni tipo di gravità sono stati riportati con una frequenza di 22 per 100 anni-paziente. L'anemia è stata riportata con una frequenza di 1,4 per 100 anni-paziente.

#### Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate con Xarelto sono riportate nella tabella 2 sottostante, 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 ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

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

molto rara ( $< 1/10.000$ )

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

**Tabella 2: Tutte le reazioni avverse insorte durante il trattamento segnalate nei pazienti negli studi di fase III**

Comune	Non comune	Rara	Non nota
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			
Anemia (incl. i rispettivi parametri di laboratorio)	Trombocitemia (incl. aumento della conta piastrinica) <sup>A</sup>		
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			
	Reazione allergica, dermatite allergica		
<b>Patologie del sistema nervoso</b>			
Capogiro, cefalea	Emorragia cerebrale e intracranica, sincope		
<b>Patologie dell'occhio</b>			
Emorragia oculare (incl. emorragia congiuntivale)			
<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, emorragie del tratto gastrointestinale (incl. emorragia rettale), dolore gastrointestinale e addominale, dispepsia, nausea, costipazione <sup>A</sup> , diarrea, vomito <sup>A</sup>	Bocca asciutta		

Comune	Non comune	Rara	Non nota
<b>Patologie epatobiliari</b>			
	Disfunzione epatica	Ittero	
<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		
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			
Dolore alle estremità <sup>A</sup>	Emartrosi	Emorragia muscolare	Sindrome compartimentale secondaria all'emorragia
<b>Patologie renali e urinarie</b>			
Emorragie del tratto urogenitale (incl. ematuria e menorragia <sup>B</sup> ), compromissione renale (incl. aumento della creatinemia, aumento dell'azotemia) <sup>A</sup>			Compromissione renale/compromissione renale acuta secondaria a un'emorragia in grado di causare ipoperfusione
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			
Febbre <sup>A</sup> , edema periferico, riduzione delle forze e dell'energia (incl. affaticamento e astenia)	Sensazione di indisposizione (incl. malessere)	Edema localizzato <sup>A</sup>	
<b>Esami diagnostici</b>			
Aumento delle transaminasi	Aumento della bilirubina, della fosfatasi alcalina <sup>A</sup> , della LDH <sup>A</sup> , della lipasi <sup>A</sup> , dell'amilasi <sup>A</sup> , della GGT <sup>A</sup>	Aumento della bilirubina coniugata (con o senza contemporaneo aumento della ALT)	
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>			
Emorragia postprocedurale (incl. anemia postoperatoria ed emorragia dalla ferita), contusione, secrezione dalla ferita <sup>A</sup>		Pseudoaneurisma vascolare <sup>C</sup>	

A: osservato nella prevenzione del tromboembolismo venoso (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 ACS (a seguito di un intervento coronarico percutaneo)

#### Descrizione di particolari reazioni avverse

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) 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. 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 Rischio emorragico al paragrafo 4.4). 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.

#### Osservazioni post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate dopo l'immissione in commercio in associazione temporale con l'uso di Xarelto. La frequenza di tali reazioni avverse segnalate nell'esperienza post-marketing non può essere stimata.

Disturbi del sistema immunitario: Angioedema ed edema allergico (Negli studi raggruppati di fase III, questi eventi sono stati non comuni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )).

Patologie epatobiliari: Colestasi, Epatite (incluso danno epatocellulare) (Negli studi raggruppati di fase III, questi eventi sono stati rari ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )).

Patologie del sistema emolinfopoietico: Trombocitopenia (Negli studi raggruppati di fase III, questi eventi sono stati non comuni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )).

#### 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 600 mg senza complicanze emorragiche o altre reazioni avverse. 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. Non è disponibile alcun antidoto specifico che possa antagonizzare gli effetti farmacodinamici di rivaroxaban.

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, può essere considerata la somministrazione di un agente procoagulante specifico per l'inversione dell'effetto anticoagulante, come il concentrato di complesso protrombinico (PCC), il concentrato di complesso protrombinico attivato (APCC) o il fattore VIIa ricombinante (r-FVIIa).

Tuttavia, ad oggi esiste un'esperienza clinica molto limitata con l'uso di questi prodotti 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 limitata esperienza 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: 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 (International Normalised Ratio) 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 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 Xarelto è stato sviluppato per dimostrarne l'efficacia nel trattamento iniziale e continuato della TVP acuta e dell'EP e nella prevenzione delle recidive.

Oltre 9.400 pazienti sono stati studiati in tre studi clinici randomizzati controllati di fase III (Einstein DVT, Einstein PE ed Einstein Extension), ed è stata inoltre condotta una pool 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, in funzione della valutazione clinica dello sperimentatore, di 3, 6 o 12 mesi. 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 del medico.

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

Sia nello studio Einstein DVT che nello studio 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 è proseguito 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 aumentata di 6 o 12 mesi in pazienti che avevano completato un trattamento durato da 6 a 12 mesi per il tromboembolismo venoso, in funzione della valutazione clinica dello sperimentatore. Xarelto 20 mg una volta al giorno è stato confrontato con il placebo.

In tutti gli studi di fase III 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 e 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 DVT (vedere Tabella 3) 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: 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 rapporto di rischio 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 del TEV recidivante ( $p=0,932$  per interazione). All'interno del terzile più alto in base al centro, il rapporto di rischio 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 clinicamente rilevanti) e secondario (eventi emorragici maggiori) erano simili nei due gruppi di trattamento.

**Tabella 3: Risultati di sicurezza dello studio di fase III Einstein DVT**

Popolazione in studio	3.449 pazienti con trombosi venosa profonda acuta sintomatica	
Dosaggio e durata del trattamento	Xarelto <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 recidiva sintomatica*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP recidiva 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 fatali o morti in cui EP non possa 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 rapporto di rischio predefinito di 2,0); rapporto di rischio : 0,680 (0,443 - 1.042),  $p=0,076$  (superiorità)

Nello studio Einstein PE (vedere Tabella 4) è stato dimostrato che rivaroxaban non è inferiore a enoxaparina/AVK per l'endpoint primario di efficacia ( $p=0,0026$  (test per non-inferiorità); rapporto di rischio: 1,123 (0,749 – 1,684)). Il beneficio clinico netto predefinito (endpoint primario di efficacia più eventi emorragici maggiori) è stato riportato con un rapporto di rischio di 0,849 (95% CI: 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 rapporto di rischio 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 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 rapporto di rischio di 0,493 (95% CI: 0,308 – 0,789).



**Tabella 4: Risultati di sicurezza dello studio di fase III Einstein PE**

Popolazione in studio	4.832 pazienti con EP sintomatica acuta	
Dosaggio e durata del trattamento	Xarelto <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 fatali o morti in cui EP non possa 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 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 rapporto di rischio predefinito di 2,0); rapporto di rischio: 1.123 (0.749 – 1.684)

E' stata condotta una pool analysis predefinita sugli endpoint degli studi Einstein DVT e PE (vedere tabella 5).

**Tabella 5: Risultati di sicurezza ed efficacia 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	
Dosaggio e durata del trattamento	Xarelto <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 fatali o morti in cui EP non possa 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 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 rapporto di rischio predefinito di 1,75); rapporto di rischio: 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 rapporto di rischio di 0,771 ((95% CI: 0,614 – 0,967), valore nominale di  $p = 0,0244$ ).

Nello studio Einstein Extension (vedere Tabella 6), 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 clinicamente rilevanti) sono stati osservati tassi maggiori nei pazienti trattati con rivaroxaban 20 mg una volta al giorno in confronto al placebo.

**Tabella 6: 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	
Posologia e durata del trattamento	Xarelto <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 per la quale l'EP non può essere esclusa	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Eventi emorragici maggiori	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Emorragia non maggiore clinicamente rilevante	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno

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

Oltre al programma di fase III EINSTEIN, è stato condotto uno studio (XALIA) di coorte prospettico, 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 il propensity-score, è stata utilizzata al fine di ridurre le differenze al basale, sebbene dei fattori confondenti potrebbero, nonostante tutto, influenzare il risultato. Gli hazard ratios corretti per sanguinamenti maggiori, recidive di TVE e morti per qualsiasi causa erano rispettivamente lo 0,77 (95% CI 0,40 - 1,50), 0,91 (95% CI 0,54 - 1,54) e 0,51 (95% CI 0,24 - 1,07).

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

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Xarelto in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento di eventi tromboembolici. 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.

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 Xarelto 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 Xarelto 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 Xarelto 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. Xarelto 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. Xarelto 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) µg/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 µg/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 verificate.

### 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  
Sodio laurilsolfato  
Magnesio stearato

#### Pellicola di rivestimento:

Macrogol 3350  
Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Ossido di ferro rosso (E172)

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

### 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:

Blister in PP/alluminio in un contenitore a portafoglio contenente 49 compresse rivestite con film: 42 compresse rivestite con film da 15 mg e 7 compresse rivestite con film da 20 mg.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

**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 2013

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

{MM/AAAA}

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 RESPONSABILE 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 RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Germania

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile 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]

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.

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.

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Tempistica</b>
Programma di studio post autorizzativo con lo scopo di analizzare la sicurezza di rivaroxaban nella prevenzione secondaria della sindrome coronarica acuta al di fuori delle condizioni dello studio clinico, in riferimento specialmente alla frequenza, gravità, gestione ed esito degli eventi di sanguinamento in tutta la popolazione e in particolare nei pazienti ad aumentato rischio di sanguinamento.	Report delle analisi ad interim forniti annualmente a partire dal Q4 2015 fino al termine del programma di studio. Interim report cumulativo entro Q4 2017 Report finale dello studio presentato entro Q4 2020.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Agenzia Italiana del Farmaco