

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivaroxaban HCS 2,5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Comprese rivestite con film da giallo pallido brunastro a giallo brunastro, rotonde, leggermente biconvesse, incise con il segno 2.5 su un lato della compressa.

Dimensioni: diametro circa 6,5 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rivaroxaban HCS, co-somministrato 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).

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

- SCA

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

Il trattamento deve essere regolarmente valutato nel singolo paziente valutando il rischio di eventi ischemici e rispetto ai rischi di sanguinamento. L'estensione del trattamento oltre i 12 mesi deve essere effettuata in base al singolo paziente, poiché l'esperienza fino a 24 mesi è limitata (vedere paragrafo 5.1).

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

- CAD/PAD

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

La durata del trattamento deve essere determinata per il singolo paziente sulla base di regolari valutazioni e deve considerare il rischio di eventi trombotici e rispetto ai rischi di sanguinamento.

Nei pazienti con un evento trombotico acuto o con una procedura vascolare e che necessitano di una doppia terapia antiplastrinica, la prosecuzione del trattamento con Rivaroxaban HCS 2,5 mg due volte al giorno deve essere valutata in base al tipo di evento o procedura e al regime antiplastrinico. La sicurezza e l'efficacia di rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno in combinazione con ASA più clopidogrel/ticlopidina sono state studiate soltanto in pazienti con SCA recente (vedere paragrafo 4.1). La doppia terapia antiplastrinica non è stata studiata in combinazione con rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno nei pazienti con CAD/PAD (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

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 Rivaroxaban HCS

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

Passaggio da Rivaroxaban HCS agli antagonisti della vitamina K (AVK)

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

Nei pazienti che passano da Rivaroxaban HCS 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, deve essere utilizzata la dose iniziale standard degli AVK seguita dalla dose basata sull'INR. Nella fase di trattamento concomitante con Rivaroxaban HCS e AVK, l'INR deve essere determinato non prima che siano trascorse 24 ore dalla dose precedente di Rivaroxaban HCS, ma prima della dose successiva. Dopo l'interruzione di Rivaroxaban HCS, l'INR può essere determinato in modo affidabile dopo che siano trascorse almeno 24 ore dall'ultima dose (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Passaggio dagli anticoagulanti parenterali a Rivaroxaban HCS

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

Somministrare la prima dose dell'anticoagulante parenterale nel momento in cui si sarebbe dovuta assumere la dose successiva di Rivaroxaban HCS.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

I limitati dati clinici relativi ai pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina 15 - 29 ml/min) indicano che le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban aumentano in misura significativa. Pertanto, Rivaroxaban HCS deve essere usato con cautela in questi pazienti. L'uso in

pazienti con clearance della creatinina < 15 ml/min non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina 50 - 80 ml/min) o compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30 - 49 ml/min) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

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

Anziani

Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).
Il rischio di sanguinamento aumenta con l'aumentare dell'età (vedere paragrafo 4.4).

Peso corporeo

Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Sesso

Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di rivaroxaban nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Pertanto, l'uso di Rivaroxaban HCS è sconsigliato nei bambini al di sotto dei 18 anni.

Modo di somministrazione

Rivaroxaban HCS è per uso orale.

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

Per i pazienti incapaci di deglutire le compresse intere, la compressa di Rivaroxaban HCS può essere frantumata e mescolata con un po' d'acqua o purea di mele immediatamente prima dell'uso e somministrata per via orale. La compressa frantumata di Rivaroxaban HCS può anche essere somministrata tramite sonda gastrica, previa conferma del corretto posizionamento della sonda a livello gastrico. La compressa frantumata deve essere somministrata con una piccola quantità d'acqua mediante una 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.

Sanguinamento clinicamente significativo in atto.

Lesioni o condizioni considerate 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 lesione cerebrale o spinale, recente intervento chirurgico cerebrale, spinale od oftalmico, recente emorragia intracranica, varici esofagee note o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari maggiori intraspinali o intracerebrali.

Trattamento concomitante con altri anticoagulanti, ad esempio eparina non frazionata, eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina, ecc.), i derivati dell'eparina (fondaparinux, ecc.), gli anticoagulanti orali (warfarin, dabigatran etexilato, apixaban, ecc.), tranne in casi specifici di cambiamento di terapia anticoagulante (vedere paragrafo 4.2) o quando l'eparina non frazionata sia somministrata a dosi necessarie per mantenere un catetere centrale aperto, venoso o arterioso (vedere paragrafo 4.5).

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

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

Patologia epatica associata a coagulopatia e rischio di sanguinamento clinicamente significativo, compresi i pazienti cirrotici con Child Pugh B e C (vedere paragrafo 5.2).

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Nei pazienti con SCA, l'efficacia e la sicurezza di rivaroxaban 2,5 mg sono state studiate in associazione con gli agenti antiplastrinici ASA da solo o ASA più clopidogrel/ticlopidina. Il trattamento con altri agenti antiplastrinici, come ad es. prasugrel o ticagrelor, non è stato studiato e non è raccomandato.

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

Si raccomanda la sorveglianza clinica secondo la prassi anticoagulante per l'intera durata del trattamento.

Rischio emorragico

Come con gli altri anticoagulanti, i pazienti che assumono Rivaroxaban HCS devono essere attentamente monitorati in relazione ai segni di sanguinamento. Si raccomanda di usarlo con cautela in condizioni di aumentato rischio di emorragia. La somministrazione di Rivaroxaban HCS dev'essere sospesa qualora si verifichi emorragia grave.

Negli studi clinici, sanguinamenti della mucosa (ad es. epistassi, sanguinamenti gengivali, gastrointestinali e genito-urinari, compresi sanguinamenti vaginali anomali o un aumentato sanguinamento mestruale) e anemia sono stati osservati più frequentemente durante il trattamento a lungo termine con rivaroxaban in aggiunta a una terapia antiplastrinica singola o doppia. Pertanto, oltre ad un'adeguata sorveglianza clinica, analisi di laboratorio su emoglobina/ematocrito potrebbero essere utili per rilevare sanguinamento occulto e quantificare la rilevanza clinica del sanguinamento evidente, se ritenuto appropriato.

Diverse sottopopolazioni di pazienti, descritte di seguito in dettaglio, hanno un aumentato rischio di sanguinamento. Pertanto, l'uso di Rivaroxaban HCS in associazione a una doppia terapia antiplastrinica in pazienti notoriamente a maggior rischio di sanguinamento deve essere valutato rispetto al 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).

Qualsiasi abbassamento inspiegabile dell'emoglobina o della pressione arteriosa deve indurre a ricercare un sito di sanguinamento.

Sebbene il trattamento con rivaroxaban non richieda 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, ad esempio nei casi di sovradosaggio e di chirurgia d'emergenza (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min), i livelli plasmatici di rivaroxaban possono aumentare in misura significativa (in media 1,6 volte), e questo può condurre ad un aumento del rischio di sanguinamento. Rivaroxaban HCS deve essere usato con cautela nei pazienti con clearance della creatinina compresa fra 15 e 29 ml/min. L'uso nei pazienti con clearance della creatinina < 15 ml/min non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Nei pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30 - 49 ml/min) che ricevono contemporaneamente altri medicinali che aumentano la concentrazione plasmatica di rivaroxaban, Rivaroxaban HCS deve essere usato con cautela (vedere paragrafo 4.5).

Interazioni con altri medicinali

L'uso di Rivaroxaban HCS non è raccomandato nei pazienti in trattamento concomitante con antimicotici azolici per via sistemica (quali ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo) o inibitori delle proteasi dell'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) e questo può condurre ad un aumento del rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

Si deve usare cautela se i pazienti sono trattati contemporaneamente con medicinali che influiscono sull'emostasi, come i medicinali anti-infiammatori non steroidei (FANS), l'acido acetilsalicilico (ASA) e gli antiaggreganti piastrinici o gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI). Per i pazienti a rischio di malattia gastrointestinale ulcerativa può essere preso in considerazione un idoneo trattamento profilattico (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

I pazienti in trattamento con Rivaroxaban HCS e ASA o con Rivaroxaban HCS e ASA più clopidogrel/ticlopidina devono ricevere un trattamento concomitante con FANS solo se il beneficio supera il rischio di sanguinamento.

Altri fattori di rischio emorragico

Come con altri antitrombotici, rivaroxaban è sconsigliato nei pazienti ad aumentato rischio di sanguinamento, quali:

- disturbi di sanguinamento 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 sanguinamento polmonare

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

- ≥ 75 anni di età se co-somministrato con il solo ASA o con ASA più clopidogrel o ticlopidina. Il rapporto beneficio-rischio del trattamento deve essere valutato regolarmente su base individuale.
- con peso corporeo ridotto (< 60 kg) se co-somministrato con il solo ASA o con ASA più clopidogrel o ticlopidina.
- pazienti CAD con grave insufficienza cardiaca sintomatica. I dati dello studio indicano che tali pazienti possono trarre un minore beneficio dal trattamento con rivaroxaban (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti con protesi valvolari

Rivaroxaban non deve essere usato per la tromboprofilassi in pazienti recentemente sottoposti alla sostituzione della valvola aortica transcateretere (TAVR). La sicurezza e l'efficacia di rivaroxaban non sono state studiate in pazienti con protesi valvolari cardiache; pertanto, non vi sono dati che supportino che Rivaroxaban HCS fornisca un'azione anticoagulante adeguata in questa popolazione di pazienti. Il

trattamento con Rivaroxaban HCS non è raccomandato per questi pazienti.

Pazienti con sindrome antifosfolipidica

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

Pazienti con pregresso ictus e/o TIA

Pazienti con SCA

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

Pazienti con CAD/PAD

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

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. Il rischio di questi eventi può aumentare in caso di uso post-operatorio di cateteri epidurali a permanenza o di uso concomitante 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 per segni e sintomi di compromissione neurologica (ad es. intorpidimento o debolezza delle gambe, 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 potenziale beneficio e il rischio 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 e anestesia neurassiale (epidurale/spinale) o puntura spinale, si prenda in considerazione il profilo farmacocinetico di rivaroxaban. Il posizionamento o la rimozione di un catetere epidurale o una puntura lombare vengono eseguiti meglio quando l'effetto anticoagulante di rivaroxaban si stima 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 devono essere 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 Rivaroxaban HCS 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 di sanguinamento deve essere valutato in rapporto all'urgenza dell'intervento.

Il trattamento con Rivaroxaban HCS deve essere ripreso prima possibile dopo la procedura invasiva o l'intervento chirurgico, non appena la situazione clinica lo consenta e sia stata stabilita un'emostasi adeguata, determinata dal medico curante (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

L'aumento dell'età può causare un incremento del rischio emorragico (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Reazioni dermatologiche

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

Informazioni sugli eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Inibitori del CYP3A4 e della P-gp

La somministrazione concomitante di rivaroxaban e ketoconazolo (400 mg una volta al giorno) o ritonavir (600 mg due volte al giorno) ha determinato 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 e questo può condurre ad un aumento del rischio di sanguinamento. Pertanto, l'uso di Rivaroxaban HCS non è raccomandato nei pazienti che ricevono un trattamento concomitante sistemico con antimicotici azolici, quali ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo, o inibitori delle proteasi dell'HIV. Questi principi attivi sono potenti inibitori del CYP3A4 e della P-gp (vedere paragrafo 4.4).

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

L'eritromicina (500 mg tre volte al giorno), che inibisce moderatamente il CYP3A4 e la P-gp, ha determinato un aumento di 1,3 volte dell'AUC e della C_{max} medie di rivaroxaban. L'interazione con l'eritromicina probabilmente non è clinicamente rilevante nella maggior parte dei pazienti, ma può essere potenzialmente significativa nei pazienti ad alto rischio. Nei soggetti con compromissione renale lieve, l'eritromicina (500 mg tre volte al giorno) ha determinato un aumento di 1,8 volte dell'AUC media di rivaroxaban e un aumento di 1,6 volte della C_{max} in confronto ai soggetti con funzionalità renale normale. Nei soggetti con compromissione renale moderata, l'eritromicina ha determinato un aumento di 2,0 volte dell'AUC media di rivaroxaban e un aumento di 1,6 volte della C_{max} in confronto ai soggetti con funzionalità renale normale. L'effetto dell'eritromicina è additivo a quello della compromissione renale (vedere paragrafo 4.4).

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

A causa dei limitati dati clinici disponibili con il dronedarone, la co-somministrazione con rivaroxaban deve essere evitata.

Anticoagulanti

Dopo somministrazione combinata 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 dell'aumentato rischio di sanguinamento, occorre usare cautela in caso di trattamento concomitante con qualsiasi altro anticoagulante (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

FANS/antiaggreganti piastrinici

Dopo somministrazione concomitante di rivaroxaban (15 mg) e 500 mg di naproxene non sono stati osservati aumenti clinicamente rilevanti del tempo di sanguinamento. 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 sanguinamento che non era correlato all'aggregazione piastrinica, alla P-selectina o ai livelli del recettore GPIIb/IIIa.

Si deve usare cautela se i pazienti sono trattati in concomitanza con FANS (compreso l'acido acetilsalicilico) e antiaggreganti piastrinici, perché questi medicinali tipicamente aumentano il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

SSRI/SNRI

Come avviene con altri anticoagulanti, esiste la possibilità che i pazienti possano presentare un maggior rischio di sanguinamenti in caso di uso concomitante con SSRI o SNRI, a causa del riportato effetto di questi farmaci sulle piastrine. Nei casi in cui siano utilizzati contemporaneamente nel corso del programma clinico di rivaroxaban, sono state osservate percentuali numericamente più elevate di sanguinamenti maggiori o non maggiori clinicamente rilevanti in tutti i gruppi di trattamento.

Warfarin

La transizione dall'antagonista della vitamina K warfarin (INR compreso tra 2,0 e 3,0) a rivaroxaban (20 mg) o da rivaroxaban (20 mg) a warfarin (INR compreso tra 2,0 e 3,0) ha indotto un aumento del tempo di protrombina/INR (Neoplastin) più che additivo (possono essere osservati valori singoli di INR fino a 12), mentre gli effetti su aPTT, inibizione dell'attività del fattore Xa e potenziale endogeno di trombina (ETP) erano 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 erano 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) rispecchiavano solo 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 co-somministrazione 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 potenti induttori 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 potenti induttori 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 quando rivaroxaban è stato co-somministrato con midazolam (substrato del CYP3A4), digossina (substrato della P-gp), atorvastatina (substrato del CYP3A4 e della P-gp) o omeprazolo (inibitore della pompa protonica). Rivaroxaban non inibisce e non induce alcuna delle isoforme principali del CYP, come il CYP3A4.

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

Parametri di laboratorio

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza e l'efficacia di rivaroxaban nelle donne in gravidanza non sono state stabilite. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A causa della potenziale tossicità riproduttiva, del rischio intrinseco di sanguinamento e dell'evidenza che rivaroxaban attraversa la placenta, Rivaroxaban HCS è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Le donne in età fertile devono evitare di iniziare una gravidanza durante il trattamento con rivaroxaban.

Allattamento

La sicurezza e l'efficacia di rivaroxaban nelle donne che allattano con latte materno non sono state stabilite. I dati ricavati dagli animali indicano che rivaroxaban è escreto nel latte materno. Pertanto, Rivaroxaban HCS è controindicato durante l'allattamento con latte materno (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 sull'uomo per determinarne gli effetti sulla fertilità. In uno studio sulla fertilità maschile e femminile condotto sui ratti non sono stati osservati effetti (vedere paragrafo 5.3).

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

Rivaroxaban altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Sono state riportate reazioni avverse come sincope (frequenza: non comune) e capogiro (frequenza: comune) (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che manifestano queste reazioni avverse non devono guidare veicoli e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

La sicurezza di rivaroxaban è stata determinata in tredici studi di fase III che hanno coinvolto 53.103 pazienti esposti a rivaroxaban (vedere Tabella 1).

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

Indicazione	Numero di pazienti*	Dose giornaliera totale	Durata massima del trattamento
--------------------	----------------------------	--------------------------------	---------------------------------------

Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi elettivi di sostituzione dell'anca o del ginocchio	6.097	10 mg	39 giorni
Prevenzione del TEV in pazienti allettati	3.997	10 mg	39 giorni
Trattamento della trombosi venosa profonda acuta (TVP), dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive	6.790	Giorno 1 - 21: 30 mg Giorno 22 e successivi: 20 mg Dopo almeno 6 mesi: 10 mg o 20 mg	21 mesi
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, co-somministrati con ASA o ASA più clopidogrel o ticlopidina	31 mesi
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti con CAD/PAD	18.244	5 mg co-somministrati con ASA o 10 mg da solo	47 mesi

*Pazienti esposti ad almeno una dose di rivaroxaban

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

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

Indicazione	Sanguinamenti di qualsiasi tipo	Anemia
Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi elettivi di sostituzione dell'anca o del ginocchio	6,8% dei pazienti	5,9% dei pazienti
Prevenzione del tromboembolismo venoso in pazienti allettati	12,6% dei pazienti	2,1% dei pazienti
Trattamento della TVP, dell'EP e prevenzione delle recidive	23% dei pazienti	1,6% dei pazienti
Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non-valvolare	28 per 100 anni paziente	2,5 per 100 anni paziente
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti dopo SCA	22 per 100 anni paziente	1,4 per 100 anni paziente
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti con CAD/PAD	6,7 per 100 anni paziente	0,15 per 100 anni paziente**

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

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

Tabella delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse riportate con rivaroxaban sono riportate di seguito nella Tabella 3, classificate per sistemi e organi (secondo MedDRA) e per frequenza.

Le frequenze sono definite come segue:

molto comune ($\geq 1/10$)

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

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

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 3: Tutte le reazioni avverse segnalate nei pazienti degli studi clinici di fase III o durante l'uso post-marketing*

Comune	Non comune	Rara	Molto rara	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				
Anemia (incl. i rispettivi parametri di laboratorio)	Trombocitosi (incl. aumento della conta piastrinica) ^A , Trombocitopenia			
Disturbi del sistema immunitario				
	Reazione allergica, dermatite allergica, Angioedema ed edema allergico		Reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico	
Patologie del sistema nervoso				
Capogiro, cefalea	Emorragia cerebrale e intracranica, sincope			
Patologie dell'occhio				
Emorragia oculare (incl. emorragia congiuntivale)				
Patologie cardiache				
	Tachicardia			
Patologie vascolari				
Ipotensione, ematoma				
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
Epistassi, emottisi				

Patologie gastrointestinali				
Sanguinamento gengivale, emorragie del tratto gastrointestinale (incl. emorragia rettale), dolore gastrointestinale e addominale, dispepsia, nausea, costipazione ^A , diarrea, vomito ^A	Bocca secca			
Patologie epatobiliari				
Aumento delle transaminasi	Compromissione epatica, Aumento della bilirubina, aumento della fosfatasi alcalina ematica ^A , aumento della GGT ^A	Ittero, Aumento della bilirubina coniugata (con o senza contemporaneo aumento della ALT), Colestasi, Epatite (incluso danno epatocellulare)		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				
Prurito (incl. casi non comuni di prurito generalizzato), eruzione cutanea, ecchimosi, emorragia cutanea e sottocutanea	Orticaria		Sindrome di Stevens-Johnson/ Necrolisi Epidermica Tossica, Sindrome DRESS	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				
Dolore alle estremità ^A	Emartrosi	Emorragia muscolare		Sindrome compartimentale secondaria al sanguinamento

				ento
Patologie renali e urinarie				
Emorragie del tratto urogenitale (incl. ematuria e menorragia ^B), compromissione renale (incl. aumento della creatinemia, aumento dell'azotemia)				Insufficienza renale/insufficienza renale acuta secondaria a un sanguinamento in grado di causare ipoperfusione
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione				
Febbre ^A , edema periferico, riduzione delle forze e dell'energia (incl. affaticamento e astenia)	Sensazione di indisposizione (incl. malessere)	Edema localizzato ^A		
Esami diagnostici				
	Aumento della LDH ^A , aumento della lipasi ^A , aumento dell'amilasi ^A			
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura				
Emorragia postprocedurale (incl. Anemia postoperatoria ed emorragia dalla ferita), contusione, secrezione dalla ferita ^A		Pseudoaneurisma vascolare ^C		

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

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

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

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

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

A causa del suo meccanismo d'azione farmacologico, l'uso di rivaroxaban può essere associato a un aumento del rischio di sanguinamenti occulti o conclamati in qualsiasi tessuto od organo, che possono indurre anemia post-emorragica. Segni, sintomi e gravità (compreso l'esito fatale) varieranno a seconda della sede e del grado o dell'entità del sanguinamento e/o dell'anemia (vedere paragrafo 4.9 "Gestione del sanguinamento"). Negli studi clinici i sanguinamenti della mucosa (ad es. epistassi, sanguinamenti gengivali, gastrointestinali e genito-urinari, compresi sanguinamenti vaginali anomali o aumentato sanguinamento mestruale) e l'anemia sono stati osservati più frequentemente durante il trattamento a lungo termine con rivaroxaban, in confronto al trattamento con AVK. Pertanto, oltre ad un'adeguata sorveglianza clinica, i test di laboratorio su emoglobina/ematocrito possono essere utili per rilevare dei sanguinamenti occulti e per quantificare la rilevanza clinica dei sanguinamenti evidenti, se ritenuto appropriato. Il rischio di sanguinamento può essere aumentato in determinate categorie di pazienti, ad es. nei pazienti con grave ipertensione arteriosa non controllata e/o sottoposti a trattamenti concomitanti con effetti sull'emostasi (vedere paragrafo 4.4 "Rischio emorragico"). Il sanguinamento mestruale può essere più abbondante e/o prolungato. Le complicanze emorragiche possono manifestarsi come debolezza, pallore, capogiro, cefalea o gonfiori di origine sconosciuta, dispnea e shock di origine non nota. In alcuni casi, come conseguenza dell'anemia, sono stati osservati sintomi di ischemia cardiaca come dolore toracico o angina pectoris. Con rivaroxaban sono state riportate le complicanze note delle emorragie gravi, come la sindrome compartimentale e la compromissione renale dovuta a ipoperfusione. Pertanto, nella valutazione delle condizioni del paziente in terapia anticoagulante occorre considerare l'eventualità di un'emorragia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati rari casi di sovradosaggio fino a 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.

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

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

Gestione del sanguinamento

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 appropriato come la compressione meccanica (ad esempio in caso di epistassi grave), l'emostasi chirurgica con procedure di controllo del sanguinamento, 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 il sanguinamento non può essere controllato con le misure sopra descritte, si deve considerare o la somministrazione di uno specifico agente antagonista inibitore del fattore Xa (andexanet alfa), che antagonizza l'effetto farmacodinamico di rivaroxaban, oppure la somministrazione di un agente procoagulante specifico per l'inversione dell'effetto anticoagulante, come il concentrato di complesso protrombinico (PCC), il concentrato di complesso protrombinico attivato (APCC) o il fattore VIIa ricombinante (r-FVIIa). Tuttavia ad oggi esiste un'esperienza clinica molto limitata con l'uso di questi medicinali nei soggetti trattati con rivaroxaban. La raccomandazione si basa anche su dati pre-clinici limitati. Deve essere presa in considerazione l'eventualità di ripetere la somministrazione di fattore VIIa ricombinante, adattandone il dosaggio sulla 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, e non vi è alcuna esperienza con l'acido aminocaproico e l'aprotinina. Non esistono né un razionale scientifico di un possibile beneficio né esperienza con l'utilizzo dell'emostatico sistemico desmopressina nei soggetti trattati con rivaroxaban. A causa dell'elevato legame con le proteine plasmatiche, non ci si attende che rivaroxaban sia dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antitrombotici, inibitore diretto del fattore Xa, codice ATC: B01AF01.

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

Nell'uomo è stata osservata un'inibizione dose-dipendente dell'attività del fattore Xa. Se per il test viene utilizzato Neoplastin, il tempo di protrombina (PT) è influenzato da rivaroxaban in misura dose-dipendente, con una stretta correlazione con le concentrazioni plasmatiche (valore r uguale a 0,98). Con altri reagenti si ottengono risultati diversi. Il PT deve essere espresso in secondi, perché l'INR è calibrato e convalidato solo per le cumarine e non può essere usato per nessun altro anticoagulante. 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, il PCC a 3 fattori ha avuto un maggiore e più rapido effetto complessivo nell'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 l'HepTest sono prolungati in misura dose-dipendente; tuttavia, non sono consigliati per valutare gli effetti farmacodinamici di rivaroxaban. Nella pratica clinica, durante il trattamento con rivaroxaban, non è necessario monitorare i parametri della coagulazione. Comunque, qualora clinicamente indicato, i livelli di rivaroxaban possono essere misurati mediante test anti-fattore Xa quantitativi calibrati (vedere paragrafo 5.2).

Efficacia e sicurezza clinica

SCA

Il programma clinico di rivaroxaban è stato creato per dimostrare l'efficacia di rivaroxaban nella prevenzione della morte cardiovascolare (CV), dell'infarto del miocardio (IM) o dell'ictus nei soggetti con SCA recente (IM con sopraslivellamento ST [ST-elevation myocardial infarction, STEMI], IM senza sopraslivellamento ST [non-ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI] o angina instabile [unstable angina, UA]). Nello studio pivotale in doppio cieco ATLAS SCA 2 TIMI 51, 15.526 pazienti sono stati randomizzati in un rapporto di 1:1:1 a uno dei tre gruppi di trattamento: rivaroxaban 2,5 mg per via orale due volte al giorno, 5 mg per via orale due volte al giorno o placebo due volte al giorno, co-somministrato con ASA da solo o con ASA più una tienopiridina (clopidogrel o ticlopidina). Pazienti con SCA e con meno di 55 anni di età dovevano avere o diabete mellito o un precedente IM. Il tempo mediano di trattamento è stato di 13 mesi e la durata complessiva del trattamento è stata fino a quasi 3 anni. Il 93,2 % dei pazienti ha ricevuto in concomitanza ASA più tienopiridina e il 6,8 % solo ASA. Tra pazienti trattati con doppia terapia antiplastrinica, il 98,8% ha ricevuto clopidogrel, lo 0,9 % ha ricevuto ticlopidina e lo 0,3 % ha ricevuto prasugrel. I pazienti hanno ricevuto la prima dose di rivaroxaban non prima di 24 ore e fino a 7 giorni (media 4,7 giorni) dopo il ricovero in ospedale, ma il più presto possibile dopo la stabilizzazione dell'evento di SCA, incluse le procedure di rivascolarizzazione, e nel momento in cui la terapia anticoagulante parenterale sarebbe normalmente 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 un contesto di terapia antiplastrinica standard. Il regime di 2,5 mg due volte al giorno ha ridotto la mortalità e vi è evidenza che la dose più bassa determinava i minori rischi di sanguinamento, pertanto, rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno, co-somministrato con il solo acido acetilsalicilico (ASA) o con ASA e una tienopiridina (clopidogrel o ticlopidina), è raccomandato per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti dopo SCA con biomarcatori cardiaci elevati.

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

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

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

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

Popolazione in studio	Pazienti con recente sindrome coronarica ^{a)}
------------------------------	---

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

a) analisi modificata della popolazione intent to treat (analisi della popolazione intent to treat totale, per trombosi dello stent)

b) vs. placebo; Log-Rank p-value

* statisticamente superiore

** nominalmente significativo

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

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

a) analisi modificata della popolazione intent to treat (analisi della popolazione intent to treat totale, per trombosi dello stent)

b) vs. placebo; Log-Rank p-value

** nominalmente significativo

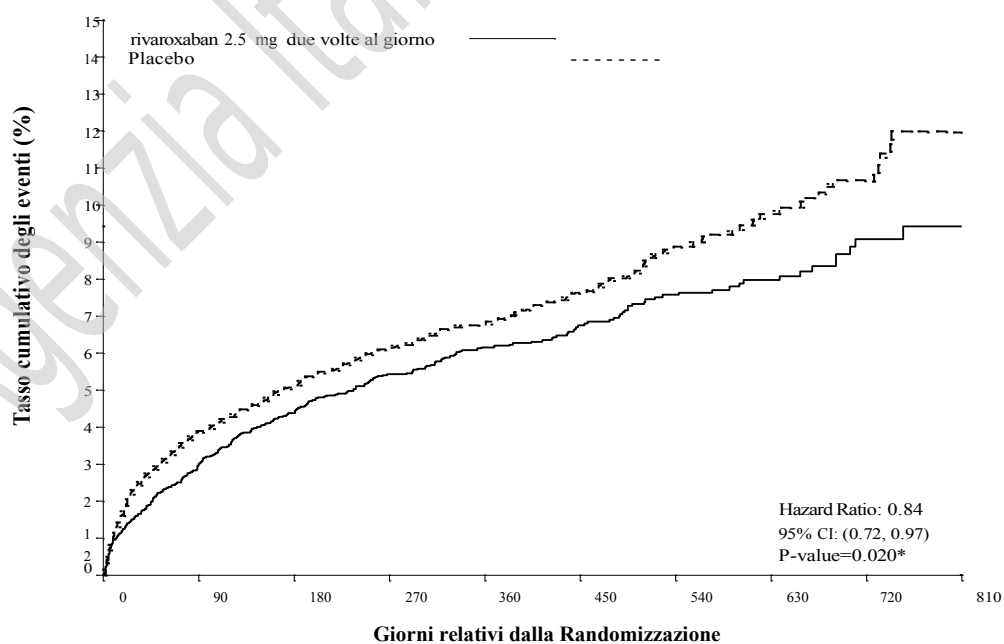
Tabella 6: Risultati di sicurezza dello studio di fase III ATLAS SCA 2 TIMI 51

Popolazione in studio	Pazienti con recente sindrome coronarica acuta ^{a)}
------------------------------	---

Dose di trattamento	rivaroxaban 2,5 mg, due volte al giorno, N=5.115 n (%) HR (IC 95 %) p-value ^{b)}	Placebo N=5.125 n (%)
Evento di sanguinamento maggiore non CABG TIMI	65 (1,3 %) 3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4 %)
Evento di sanguinamento 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 sanguinamento in corso	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)



Numero di Soggetti a rischio

rivaroxaban	5114	4431	3943	3199	2609	2005	1425	878	415	89
Placebo	5113	4437	3974	3253	2664	2059	1460	878	421	87

CAD/PAD

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

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

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

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

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

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

È stato osservato un aumento significativo dell'esito primario di sicurezza (eventi di sanguinamento maggiori secondo i criteri ISTH modificati) nei pazienti trattati con rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno in combinazione con ASA 100 mg una volta al giorno in confronto ai pazienti che hanno ricevuto ASA 100 mg (vedere Tabella 8).

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

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

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

Popolazione in studio	Pazienti con CAD/PAD ^{a)}					
	rivaroxaban 2,5 mg bid in combinazione con ASA 100 mg od N=9152		ASA 100 mg od N=9126		HR (IC 95%)	p-value ^{b)}
Dose di trattamento	Pazienti con eventi	KM %	Pazienti con eventi	KM %		
Ictus, IM o morte CV	379 (4,1%)	5,20%	496 (5,4%)	7,17%	0,76 (0,66;0,86)	p = 0,00004*
- Ictus	83 (0,9%)	1,17%	142 (1,6%)	2,23%	0,58 (0,44;0,76)	p = 0,00006
- IM	178 (1,9%)	2,46%	205 (2,2%)	2,94%	0,86 (0,70;1,05)	p = 0,14458
- Morte CV	160 (1,7%)	2,19%	203 (2,2%)	2,88%	0,78 (0,64;0,96)	p = 0,02053
Mortalità per qualsiasi causa	313 (3,4%)	4,50%	378 (4,1%)	5,57%	0,82 (0,71;0,96)	
Ischemia acuta dell'arto	22 (0,2%)	0,27%	40 (0,4%)	0,60%	0,55 (0,32;0,92)	

a) analisi della popolazione intention to treat, analisi primarie

b) vs. ASA 100 mg; Log-Rank p-value

* La riduzione del risultato primario di efficacia è stata statisticamente superiore.

bid: due volte al giorno; IC: intervallo di confidenza; KM %: stime di Kaplan-Meier del rischio di incidenza cumulativa calcolato a 900 giorni; CV: cardiovascolare; IM: infarto miocardico; od: una volta al giorno

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

Popolazione in studio	Pazienti con CAD/PAD ^{a)}		
	rivaroxaban 2,5 mg bid in combinazione con ASA 100 mg od, N=9152 n (rischio cum. %)	ASA 100 mg od N=9126 n (rischio cum. %)	Rapporto di rischio (IC 95%) p-value ^{b)}
Sanguinamenti maggiori secondo i criteri ISTH modificati	288 (3,9%)	170 (2,5%)	1,70 (1,40;2,05) p < 0,00001
- Evento di sanguinamento fatale	15 (0,2%)	10 (0,2%)	1,49 (0,67;3,33) p = 0,32164
- Sanguinamento sintomatico in organi critici (non fatale)	63 (0,9%)	49 (0,7%)	1,28 (0,88;1,86) p = 0,19679
- Sanguinamento nel sito chirurgico che richiede un nuovo intervento (non fatale, non in organi critici)	10 (0,1%)	8 (0,1%)	1,24 (0,49;3,14) p = 0,65119

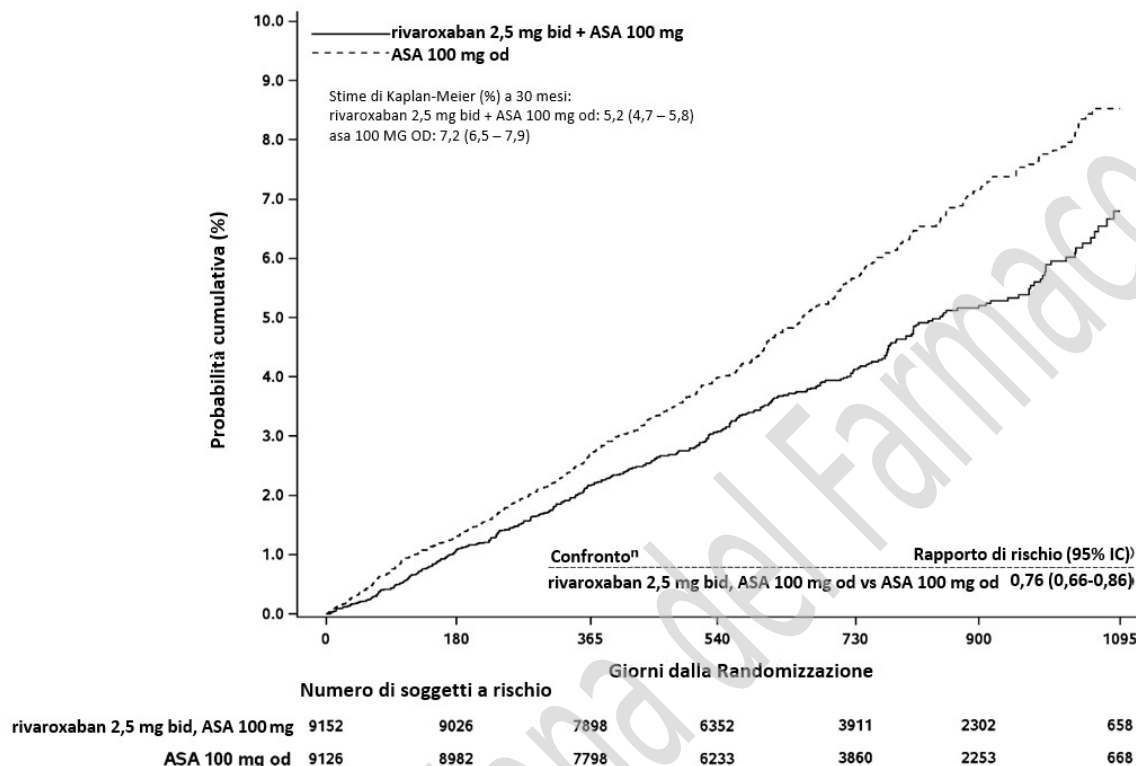
- Sanguinamento che conduce al ricovero (non fatale, non in organi critici, che non richiede un nuovo intervento)	208 (2,9%)	109 (1,6%)	1,91 (1,51;2,41) p < 0,00001
- Con ricovero fino al giorno successivo	172 (2,3%)	90 (1,3%)	1,91 (1,48;2,46) p < 0,00001
- Senza ricovero fino al giorno successivo	36 (0,5%)	21 (0,3%)	1,70 (0,99;2,92) p = 0,04983
Sanguinamento gastrointestinale maggiore	140 (2,0%)	65 (1,1%)	2,15 (1,60;2,89) p < 0,00001
Sanguinamento intracranico maggiore	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67;2,00) p = 0,59858

a) analisi della popolazione intention to treat, analisi primarie.

b) vs. ASA 100 mg; Log-Rank p-value

bid: due volte al giorno; IC: intervallo di confidenza; rischio cum: rischio di incidenza cumulativa (stime di Kaplan-Meier) a 30 mesi; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis; od: una volta al giorno

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



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

Scompenso cardiaco e CAD

Lo studio **COMMANDER HF** ha coinvolto 5022 pazienti con scompenso cardiaco e coronaropatia (*coronary artery disease*, CAD) significativa, a seguito di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca scompensata (*Heart Failure*, HF); tali pazienti sono stati randomizzati a uno dei due gruppi in trattamento: rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno (N=2507) o corrispondente placebo (N=2515), rispettivamente. La durata mediana complessiva del trattamento in studio è stata di 504 giorni. I pazienti dovevano presentare HF sintomatica per almeno 3 mesi e frazione di eiezione del ventricolo sinistro (*Left Ventricular Ejection Fraction*, LVEF) $\leq 40\%$ entro un anno dal reclutamento. Al basale, la frazione di eiezione mediana era del 34% (IQR: 28%-38%) e il 53% dei soggetti presentava una classe NYHA III o IV.

L'analisi primaria dell'efficacia (composito di mortalità per qualsiasi causa, IM, o ictus) non ha mostrato alcuna differenza, statisticamente significativa, tra il gruppo rivaroxaban 2,5 mg bid e il gruppo placebo con HR=0,94 (IC 95% 0,84 - 1,05), p=0,270. Relativamente all'incidenza di mortalità per tutte le cause non vi è stata alcuna differenza tra rivaroxaban e placebo nel numero di eventi (tasso di eventi per 100 pazienti-anni; 11,41 vs 11,63, HR: 0,98%; IC 95% 0,87 - 1,10; p=0,743). Il tasso di eventi per IM per 100 pazienti-anni (rivaroxaban vs placebo) è stato 2,08 vs 2,52 (HR 0,83; IC 95% 0,63 - 1,08; p=0,165) e per l'ictus il tasso degli eventi per 100 pazienti-anni è stato di 1,08 vs 1,62 (HR: 0,66; IC 95% 0,47 - 0,95; p=0,023). Il risultato principale in termini di sicurezza (composito di sanguinamento fatale o di sanguinamento in un'area critica con un potenziale di invalidità permanente), si è verificato in 18 (0,7%) pazienti del gruppo trattato con rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno e in 23 (0,9%) pazienti del gruppo placebo, rispettivamente (HR=0,80; IC 95% 0,43 - 1,49; p=0,484). Si è verificato un aumento, statisticamente significativo, di sanguinamenti maggiori secondo

i criteri ISTH nel gruppo rivaroxaban rispetto al placebo (tasso dell'evento per 100 pazienti-anni: 2,04 vs 1,21, HR 1,68; IC 95% 1,18 - 2,39; p=0,003).

Nei pazienti con scompenso cardiaco lieve e moderato, gli effetti del trattamento nel sottogruppo dello studio COMPASS erano simili a quelli dello studio sull'intera popolazione (vedere paragrafo CAD/PAD).

Pazienti con sindrome antifosfolipidica triplo-positivi ad alto rischio

In uno studio multicentrico randomizzato e in aperto, promosso da uno sperimentatore, con aggiudicazione in cieco degli endpoint, rivaroxaban è stato confrontato con warfarin in pazienti con storia pregressa di trombosi, ai quali era stata diagnosticata sindrome antifosfolipidica e ad alto rischio di eventi tromboembolici (positività a tutti e tre i test degli anticorpi antifosfolipidi: anticoagulante lupico, anticorpi anticardiolipina e anticorpi anti-beta 2-glicoproteina I). Lo studio è stato interrotto prematuramente, dopo l'arruolamento di 120 pazienti, a causa di un eccesso di eventi tromboembolici tra i pazienti in trattamento con rivaroxaban. La durata media di follow-up è stata di 569 giorni. 59 pazienti sono stati randomizzati a rivaroxaban 20 mg (15 mg per i pazienti con clearance della creatinina (CrCl) <50 ml/min) e 61 pazienti a warfarin (INR 2.0-3.0). Eventi tromboembolici si sono verificati nel 12 % dei pazienti randomizzati a rivaroxaban (4 ictus ischemici e 3 infarti miocardici). Nessun evento è stato riportato nei pazienti randomizzati a warfarin. Sanguinamenti maggiori si sono verificati in 4 pazienti (7%) del gruppo rivaroxaban e in 2 pazienti (3%) del gruppo warfarin.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con rivaroxaban in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento di eventi tromboembolici. L'Agenzia Europea per i Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con rivaroxaban in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella prevenzione di eventi tromboembolici (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Rivaroxaban è assorbito rapidamente e le concentrazioni massime (C_{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} rispetto 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 e 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, con una metà 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 agli studi *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 maggiori 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 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 speciali

Sesso

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

Anziani

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 compromissione epatica lieve (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 compromissione epatica moderata (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 compromissione renale moderata. Non sono disponibili dati relativi ai pazienti con compromissione epatica grave.

L'inibizione dell'attività del fattore Xa è risultata aumentata di 2,6 volte nei pazienti con compromissione epatica moderata rispetto ai volontari sani; similmente, il prolungamento del PT è risultato aumentato di 2,1 volte. I pazienti con compromissione epatica moderata erano più sensibili a rivaroxaban, con conseguente aumento dell'inclinazione della retta di correlazione PK/PD tra concentrazione e PT.

Rivaroxaban è controindicato nei pazienti con malattie epatiche associate a coagulopatia e rischio di sanguinamento 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 prolungamento del 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. L'uso in pazienti con clearance della creatinina < 15 ml/min non è raccomandato. Rivaroxaban deve essere usato con cautela nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 15 e 29 ml/min (vedere paragrafo 4.4).

Dati farmacocinetici nei pazienti

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

Rapporto farmacocinetica/farmacodinamica

Il rapporto farmacocinetica/farmacodinamica (FC/FD) tra la concentrazione plasmatica di rivaroxaban e diversi endpoint FD (inibizione del fattore Xa, PT, aPTT, HepTest) è stato valutato dopo somministrazione di un ampio range 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 regressione lineare generalmente descrive meglio i dati. A seconda dei differenti reagenti PT usati, la pendenza differiva considerevolmente. Quando è stato usato Neoplastin per il PT, il PT basale era di circa 13 s e la pendenza di circa 3-4 s/(100 mcg/l). I risultati delle analisi di FC/FD in fase II e III sono comparabili con i dati ottenuti nei soggetti sani.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei bambini e negli adolescenti fino ai 18 anni non sono state 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 giovanile.

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 osservati 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

Mannitolo
Cellulosa microcristallina
Macrogol
Polossamero
Sodio laurilsolfato
Sodio croscarmellosso
Silice colloidale anidra
Sodio stearil fumarato

Pellicola di rivestimento

Ipromellosa
Macrogol
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (foglio di formatura trasparente in PVC/PVDC/PVC //foglio in Al): 100 compresse rivestite con film, in una scatola.

Blister divisibile per dose unitaria (foglio di formatura trasparente in PVC/PVDC/PVC //foglio in Al): 100 x 1 compresse rivestite con film, in una scatola.

Blister (foglio di formatura trasparente in PVC/PVDC/PVC //foglio in Al), confezione calendario: 28 e 56 compresse rivestite con film, in una scatola.

La scheda di allerta per il paziente è inclusa in ogni confezione del medicinale.

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

HCS bvba, H. Kennisstraat 53, B 2650 Edegem, Belgio

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

AIC n. 048788018 - "2,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Pvc-Al Confezione Calendario

AIC n. 048788020 - "2,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Pvc-Al Confezione Calendario

AIC n. 048788032 - "2,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Pvc-Al

AIC n. 048788044 - "2,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100x1 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Pvc/Pvdc/Pvc-Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivaroxaban HCS 15 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 15 mg di rivaroxaban.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Comprese rivestite con film da arancione rossastro ad arancio marrone, rotonde, leggermente biconvesse, incise con il segno 15 su un lato della compressa.

Dimensioni: diametro circa 6,5 mm.

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 Rivaroxaban HCS deve essere proseguita a lungo termine, a condizione che il beneficio legato alla prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica superi il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

In caso di dimenticanza di una dose, il paziente deve assumere Rivaroxaban HCS 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.

Una terapia di breve durata (almeno 3 mesi) deve essere presa in considerazione nei pazienti con TVP o EP provocate da fattori di rischio transitori maggiori (p.e. recente intervento chirurgico maggiore o trauma). Una terapia di durata maggiore deve essere presa in considerazione nei pazienti con TVP o

EP provocata ma non correlata a fattori di rischio transitori maggiori, in caso di TVP o EP non provocata, o in caso di anamnesi di TVP o EP recidivante.

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

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

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

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

In caso di dimenticanza di una dose nella fase di trattamento con assunzione monogiornaliera, il paziente deve assumere Rivaroxaban HCS 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 Rivaroxaban HCS

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 Rivaroxaban HCS deve essere iniziata quando l'International Normalised Ratio (INR) è $\leq 3,0$.

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

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

Passaggio da Rivaroxaban HCS agli antagonisti della vitamina K (AVK)

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

Nei pazienti che passano da Rivaroxaban HCS 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, deve essere utilizzata la dose iniziale standard degli AVK seguita dalla dose basata sull'INR. Nella fase di trattamento concomitante con Rivaroxaban HCS e AVK, l'INR deve essere determinato non prima che siano trascorse 24 ore dalla dose precedente di Rivaroxaban HCS, ma prima della dose successiva. Dopo l'interruzione di Rivaroxaban HCS, l'INR può essere determinato in modo affidabile dopo che siano trascorse almeno 24 ore dall'ultima dose (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Passaggio dagli anticoagulanti parenterali a Rivaroxaban HCS

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

Passaggio da Rivaroxaban HCS agli anticoagulanti parenterali

Somministrare la prima dose dell'anticoagulante parenterale nel momento in cui si sarebbe dovuta assumere la dose successiva di Rivaroxaban HCS.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

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

Pertanto Rivaroxaban HCS deve essere usato con cautela in questi pazienti. L'uso in pazienti con clearance della creatinina < 15 ml/min non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

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

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

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina 50 - 80 ml/min) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

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

Anziani

Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Peso corporeo

Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Sesso

Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di rivaroxaban nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Pertanto, l'uso di Rivaroxaban HCS è sconsigliato nei bambini al di sotto dei 18 anni.

Pazienti sottoposti a cardioversione

Il trattamento con Rivaroxaban HCS può essere iniziato o continuato nei pazienti che necessitano di cardioversione.

Per la cardioversione guidata da Ecografia Trans-Esofagea (TEE) in pazienti non precedentemente trattati con anticoagulanti, il trattamento con Rivaroxaban HCS 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 Rivaroxaban HCS sia stato assunto come prescritto. Le decisioni sull'inizio e sulla durata del trattamento devono essere prese tenendo in considerazione le raccomandazioni delle linee guida ufficiali per il trattamento anticoagulante nei pazienti sottoposti a cardioversione.

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

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

Modo di somministrazione

Rivaroxaban HCS è 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 Rivaroxaban HCS 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 Rivaroxaban HCS, la dose deve essere seguita immediatamente dall'assunzione di cibo.

La compressa frantumata di Rivaroxaban HCS può anche essere somministrata tramite sonda gastrica, previa conferma del corretto posizionamento della sonda a livello gastrico. La compressa frantumata deve essere somministrata con una piccola quantità d'acqua mediante una 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 Rivaroxaban HCS, 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.

Sanguinamento clinicamente significativo in atto.

Lesioni o condizioni considerate 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 lesione cerebrale o spinale, recente intervento chirurgico cerebrale, spinale od

oftalmico, recente emorragia intracranica, varici esofagee note o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari maggiori intraspinali o intracerebrali.

Trattamento concomitante con altri anticoagulanti, ad esempio eparina non frazionata, le eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina, ecc.), i derivati dell'eparina (fondaparinux, ecc.), gli anticoagulanti orali (warfarin, dabigatran etexilato, apixaban, ecc.), tranne in casi specifici di cambiamento di terapia anticoagulante (vedere paragrafo 4.2) o quando l'eparina non frazionata sia somministrata a dosi necessarie per mantenere un catetere centrale aperto, venoso o arterioso (vedere paragrafo 4.5).

Patologia epatica associata a coagulopatia e rischio di sanguinamento 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 Rivaroxaban HCS devono essere attentamente monitorati in relazione ai segni di sanguinamento. Si raccomanda di usarlo con cautela in condizioni di aumentato rischio di emorragia. La somministrazione di Rivaroxaban HCS dev'essere sospesa in caso si verifichi emorragia grave.

Negli studi clinici, sanguinamenti della mucosa (ad es. epistassi, sanguinamenti gengivali, gastrointestinali e genito-urinari, compresi sanguinamenti vaginali anomali o un aumentato sanguinamento mestruale) e anemia sono stati osservati più frequentemente durante il trattamento a lungo termine con rivaroxaban rispetto al trattamento con AVK. Pertanto, oltre ad un'adeguata sorveglianza clinica, analisi di laboratorio su emoglobina/ematocrito potrebbero essere utili per rilevare sanguinamento occulto e quantificare la rilevanza clinica del sanguinamento evidente, se ritenuto appropriato.

Diverse sottopopolazioni di pazienti, descritte di seguito in dettaglio, hanno un aumentato rischio di sanguinamento. 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).

Qualsiasi abbassamento inspiegabile dell'emoglobina o della pressione arteriosa deve indurre a ricercare un sito di sanguinamento.

Sebbene il trattamento con rivaroxaban non richieda 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, ad esempio nei casi di sovradosaggio e di chirurgia d'emergenza (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min), i livelli plasmatici di rivaroxaban possono aumentare in misura significativa (in media 1,6 volte), e questo può condurre ad un aumento del rischio di sanguinamento. Rivaroxaban HCS deve essere usato con cautela nei pazienti con clearance della creatinina compresa fra 15 e 29 ml/min. L'uso nei pazienti con clearance della creatinina < 15 ml/min non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Rivaroxaban HCS dev'essere usato con cautela anche nei pazienti con compromissione renale che

stanno assumendo in concomitanza altri medicinali che aumentano le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban (vedere paragrafo 4.5).

Interazioni con altri medicinali

L'uso di Rivaroxaban HCS 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 e questo può condurre ad un aumento del rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

Si deve usare cautela se i pazienti sono trattati contemporaneamente con medicinali che influiscono sull'emostasi, come i medicinali anti-infiammatori non steroidei (FANS), l'acido acetilsalicilico e gli antiaggreganti piastrinici o gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI). Per i pazienti a rischio di malattia gastrointestinale ulcerativa può essere preso in considerazione un idoneo trattamento profilattico (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Altri fattori di rischio emorragico

Come con altri antitrombotici, rivaroxaban è sconsigliato nei pazienti ad aumentato rischio di sanguinamento, quali:

- disturbi di sanguinamento 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 sanguinamento polmonare

Pazienti con protesi valvolari

Rivaroxaban non deve essere usato per la tromboprofilassi in pazienti recentemente sottoposti alla sostituzione della valvola aortica transcateretere (TAVR). La sicurezza e l'efficacia di rivaroxaban non sono state studiate in pazienti con protesi valvolari cardiache; pertanto, non vi sono dati che supportino che rivaroxaban fornisca un'azione anticoagulante adeguata in questa popolazione di pazienti. Il trattamento con rivaroxaban non è raccomandato per questi pazienti.

Pazienti con sindrome antifosfolipidica

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

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

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

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

Rivaroxaban HCS non è raccomandato come alternativa all'eparina non frazionata in pazienti con

embolia polmonare che sono emodinamicamente instabili o che possono essere sottoposti a trombolisi od embolectomia polmonare, in quanto la sicurezza e l'efficacia di rivaroxaban non sono state valutate in queste condizioni cliniche.

Anestesia o puntura spinale/epidurale

In caso di anestesia neurassiale (anestesia spinale/epidurale) o puntura spinale/epidurale, i pazienti trattati con agenti antitrombotici per la prevenzione delle complicanze tromboemboliche sono esposti al rischio di ematoma epidurale o spinale, che può causare una paralisi prolungata o permanente. Il rischio di questi eventi può aumentare in caso di uso post-operatorio di cateteri epidurali a permanenza o di uso concomitante 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 per segni e sintomi di compromissione neurologica (ad es. intorpidimento o debolezza delle gambe, 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 potenziale beneficio 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 15 mg in queste situazioni.

Al fine di ridurre il potenziale rischio di sanguinamento associato all'uso concomitante di rivaroxaban e anestesia neurassiale (epidurale/spinale) o puntura spinale, si prenda in considerazione il profilo farmacocinetico di rivaroxaban. Il posizionamento o la rimozione di un catetere epidurale o una puntura lombare vengono eseguiti meglio quando l'effetto anticoagulante di rivaroxaban si stima 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 devono trascorrere almeno 18 ore nei pazienti giovani e 26 ore nei pazienti anziani, dopo l'ultima somministrazione di rivaroxaban (vedere paragrafo 5.2). Dopo la 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 Rivaroxaban HCS 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 di sanguinamento deve essere valutato in rapporto all'urgenza dell'intervento.

Il trattamento con Rivaroxaban HCS 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 curante (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

L'aumento dell'età può causare un incremento del rischio emorragico (vedere paragrafo 5.2).

Reazioni dermatologiche

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

Informazioni sugli eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Inibitori del CYP3A4 e della P-gp

La somministrazione concomitante di rivaroxaban e ketoconazolo (400 mg una volta al giorno) o ritonavir (600 mg due volte al giorno) ha determinato 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 e questo può condurre ad un aumento del rischio di sanguinamento. Pertanto, l'uso di Rivaroxaban HCS non è raccomandato nei pazienti che ricevono un trattamento concomitante sistemico con antimicotici azolici, quali ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo, o inibitori delle proteasi del HIV. Questi principi attivi sono potenti inibitori del CYP3A4 e della P-gp (vedere paragrafo 4.4).

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

L'eritromicina (500 mg tre volte al giorno), che inibisce moderatamente il CYP3A4 e la P-gp, ha determinato un aumento di 1,3 volte dell'AUC e della C_{max} medie di rivaroxaban. L'interazione con l'eritromicina non è clinicamente rilevante nella maggior parte dei pazienti, ma può essere potenzialmente significativa nei pazienti ad alto rischio. Nei soggetti con compromissione renale lieve, l'eritromicina (500 mg tre volte al giorno) ha determinato un aumento di 1,8 volte dell'AUC media di rivaroxaban e un aumento di 1,6 volte di C_{max} in confronto ai soggetti con funzionalità renale normale. Nei soggetti con compromissione renale moderata, l'eritromicina ha determinato un aumento di 2,0 volte dell'AUC media di rivaroxaban e un aumento di 1,6 volte di C_{max} in confronto ai soggetti con funzionalità renale normale. L'effetto dell'eritromicina è additivo a quello della compromissionerenale (vedere paragrafo 4.4).

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

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

Anticoagulanti

Dopo somministrazione combinata 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 dell'aumentato rischio di sanguinamento, occorre usare cautela in caso di trattamento concomitante con qualsiasi altro anticoagulante (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

FANS/antiaggreganti piastrinici

Dopo somministrazione concomitante di rivaroxaban (15 mg) e 500 mg di naproxene non sono stati osservati aumenti clinicamente rilevanti del tempo di sanguinamento. 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 sanguinamento che non era correlato all'aggregazione piastrinica, alla P-selectina o del recettore GPIIb/IIIa.

Si deve usare cautela se i pazienti sono trattati in concomitanza con FANS (compreso l'acido acetilsalicilico) e antiaggreganti piastrinici, perché questi medicinali tipicamente aumentano tipicamente il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

SSRI/SNRI

Come avviene con altri anticoagulanti, esiste la possibilità che i pazienti possano presentare un maggior rischio di sanguinamenti in caso di uso concomitante con SSRI o SNRI, a causa del riportato effetto di questi farmaci sulle piastrine. Nei casi in cui siano utilizzati contemporaneamente nel corso del programma clinico di rivaroxaban, sono state osservate percentuali numericamente più elevate di sanguinamenti maggiori o non maggiori clinicamente rilevanti in tutti i gruppi di trattamento.

Warfarin

La transizione dall'antagonista della vitamina K warfarin (INR compreso tra 2,0 e 3,0) a rivaroxaban (20 mg) o da rivaroxaban (20 mg) a warfarin (INR compreso tra 2,0 e 3,0) ha indotto un aumento del tempo di protrombina/INR (Neoplastin) più che additivo (possono essere osservati valori singoli di INR fino a 12), mentre gli effetti su aPTT, inibizione dell'attività del fattore Xa e potenziale endogeno di trombina (ETP) erano 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) rispecchiavano solo 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 co-somministrazione 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 potenti induttori 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 potenti induttori 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 quando rivaroxaban è stato co-somministrato con 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 e non 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 rivaroxaban nelle donne in gravidanza non sono state stabilite. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A causa della potenziale tossicità riproduttiva, del rischio intrinseco di sanguinamento e dell'evidenza che rivaroxaban attraversa la placenta, Rivaroxaban HCS è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Le donne in età fertile devono evitare di iniziare una gravidanza durante il trattamento con rivaroxaban.

Allattamento

La sicurezza e l'efficacia di rivaroxaban nelle donne che allattano con latte materno non sono state stabilite. I dati ricavati dagli animali indicano che rivaroxaban è escreto nel latte materno. Pertanto, Rivaroxaban HCS è controindicato durante l'allattamento con latte materno (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 sull'uomo per determinarne gli effetti sulla fertilità. In uno studio sulla fertilità maschile e femminile condotto sui ratti non sono stati osservati effetti (vedere paragrafo 5.3).

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

Rivaroxaban altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Sono state riportate reazioni avverse come sincope (frequenza: non comune) e capogiro (frequenza: comune) (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che manifestano queste reazioni avverse non devono guidare veicoli e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

La sicurezza di rivaroxaban è stata determinata in tredici studi di fase III che hanno coinvolto 53.103 pazienti esposti a rivaroxaban (vedere Tabella 1).

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

Indicazione	Numero di pazienti*	Dose giornaliera totale	Durata massima del trattamento
Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi elettivi di sostituzione dell'anca o del ginocchio	6.097	10 mg	39 giorni
Prevenzione del tromboembolismo venoso in pazienti allettati	3.997	10 mg	39 giorni
Trattamento della TVP, EP e prevenzione delle recidive	6.790	Giorno 1 - 21: 30 mg Giorno 22 e successivi: 20 mg Dopo almeno 6 mesi: 10 mg o 20 mg	21 mesi
Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione	7.750	20 mg	41 mesi

atriale non valvolare			
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti dopo SCA	10.225	Rispettivamente 5 mg o 10 mg, co-somministrati con ASA o ASA più clopidogrel o ticlopidina	31 mesi
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti con CAD/PAD	18.244	5 mg co-somministrati con ASA o 10 mg da solo	47 mesi

*Pazienti esposti ad almeno una dose di rivaroxaban

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

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

Indicazione	Sanguinamenti di qualsiasi tipo	Anemia
Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi elettivi di sostituzione dell'anca o del ginocchio	6,8% dei pazienti	5,9% dei pazienti
Prevenzione del tromboembolismo venoso in pazienti allettati	12,6% dei pazienti	2,1% dei pazienti
Trattamento della TVP, dell'EP e prevenzione delle recidive	23% dei pazienti	1,6% dei pazienti
Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non-valvolare	28 per 100 anni paziente	2,5 per 100 anni paziente
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti dopo SCA	22 per 100 anni paziente	1,4 per 100 anni paziente
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti con CAD/PAD	6,7 per 100 anni paziente	0,15 per 100 anni paziente**

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

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

Tabella delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse riportate con rivaroxaban sono riportate di seguito nella Tabella 3, classificate per sistemi e organi (secondo MedDRA) e per frequenza.

Le frequenze sono definite come segue:

molto comune ($\geq 1/10$)

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

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

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 3: Tutte le reazioni avverse segnalate nei pazienti degli studi clinici di fase III o durante l'uso post-marketing*

Comune	Non comune	Rara	Molto rara	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				
Anemia (incl. i rispettivi parametri di laboratorio)	Trombocitosi (incl. aumento della conta piastrinica) ^A , Trombocitopenia			
Disturbi del sistema immunitario				
	Reazione allergica, dermatite allergica, Angioedema ed edema allergico		Reazioni anafilattiche e incluso shock anafilattico	
Patologie del sistema nervoso				
Capogiro, cefalea	Emorragia cerebrale e intracranica, sincope			
Patologie dell'occhio				
Emorragia oculare (incl. emorragia congiuntivale)				
Patologie cardiache				
	Tachicardia			
Patologie vascolari				
Ipotensione e, ematoma				
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
Epistassi, emottisi				
Patologie gastrointestinali				
Sanguinamento gengivale, emorragie del tratto gastrointestinale (incl. emorragia rettale), dolore gastrointestinale e addominale, dispepsia, nausea, costipazione ^A , diarrea, vomito ^A	Bocca secca			
Patologie epatobiliari				

Aumento delle transaminasi	Compromissione epatica, Aumento della bilirubina, aumento della fosfatasi alcalina ^A e aumento della GGT ^A	Ittero, Aumento della bilirubina coniugata (con o senza contemporaneo aumento della ALT), Colestasi, Epatite (incluso danno epatocellulare)		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				
Prurito (incl. casi non comuni di prurito generalizzato), eruzione cutanea, ecchimosi, emorragia cutanea e sottocutanea	Orticaria		Sindrome di Stevens-Johnson/ Necrolisi Epidermica Tossica, Sindrome DRESS	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				
Dolore alle estremità ^A	Emartrosi	Emorragia muscolare		Sindrome compartimentale secondaria all'emorragia
Patologie renali e urinarie				
Emorragie del tratto urogenitale (incl. ematuria e menorragia ^B), compromissione renale (incl. aumento della creatininemia, aumento dell'azotemia)				Insufficienza renale/insufficienza a renale acuta secondaria a un sanguinamento in grado di causare ipoperfusione
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione				
Febbre ^A , edema periferico, riduzione delle forze e dell'energia (incl. affaticamento e astenia)	Sensazione di indisposizione (incl. malessere)	Edema localizzato ^A		
Esami diagnostici				
	Aumento della LDH ^A , aumento della lipasi ^A , aumento dell'amilasi ^A			
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura				

Emorragia postprocedurale (incl. Anemia postoperatoria ed emorragia dalla ferita), contusione, secrezione dalla ferita ^A		Pseudoaneurisma vascolare ^C		
---	--	--	--	--

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

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

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

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

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

A causa del suo meccanismo d'azione farmacologico, l'uso di rivaroxaban può essere associato a un aumento del rischio di sanguinamenti occulti o conclamati in qualsiasi tessuto od organo, che possono indurre anemia post-emorragica. Segni, sintomi e gravità (compreso l'esito fatale) varieranno a seconda della sede e del grado o dell'entità del sanguinamento e/o dell'anemia (vedere paragrafo 4.9 "Gestione del sanguinamento"). Negli studi clinici i sanguinamenti della mucosa (ad es. epistassi, sanguinamenti gengivali, gastrointestinali e genito-urinari, compresi sanguinamenti vaginali anomali o aumentato sanguinamento mestruale) e l'anemia sono stati osservati più frequentemente durante il trattamento a lungo termine con rivaroxaban, in confronto al trattamento con AVK. Pertanto, oltre ad un'adeguata sorveglianza clinica, i test di laboratorio su emoglobina/ematocrito possono essere utili per rilevare dei sanguinamenti occulti e quantificare la rilevanza clinica dei sanguinamenti evidenti, se ritenuto appropriato. Il rischio di sanguinamento può essere aumentato in determinate categorie di pazienti, ad es. nei pazienti con grave ipertensione arteriosa non controllata e/o sottoposti a trattamenti concomitanti con effetti sull'emostasi (vedere paragrafo 4.4 "Rischio emorragico"). Il sanguinamento mestruale può essere più abbondante e/o prolungato. Le complicanze emorragiche possono manifestarsi come debolezza, pallore, capogiro, cefalea o gonfiori di origine sconosciuta, dispnea e shock di origine non nota. In alcuni casi, come conseguenza dell'anemia, sono stati osservati sintomi di ischemia cardiaca come dolore toracico o angina pectoris.

Con rivaroxaban sono riportate le complicanze note delle emorragie gravi, come la sindrome compartimentale e la compromissione renale dovuta a ipoperfusione. Pertanto, nella valutazione delle condizioni del paziente in terapia anticoagulante occorre considerare l'eventualità di un'emorragia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

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.

E' disponibile uno specifico agente antagonista (andexanet alfa) che antagonizza l'effetto

farmacodinamico di rivaroxaban è disponibile (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di andexanet alfa).

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

Gestione del sanguinamento

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 appropriato come la compressione meccanica (ad esempio in caso di epistassi grave), l'emostasi chirurgica con procedure di controllo del sanguinamento, 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 il sanguinamento non può essere controllato con le misure sopra descritte, si deve considerare o la somministrazione di uno specifico agente antagonista inibitore del fattore Xa (andexanet alfa), che antagonizza l'effetto farmacodinamico di rivaroxaban, oppure la somministrazione di un agente procoagulante specifico per l'inversione dell'effetto anticoagulante, come il concentrato di complesso protrombinico (PCC), il concentrato di complesso protrombinico attivato (APCC) o il fattore VIIa ricombinante (r-FVIIa). Tuttavia ad oggi esiste un'esperienza clinica molto limitata con l'uso di questi medicinali nei soggetti trattati con rivaroxaban. La raccomandazione si basa anche su dati pre-clinici limitati. Deve essere presa in considerazione l'eventualità di ripetere la somministrazione di fattore VIIa ricombinante, il dosaggio sulla 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, e non vi è alcuna esperienza con l'acido aminocaproico e l'aprotinina. Non esistono né un razionale scientifico di un possibile beneficio né esperienza con l'utilizzo dell'emostatico sistemico desmopressina nei soggetti trattati con rivaroxaban. A causa dell'elevato legame con le proteine plasmatiche, non ci si attende che rivaroxaban sia dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antitrombotici, inibitore diretto del fattore Xa, codice ATC: B01AF01.

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

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

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 della compressa (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, e nei pazienti con compromissione renale moderata 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, il PCC a 3 fattori ha avuto un maggiore e più rapido effetto complessivo nell'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 l'HepTest sono prolungati in misura dose-dipendente; tuttavia, non sono consigliati per valutare gli effetti farmacodinamici di rivaroxaban. Nella pratica clinica, durante il trattamento con rivaroxaban, non è necessario monitorare i parametri della coagulazione. Comunque, qualora clinicamente indicato, i livelli plasmatici di rivaroxaban possono essere misurati mediante test anti-fattore Xa quantitativi calibrati (vedere paragrafo 5.2).

Efficacia e sicurezza clinica

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

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

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

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

Rivaroxaban si è dimostrato non inferiore al warfarin per l'endpoint primario composto di ictus ed embolia sistemica non a carico del SNC. Nella popolazione "per-protocol" in trattamento l'ictus o l'embolia sistemica si sono verificate 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" (ITT), gli eventi primari si sono verificati in 269 pazienti trattati con rivaroxaban (2,12% per anno) ed in 306 pazienti trattati con warfarin (2,42% per anno) (HR 0,88; IC 95%, 0,74 - 1,03; $p < 0,001$ per non-inferiorità; $p = 0,117$ per superiorità). Nella Tabella 4 sono riportati i risultati per gli endpoint secondari testati in ordine gerarchico nell'ITT.

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

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

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

Popolazione in studio	Analisi di efficacia ITT in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare		
Dose di trattamento	rivaroxaban 20 mg una volta al giorno (15 mg una volta al giorno in pazienti con compromissione renale moderata) Eventi per 100 pz/anno	Warfarin titolato per un INR target di 2,5 (intervallo terapeutico da 2,0 a 3,0) Eventi per 100 pz/anno	HR (IC 95%) p-value, 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 5: Risultati di sicurezza dello studio di fase III ROCKET AF

Popolazione in studio	Pazienti con fibrillazione atriale non valvolare^{a)}		
Dose del trattamento	rivaroxaban 20 mg una volta al giorno (15 mg una volta al giorno in pazienti con compromissione renale moderata) Eventi per 100 pz/anno	Warfarin titolato per un INR target di 2,5 (intervallo terapeutico da 2,0 a 3,0) Eventi per 100 pz/anno	HR (IC 95%) p-value
Eventi di sanguinamento maggiori e non maggiori clinicamente	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442

rilevanti			
Eventi di sanguinamento maggiori	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Morte per sanguinamento*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Sanguinamento 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 di sanguinamento non maggiori clinicamente rilevanti	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Mortalità per tutte le cause	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 CHADS₂ che per l'HAS-BLED nello studio XANTUS era 2, mentre nello studio ROCKET AF i valori medi per CHADS₂ e HAS-BLED erano rispettivamente 3,5 e 2,8.

Sanguinamenti maggiori si sono verificati in 2,1 su 100 paziente/anni. Emorragia fatale è stata riportata in 0,2 su 100 paziente/anni ed emorragia intracranica in 0,4 su 100 paziente/anni. Ictus o embolismo sistemico non centrale 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 per confrontare rivaroxaban con AVK a dose aggiustata (randomizzazione 2:1), per la prevenzione di eventi cardiovascolari. Le strategie utilizzate sono state cardioversione guidata da TEE (1-5 giorni di pre-trattamento) o cardioversione convenzionale (almeno tre settimane di pre-trattamento). L'esito primario di efficacia (tutti i tipi di ictus, attacco ischemico transitorio, embolismo sistemico non

centrale, infarto del miocardio (IM) e morte cardiovascolare) si è verificato in 5 (0,5 %) pazienti del gruppo rivaroxaban (n = 978) e in 5 (1,0 %) pazienti del gruppo AVK (n = 492; RR 0,50; IC 95 % 0,15-1,73; popolazione ITT modificata). Il risultato principale di sicurezza (sanguinamento maggiore) si è verificato in 6 (0,6 %) e 4 (0,8 %) pazienti rispettivamente nel gruppo rivaroxaban (n = 988) e nel gruppo AVK (n = 499), (RR 0,76; IC 95% 0,21-2,67; popolazione di sicurezza). Questo studio esplorativo ha mostrato un profilo di efficacia e sicurezza comparabile tra i gruppi di trattamento con rivaroxaban e AVK nel contesto della cardioversione.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

giorno.

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

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

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

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

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

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

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

Popolazione in studio	3.449 pazienti con trombosi venosa profonda acuta sintomatica	
Dose e durata del trattamento	rivaroxaban ^{a)} 3,6 o 12 mesi N=1.731	Enoxaparina/AVK ^{b)} 3,6 o 12 mesi N=1.718
TEV recidivante sintomatica*	36 (2,1%)	51 (3,0%)

EP recidivante sintomatica	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP recidivante sintomatica	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP e TVP sintomatiche	1 (0,1%)	0
EP fatale /morte in cui l'EP non può essere esclusa	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Eventi di sanguinamento maggiori o non maggiori clinicamente rilevanti	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Eventi di sanguinamento maggiori	14 (0,8%)	20 (1,2%)

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

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

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

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

I tassi d'incidenza per l'endpoint di sicurezza primario (eventi di sanguinamento 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 di sanguinamento maggiori) era più basso nel gruppo trattato con rivaroxaban (1,1% (26/2412)) rispetto al gruppo trattato con enoxaparina/AVK (2,2% (52/2405)) con un HR di 0,493 (IC 95%: 0,308 - 0,789).

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

Popolazione in studio	4.832 pazienti con EP sintomatica acuta	
	rivaroxaban ^{a)} 3, 6 o 12 mesi N=2.419	Enoxaparina/AVK ^{b)} 3, 6 o 12 mesi N=2.413
TEV recidivante sintomatica*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP recidivante sintomatica	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP recidivante sintomatica	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP e TVP sintomatiche	0	2 (<0,1%)
EP fatale/morte in cui l'EP non può essere esclusa	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Eventi di sanguinamento maggiori o non maggiori clinicamente	249 (10,3%)	274 (11,4%)

rilevanti		
Eventi di sanguinamento maggiori	26 (1,1%)	52 (2,2%)

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

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

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

È stata condotta una analisi aggregata predefinita sugli endpoint degli studi Einstein DVT e PE (vedere Tabella 8).

Tabella 8: Risultati di efficacia e sicurezza nella analisi aggregata degli studi di fase III Einstein DVT e Einstein PE

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

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

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

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

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

Nello studio Einstein Extension (vedere Tabella 9), rivaroxaban è risultato superiore al placebo per gli endpoint di efficacia primario e secondario. Per l'endpoint di sicurezza primario (eventi di sanguinamento maggiori) c'è stato un tasso di incidenza numericamente maggiore, ma non significativo, nei pazienti trattati con rivaroxaban 20 mg una volta al giorno in confronto al placebo. Per l'endpoint di sicurezza secondario (eventi di sanguinamento maggiori o non maggiori clinicamente rilevanti) sono stati osservati tassi più alti nei pazienti trattati con rivaroxaban 20 mg una volta al giorno in confronto al placebo.

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

Popolazione in studio	1.197 pazienti hanno proseguito il trattamento e la prevenzione del tromboembolismo venoso recidivante	
Dose e durata del trattamento	rivaroxaban ^{a)} 6 o 12 mesi N = 602	Placebo 6 o 12 mesi N = 594

TEV recidivante sintomatico*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP recidivante sintomatica	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP recidivante sintomatica	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP fatale/morte in cui l'EP non può esclusa	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Eventi di sanguinamento maggiori	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Sanguinamento non maggiore ma clinicamente rilevante	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno

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

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

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

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

- * $p < 0,001$ (superiorità) rivaroxaban 20 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,34 (0,20–0,59)
** $p < 0,001$ (superiorità) rivaroxaban 10 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,26 (0,14–0,47)
+ rivaroxaban 20 mg od vs. ASA 100 mg od; HR=0,44 (0,27–0,71), $p=0,0009$ (nominale)
++ rivaroxaban 10 mg od vs. ASA 100 mg od; HR=0,32 (0,18–0,55), $p < 0,0001$ (nominale)

Oltre al programma di fase III EINSTEIN, è stato condotto uno studio di coorte prospettico (XALIA), non interventistico ed in aperto, con obiettivo principale la valutazione comprendente TEV recidivante, sanguinamento 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 tassi di sanguinamento maggiore, TVE recidivante e morte per qualsiasi causa sono stati per rivaroxaban rispettivamente pari a 0,7%, 1,4% e 0,5%. I pazienti presentavano al basale delle differenze tra cui età, presenza/assenza di cancro e compromissione renale. L’analisi statistica pre-specificata e stratificata tramite propensity-score è stata utilizzata al fine di aggiustare le differenze al basale, sebbene dei fattori confondenti possono, nonostante tutto, influenzare i risultati. I rapporti di rischio nel confronto tra rivaroxaban e la terapia standard of care corretti per sanguinamenti maggiori, TVE recidivante e mortalità per qualsiasi causa, erano rispettivamente 0,77 (IC 95% 0,40 – 1,50), 0,91 (IC 95% 0,54 – 1,54) e 0,51 (IC 95% 0,24 – 1,07).

Questi risultati nella pratica clinica sono coerenti con il profilo di sicurezza stabilito per questa indicazione.

Pazienti con sindrome antifosfolipidica triplo-positivi ad alto rischio

In uno studio multicentrico randomizzato e in aperto, promosso da uno sperimentatore, con aggiudicazione in cieco degli endpoint, rivaroxaban è stato confrontato con warfarin in pazienti con storia pregressa di trombosi, ai quali era stata diagnosticata la sindrome antifosfolipidica e ad alto rischio di eventi tromboembolici (positività a tutti e tre i test degli anticorpi antifosfolipidi: anticoagulante lupico, anticorpi anticardiolipina e anticorpi anti-beta 2-glicoproteina I). Lo studio è stato interrotto prematuramente, dopo l’arruolamento di 120 pazienti, a causa di un eccesso di eventi tromboembolici tra i pazienti in trattamento con rivaroxaban. La durata media di follow-up è stata di 569 giorni. 59 pazienti sono stati randomizzati a rivaroxaban 20 mg (15 mg per i pazienti con clearance della creatinina (CrCl) < 50 ml/min) e 61 pazienti a warfarin (INR 2.0-3.0). Eventi tromboembolici si sono verificati nel 12 % dei pazienti randomizzati a rivaroxaban (4 ictus ischemici e 3 infarti miocardici). Nessun evento è stato riportato nei pazienti randomizzati a warfarin. Sanguinamenti maggiori si sono verificati in 4 pazienti (7%) del gruppo rivaroxaban e in 2 pazienti (3%) del gruppo warfarin.

Popolazione pediatrica

L’Agenzia Europea per i Medicinali ha rinviato l’obbligo di presentare i risultati degli studi con rivaroxaban in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento di eventi tromboembolici. L’Agenzia Europea per i Medicinali ha previsto l’esonero dall’obbligo di presentare i risultati degli studi con rivaroxaban in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella prevenzione di eventi tromboembolici (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull’uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Rivaroxaban è assorbito rapidamente e le concentrazioni massime (C_{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 grado di assorbimento ridotto, per la compressa da 20 mg è stata determinata una biodisponibilità orale del 66% in condizioni di digiuno. In caso di assunzione delle compresse di rivaroxaban da 20 mg con il cibo sono stati osservati aumenti del 39% dell’AUC media in confronto

all'assunzione della compressa a digiuno, indicando l'assorbimento pressoché completo e una elevata biodisponibilità orale. Le compresse di rivaroxaban da 15 mg e 20 mg devono essere assunte con il cibo (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica di rivaroxaban è grosso modo lineare fino a circa 15 mg una volta al giorno in condizioni di digiuno. A stomaco pieno, per le compresse di rivaroxaban da 10 mg, 15 mg e 20 mg è stata dimostrata la dose-proporzionalità. A dosi più elevate, l'assorbimento di rivaroxaban 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} rispetto 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 e 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 con una metà 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 agli studi *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 maggiori 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 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 speciali

Sesso

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

Anziani

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 compromissione epatica lieve (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 compromissione epatica moderata (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 compromissione renale moderata. Non sono disponibili dati relativi ai pazienti con compromissione epatica grave.

L'inibizione dell'attività del fattore Xa è risultata aumentata di 2,6 volte nei pazienti con compromissione epatica moderata rispetto ai volontari sani; similmente, il prolungamento del PT è risultato aumentato di 2,1 volte. I pazienti con compromissione epatica moderata erano risultati più sensibili a rivaroxaban, con conseguente aumento dell'inclinazione della retta di correlazione PK/PD tra concentrazione e PT. Rivaroxaban è controindicato nei pazienti con malattie epatiche associate a coagulopatia e rischio di sanguinamento 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 prolungamento del 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. L'uso in pazienti con clearance della creatinina < 15 ml/min non è raccomandato. Rivaroxaban deve essere usato con cautela nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 15 e 29 ml/min (vedere paragrafo 4.4).

Dati farmacocinetici nei pazienti

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

Rapporto farmacocinetica/farmacodinamica

Il rapporto farmacocinetica/farmacodinamica (FC/FD) tra la concentrazione plasmatica di rivaroxaban e diversi endpoint FD (inibizione del fattore Xa, PT, aPTT, HepTest) è stato valutato dopo

somministrazione di un ampio range 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 PT usati, la pendenza differiva considerevolmente. Quando è stato usato Neoplastin per il PT, il PT basale era di circa 13 s e la pendenza di circa 3-4 s/(100 mcg/l). I risultati delle analisi di FC/FD in fase II e III sono comparabili con i dati ottenuti nei soggetti sani.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei bambini e negli adolescenti fino ai 18 anni non sono state 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 giovanile.

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 osservati 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

Mannitolo
Cellulosa microcristallina
Macrogol
Polossamero
Sodio laurilsolfato
Sodio croscarmellosio
Silice colloidale anidra
Sodio stearil fumarato

Pellicola di rivestimento

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (foglio di formatura trasparente in PVC/PVDC/PVC //foglio in Al): 100 compresse rivestite con film, in una scatola.

Blister divisibile per dose unitaria (foglio di formatura trasparente in PVC/PVDC/PVC //foglio in Al): 100 x 1 compresse rivestite con film, in una scatola.

Blister (foglio di formatura trasparente in PVC/PVDC/PVC //foglio in Al), confezione calendario: 14, 28 e 42 compresse rivestite con film, in una scatola.

La scheda di allerta per il paziente è inclusa in ogni confezione del medicinale.

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

HCS bvba, H. Kennisstraat 53, B 2650 Edegem, Belgio

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

AIC n. 048788057 - "15 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Pvc-Al Confezione Calendario

AIC n. 048788069 - "15 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Pvc-Al Confezione Calendario

AIC n. 048788071 - "15 Mg Compresse Rivestite Con Film" 42 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Pvc-Al Confezione Calendario

AIC n. 048788083 - "15 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Pvc-Al

AIC n. 048788095 - "15 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100x1 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Pvc/Pvdc/Pvc-Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivaroxaban HCS 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di rivaroxaban.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Comprese rivestite con film da rosa a rosa scuro, rotonde, leggermente biconvesse, incise con il segno 20 su un lato della compressa.

Dimensioni: diametro circa 7 mm.

INFORMAZIONI CLINICHE

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 ≥ 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 Rivaroxaban HCS deve essere proseguita a lungo termine, a condizione che il beneficio legato alla prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica superi il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

In caso di dimenticanza di una dose, il paziente deve assumere Rivaroxaban HCS 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.

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

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

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

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

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

In caso di dimenticanza di una dose nella fase di trattamento con assunzione monogiornaliera, il paziente deve assumere Rivaroxaban HCS 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 Rivaroxaban HCS

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 Rivaroxaban HCS deve essere iniziata quando l'International Normalised Ratio (INR) è $\leq 3,0$.

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

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

Passaggio da Rivaroxaban HCS agli antagonisti della vitamina K (AVK)

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

Nei pazienti che passano da Rivaroxaban HCS 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, deve essere utilizzata la dose iniziale standard degli AVK seguita dalla dose basata sull'INR. Nella fase di trattamento concomitante con Rivaroxaban HCS e AVK, l'INR deve essere determinato non prima che

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

Passaggio dagli anticoagulanti parenterali a Rivaroxaban HCS

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

Passaggio da Rivaroxaban HCS agli anticoagulanti parenterali

Somministrare la prima dose dell'anticoagulante parenterale nel momento in cui si sarebbe dovuta assumere la dose successiva di Rivaroxaban HCS.

Popolazioni particolari

Compromissione renale

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

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

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

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina 50 - 80 ml/min) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

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

Anziani

Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2)

Peso corporeo

Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2)

Sesso

Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2)

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di rivaroxaban nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Pertanto, l'uso di Rivaroxaban HCS è sconsigliato nei bambini al di sotto dei 18 anni.

Pazienti sottoposti a cardioversione

Il trattamento con Rivaroxaban HCS può essere iniziato o continuato nei pazienti che necessitano di cardioversione.

Per la cardioversione guidata da Ecografia Trans-Esofagea (TEE) in pazienti non precedentemente trattati con anticoagulanti, il trattamento con Rivaroxaban HCS 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 Rivaroxaban HCS sia stato assunto come prescritto. Le decisioni sull'inizio e sulla durata del trattamento devono essere prese tenendo in considerazione le raccomandazioni delle linee guida ufficiali per il trattamento anticoagulante nei pazienti sottoposti a cardioversione.

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

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

Modo di somministrazione

Rivaroxaban HCS è 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 Rivaroxaban HCS 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 Rivaroxaban HCS, la dose deve essere seguita immediatamente dall'assunzione di cibo.

La compressa frantumata di Rivaroxaban HCS può anche essere somministrata tramite sonda gastrica, previa conferma del corretto posizionamento della sonda a livello gastrico. La compressa frantumata deve essere somministrata con una piccola quantità d'acqua mediante una 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 Rivaroxaban HCS, 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.

Sanguinamento clinicamente significativo in atto.

Lesioni o condizioni considerate 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 lesione cerebrale o spinale, recente intervento chirurgico cerebrale, spinale od oftalmico, recente emorragia intracranica, varici esofagee note o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari maggiori intraspinali o intracerebrali.

Trattamento concomitante con altri anticoagulanti, ad esempio eparina non frazionata, le eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina, ecc.), i derivati dell'eparina (fondaparinux, ecc.), gli anticoagulanti orali (warfarin, dabigatran etexilato, apixaban, ecc.), tranne in casi specifici di cambiamento di terapia anticoagulante (vedere paragrafo 4.2) o quando l'eparina frazionata sia somministrata a dosi necessarie per mantenere un catetere centrale aperto, venoso o arterioso (vedere paragrafo 4.5).

Patologia epatica associata a coagulopatia e rischio di sanguinamento 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 Rivaroxaban HCS devono essere attentamente monitorati in relazione ai segni di sanguinamento. Si raccomanda di usarlo con cautela in condizioni di aumentato rischio di emorragia. La somministrazione di Rivaroxaban HCS dev'essere sospesa in caso si verifichi emorragia grave.

Negli studi clinici i sanguinamenti della mucosa (ad es. epistassi, sanguinamenti gengivali, gastrointestinali e genito-urinari, compresi sanguinamenti vaginali anomali o un aumentato sanguinamento mestruale) e anemia sono stati osservati più frequentemente durante il trattamento a lungo termine con rivaroxaban rispetto al trattamento con AVK. Pertanto, oltre ad un'adeguata sorveglianza clinica, analisi di laboratorio su emoglobina/ematocrito potrebbero essere utili per rilevare sanguinamento occulto e quantificare la rilevanza clinica del sanguinamento evidente, se ritenuto appropriato.

Diverse sottopopolazioni di pazienti, descritte di seguito in dettaglio, hanno un aumentato rischio di sanguinamento. 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).

Qualsiasi abbassamento inspiegabile dell'emoglobina o della pressione arteriosa deve indurre a ricercare un sito di sanguinamento.

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 compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min), i livelli plasmatici di rivaroxaban possono aumentare in misura significativa (in media 1,6 volte), e questo può condurre ad un aumento del rischio di sanguinamento. Rivaroxaban HCS deve essere usato con cautela nei pazienti con clearance della creatinina compresa fra 15 e 29 ml/min. L'uso nei pazienti con clearance della creatinina < 15 ml/min non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

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

Interazioni con altri medicinali

L'uso di Rivaroxaban HCS 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 e questo può condurre ad un aumento del rischio di sanguinamento) (vedere paragrafo 4.5).

Si deve usare cautela se i pazienti sono trattati contemporaneamente con medicinali che influiscono sull'emostasi, come i medicinali anti-infiammatori non steroidei (FANS), l'acido acetilsalicilico e gli antiaggreganti piastrinici o gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI). Per i pazienti a rischio di malattia gastrointestinale ulcerativa può essere preso in considerazione un idoneo trattamento profilattico (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Altri fattori di rischio emorragico

Come con altri antitrombotici, rivaroxaban è sconsigliato nei pazienti ad aumentato rischio di sanguinamento, quali:

:

- disturbi di sanguinamento 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 sanguinamento polmonare

Pazienti con protesi valvolari

Rivaroxaban non deve essere usato per la tromboprofilassi in pazienti recentemente sottoposti alla sostituzione della valvola aortica transcateretere (TAVR). La sicurezza e l'efficacia di rivaroxaban non sono state studiate in pazienti con protesi valvolari cardiache; pertanto, non vi sono dati che supportino che rivaroxaban fornisca un'azione anticoagulante adeguata in questa popolazione di pazienti. Il trattamento con rivaroxaban non è raccomandato per questi pazienti.

Pazienti con sindrome antifosfolipidica

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

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

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

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

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

Anestesia o puntura spinale/epidurale

In caso di anestesia neurassiale (anestesia spinale/epidurale) o puntura spinale/epidurale, i pazienti trattati con agenti antitrombotici per la prevenzione delle complicanze tromboemboliche sono esposti al rischio di ematoma epidurale o spinale, che può causare una paralisi prolungata o permanente. Il rischio di questi eventi può aumentare in caso di uso post-operatorio di cateteri epidurali a permanenza o di uso concomitante 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 per segni e sintomi di compromissione neurologica (ad es. intorpidimento o debolezza degli delle gambe, 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 potenziale benefico 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 20 mg in queste situazioni.

Al fine di ridurre il potenziale rischio di sanguinamento associato all'uso concomitante di rivaroxaban e anestesia neurassiale (epidurale/spinale) o puntura spinale, si prenda in considerazione il profilo farmacocinetico di rivaroxaban. Il posizionamento o la rimozione di un catetere epidurale o una puntura lombare vengono eseguiti meglio quando l'effetto anticoagulante di rivaroxaban si stima 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 devono trascorrere almeno 18 ore nei pazienti giovani e 26 ore nei pazienti anziani, dopo l'ultima somministrazione di rivaroxaban (vedere paragrafo 5.2). Dopo la 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 Rivaroxaban HCS 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 di sanguinamento deve essere valutato in rapporto all'urgenza dell'intervento.

Il trattamento con Rivaroxaban HCS 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 curante (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

L'aumento dell'età può causare un incremento del rischio emorragico (vedere paragrafo 5.2).

Reazioni dermatologiche

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

Informazioni sugli eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Inibitori del CYP3A4 e della P-gp

La somministrazione concomitante di rivaroxaban e ketoconazolo (400 mg una volta al giorno) o ritonavir (600 mg due volte al giorno) ha determinato 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 e questo può condurre ad un aumento del rischio di sanguinamento.

Pertanto, l'uso di Rivaroxaban HCS non è raccomandato nei pazienti che ricevono un trattamento concomitante sistemico antimicotici azolici, quali ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo, o inibitori delle proteasi del HIV. Questi principi attivi potenti sono inibitori del CYP3A4 e della P-gp (vedere paragrafo 4.4).

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

L'eritromicina (500 mg tre volte al giorno), che inibisce moderatamente il CYP3A4 e la P-gp, ha determinato un aumento di 1,3 volte dell'AUC e della C_{max} medie di rivaroxaban. L'interazione con l'eritromicina non è clinicamente rilevante nella maggior parte dei pazienti, ma può essere potenzialmente significativa nei pazienti ad alto rischio. Nei soggetti con compromissione renale lieve, l'eritromicina (500 mg tre volte al giorno) ha determinato un aumento di 1,8 volte dell'AUC media di rivaroxaban e un aumento di 1,6 volte di C_{max} in confronto ai soggetti con funzionalità renale normale. Nei soggetti con compromissione renale moderata, l'eritromicina ha determinato un aumento di 2,0 volte dell'AUC media di rivaroxaban e un aumento di 1,6 volte di C_{max} in confronto ai soggetti con funzionalità renale normale. L'effetto dell'eritromicina è additivo a quello della compromissione renale (vedere paragrafo 4.4).

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

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

Anticoagulanti

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

A causa dell'aumentato rischio di sanguinamento, occorre usare cautela in caso di trattamento concomitante con qualsiasi altro anticoagulante (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

FANS/antiaggreganti piastrinici

Dopo somministrazione combinata di rivaroxaban (15 mg) e 500 mg di naproxene non sono stati osservati aumenti clinicamente rilevanti del tempo di sanguinamento. 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 sanguinamento che non era correlato all'aggregazione piastrinica, alla P-selectina o al recettore GPIIb/IIIa.

Si deve usare cautela se i pazienti sono trattati in concomitanza con FANS (compreso l'acido acetilsalicilico) e antiaggreganti piastrinici, perché questi medicinali tipicamente aumentano il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

SSRI/SNRI

Come avviene con altri anticoagulanti, esiste la possibilità che i pazienti possano presentare un maggior maggior rischio di sanguinamenti in caso di uso concomitante con SSRI o SNRI, a causa del riportato effetto di questi farmaci sulle piastrine. Nei casi in cui siano utilizzati contemporaneamente nel corso del programma clinico di rivaroxaban, sono state osservate percentuali numericamente più elevate di sanguinamenti maggiori o non maggiori clinicamente rilevanti in tutti i gruppi di trattamento.

Warfarin

La transizione dall'antagonista della vitamina K warfarin (INR compreso tra 2,0 e 3,0) a rivaroxaban (20 mg) o da rivaroxaban (20 mg) a warfarin (INR compreso tra 2,0 e 3,0) ha indotto un aumento del tempo di protrombina/INR (Neoplastin) più che additivo (possono essere osservati valori singoli di INR fino a 12), mentre gli effetti su aPTT, inibizione dell'attività del fattore Xa e potenziale endogeno di trombina (ETP) erano 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) rispecchiavano solo 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 co-somministrazione 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 potenti induttori 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 potenti induttori 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 quando rivaroxaban è stato co-somministrato con 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 e non 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 rivaroxaban nelle donne in gravidanza non sono state stabilite. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).). A causa della potenziale

tossicità riproduttiva, del rischio intrinseco di sanguinamento e dell'evidenza che rivaroxaban attraversa la placenta, Rivaroxaban HCS è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Le donne in età fertile devono evitare di iniziare una gravidanza durante il trattamento con rivaroxaban.

Allattamento

La sicurezza e l'efficacia di rivaroxaban nelle donne che allattano con latte materno non sono state stabilite. I dati ricavati dagli animali indicano che rivaroxaban è escreto nel latte materno. Pertanto, Rivaroxaban HCS è controindicato durante l'allattamento con latte materno (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 sull'uomo per determinarne gli effetti sulla fertilità e. In uno studio sulla fertilità maschile e femminile condotto sui ratti non sono stati osservati effetti (vedere paragrafo 5.3).

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

Rivaroxaban altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Sono state riportate reazioni avverse come sincope (frequenza: non comune) e capogiro (frequenza: comune) (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che manifestano queste reazioni avverse non devono guidare veicoli e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

La sicurezza di rivaroxaban è stata determinata in tredici studi di fase III che hanno coinvolto 53.103 pazienti esposti a rivaroxaban (vedere Tabella 1).

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

Indicazione	Numero di pazienti*	Dose giornaliera totale	Durata massima del trattamento
Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi elettivi di sostituzione dell'anca o del ginocchio	6.097	10 mg	39 giorni
Prevenzione del TEV in pazienti allettati	3.997	10 mg	39 giorni
Trattamento della TVP, EP e prevenzione delle recidive	6.790	Giorno 1 - 21: 30 mg Giorno 22 e successivi: 20 mg Dopo almeno 6 mesi: 10 mg o 20 mg	21 mesi
Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare	7.750	20 mg	41 mesi
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti dopo sindrome coronarica acuta (SCA)	10.225	Rispettivamente 5 mg o 10 mg, co-somministrati con ASA o ASA più clopidogrel o	31 mesi

		ticlopidina	
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti con CAD/PAD	18.244	5 mg co-somministrati con ad ASA o 10 mg da solo	47 mesi

*Pazienti esposti ad almeno una dose di rivaroxaban

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

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

Indicazione	Sanguinamenti di qualsiasi tipo	Anemia
Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi elettivi di sostituzione dell'anca o del ginocchio	6,8% dei pazienti	5,9% dei pazienti
Prevenzione del tromboembolismo venoso in pazienti allettati	12,6% dei pazienti	2,1% dei pazienti
Trattamento della TVP, dell'EP e prevenzione delle recidive	23% dei pazienti	1,6% dei pazienti
Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non-valvolare	28 per 100 anni paziente	2,5 per 100 anni paziente
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti dopo SCA	22 per 100 anni paziente	1,4 per 100 anni paziente
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti con CAD/PAD	6,7 per 100 anni paziente	0,15 per 100 anni paziente**

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

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

Tabella delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse riportate con rivaroxaban sono riportate di seguito nella Tabella 3, classificate per sistemi e organi (secondo MedDRA) e per frequenza.

Le frequenze sono definite come segue:

molto comune ($\geq 1/10$)

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

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

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 3: Tutte le reazioni avverse segnalate nei pazienti degli studi clinici di fase III o durante l'uso post-marketing*

Comune	Non comune	Rara	Molto rara	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				

Anemia (incl. i rispettivi parametri di laboratorio)	Trombocitosi (incl. aumento della conta piastrinica) ^A , Trombocitopenia			
Disturbi del sistema immunitario				
	Reazione allergica, dermatite allergica, Angioedema ed edema allergico		Reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico	
Patologie del sistema nervoso				
Capogiro, cefalea	Emorragia cerebrale e intracranica, sincope			
Patologie dell'occhio				
Emorragia oculare (incl. emorragia congiuntivale)				
Patologie cardiache				
	Tachicardia			
Patologie vascolari				
Ipotensione, ematoma				
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
Epistassi, emottisi				
Patologie gastrointestinali				
Sanguinamento gengivale, emorragie del tratto gastrointestinale (incl. emorragia rettale), dolore gastrointestinale e addominale, dispepsia, nausea, costipazione ^A , diarrea, vomito ^A	Bocca secca			
Patologie epatobiliari				

Aumento delle transaminasi	Compromissione epatica, Aumento della bilirubina, aumento della fosfatasi alcalina ^A e aumento della GGT ^A	Ittero, Aumento della bilirubina coniugata (con o senza contemporaneo aumento della ALT), Colestasi, Epatite (incluso danno epatocellulare)		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				
Prurito (incl. casi non comuni di prurito generalizzato), eruzione cutanea, ecchimosi, emorragia cutanea e sottocutanea	Orticaria		Sindrome di Stevens-Johnson/ Necrolisi Epidermica Tossica, Sindrome DRESS	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				
Dolore alle estremità ^A	Emartrosi	Emorragia muscolare		Sindrome compartimentale secondaria al sanguinamento
Patologie renali e urinarie				
Emorragie del tratto urogenitale (incl. ematuria e menorragia ^B), compromissione renale (incl. aumento della creatinemia, aumento dell'azotemia)				Insufficienza renale/insufficienza a renale acuta secondaria a un sanguinamento in grado di causare ipoperfusione
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione				
Febbre ^A , edema periferico, riduzione delle forze e dell'energia (incl. affaticamento e astenia)	Sensazione di indisposizione (incl. malessere)	Edema localizzato ^A		

Esami diagnostici				
	Aumento della LDH ^A , aumento della lipasi ^A , aumento dell'amilasi ^A			
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura				
Emorragia postprocedurale (incl. Anemia postoperatoria ed emorragia dalla ferita), contusione, secrezione dalla ferita ^A		Pseudoaneurisma vascolare ^C		

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

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

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

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

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

A causa del suo meccanismo d'azione farmacologico, l'uso di rivaroxaban può essere associato a un aumento del rischio di sanguinamento occulto e/o conclamato in qualsiasi tessuto od organo, che possono indurre anemia post-emorragica. Segni, sintomi e gravità (compreso l'esito fatale) varieranno a seconda della sede e del grado o dell'entità sanguinamento e/o dell'anemia (vedere paragrafo 4.9 "Gestione del sanguinamento"). Negli studi clinici i sanguinamenti della mucosa (ad es. epistassi, sanguinamenti gengivali, gastrointestinali e genito-urinari, compresi sanguinamenti vaginali anomali o aumentato sanguinamento mestruale) e l'anemia sono stati osservati più frequentemente durante il trattamento a lungo termine con rivaroxaban, in confronto al trattamento con AVK. Pertanto, oltre ad un'adeguata sorveglianza clinica, i test di laboratorio su emoglobina/ematocrito possono essere utili per rilevare dei sanguinamenti occulti e quantificare la rilevanza clinica dei sanguinamenti evidenti, se ritenuto appropriato. Il rischio di sanguinamento può essere aumentato in determinate categorie di pazienti, ad es. nei pazienti con grave ipertensione arteriosa non controllata e/o sottoposti a trattamenti concomitanti con effetti sull'emostasi (vedere paragrafo 4.4 "Rischio emorragico"). Il sanguinamento mestruale può essere più abbondante e/o prolungato. Le complicanze emorragiche possono manifestarsi come debolezza, pallore, capogiro, cefalea o gonfiore di origine sconosciuta, dispnea e shock di origine non nota. In alcuni casi, come conseguenza dell'anemia, sono stati osservati sintomi di ischemia cardiaca come dolore toracico o angina pectoris.

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

reazioni-avverse.

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.

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

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

Gestione del sanguinamento

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 appropriato come la compressione meccanica (ad esempio in caso di epistassi grave), l'emostasi chirurgica con procedure di controllo del sanguinamento, 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 il sanguinamento non può essere controllato con le misure sopra descritte, si deve considerare o la somministrazione di uno specifico agente antagonista inibitore del fattore Xa (andexanet alfa), che antagonizza l'effetto farmacodinamico di rivaroxaban, oppure la somministrazione di un agente procoagulante specifico per l'inversione dell'effetto anticoagulante, come il concentrato di complesso protrombinico (PCC), il concentrato di complesso protrombinico attivato (APCC) o il fattore VIIa ricombinante (r-FVIIa). Tuttavia ad oggi esiste un'esperienza clinica molto limitata con l'uso di questi medicinali nei soggetti trattati con rivaroxaban. La raccomandazione si basa anche su dati pre-clinici limitati. Deve essere presa in considerazione l'eventualità di ripetere la somministrazione di fattore VIIa ricombinante, il dosaggio sulla 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 e non vi è alcuna esperienza con l'acido aminocaproico e l'aprotinina. Non esistono né un razionale scientifico di un possibile beneficio né esperienza con l'utilizzo dell'emostatico sistemico desmopressina nei soggetti trattati con rivaroxaban. A causa dell'elevato legame con le proteine plasmatiche, non ci si attende che rivaroxaban sia dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antitrombotici, inibitore diretto del fattore Xa, codice ATC: B01AF01.

Meccanismo d'azione

Rivaroxaban è un inibitore diretto e altamente selettivo del fattore Xa, con biodisponibilità orale. L'inibizione del fattore Xa interrompe le vie intrinseca ed estrinseca della cascata della coagulazione e

inibisce sia la formazione di trombina, sia lo sviluppo di trombi. Rivaroxaban non inibisce la trombina (fattore II attivato) e non ne è stato dimostrato alcun effetto sulle piastrine.

Effetti farmacodinamici

Nell'uomo è stata osservata un'inibizione dose-dipendente dell'attività del fattore Xa. Se per il test viene utilizzato Neoplastin, il tempo di protrombina (PT) è influenzato da rivaroxaban in misura dose-dipendente, con una stretta correlazione con le concentrazioni plasmatiche (valore r uguale a 0,98).

Con altri reagenti si ottengono risultati diversi. Il PT deve essere espresso in secondi, perché l'INR è calibrato e 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 della compressa (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 nei pazienti con compromissione renale moderata 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, il PCC a 3 fattori ha avuto un maggiore e più rapido effetto complessivo nell'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 l'HepTest sono prolungati in misura dose-dipendente; tuttavia, non sono consigliati per valutare gli effetti farmacodinamici di rivaroxaban. Nella pratica clinica, durante il trattamento con rivaroxaban, non è necessario monitorare i parametri della coagulazione durante il trattamento con rivaroxaban. Comunque, qualora clinicamente indicato, i livelli plasmatici di rivaroxaban possono essere misurati mediante test quantitativi anti-fattore Xa quantitativi calibrati (vedere paragrafo 5.2).

Efficacia e sicurezza clinica

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

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

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

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

Rivaroxaban si è dimostrato non inferiore al warfarin per l'endpoint primario composito di ictus ed embolia sistemica non a carico del SNC. Nella popolazione "per-protocol" in trattamento l'ictus o l'embolia sistemica si sono verificate 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" (ITT) gli eventi primari si sono verificati in 269 pazienti trattati con rivaroxaban

(2,12% per anno) ed in 306 pazienti trattati con warfarin (2,42% per anno) (HR 0,88; IC 95%, 0,74 - 1,03; p<0,001 per non-inferiorità; p=0,117 per superiorità). Nella Tabella 4 sono riportati i risultati per gli endpoint secondari testati in ordine gerarchico nell'ITT.

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

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

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

Popolazione in studio	Analisi di efficacia ITT in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare		
	rivaroxaban 20 mg una volta al giorno (15 mg una volta al giorno in pazienti con compromissione renale moderata) Eventi per 100 pz/anno	Warfarin titolato per un INR target di 2,5 (intervallo terapeutico da 2,0 a 3,0) Eventi per 100 pz/anno	HR (IC 95%) p-value, 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 5: Risultati di sicurezza dello studio di fase III ROCKET AF

Popolazione in studio	Pazienti con fibrillazione atriale non valvolare ^{a)}
-----------------------	--

Dose di trattamento	Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno (15 mg una volta al giorno in pazienti con compromissione renale moderata) Eventi per 100 pz/anno	Warfarin titolato per un INR target di 2,5 (intervallo terapeutico da 2,0 a 3,0) Eventi per 100 pz/anno	HR (IC 95%) p-value
Eventi di sanguinamento maggiori e non maggiori clinicamente rilevanti	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Eventi di sanguinamento maggiori	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Morte per sanguinamento *	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Sanguinamento 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 di sanguinamento non maggiori clinicamente rilevanti	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Mortalità per tutte le cause	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 CHADS₂ che per l'HAS-BLED nello studio XANTUS era 2, mentre nello studio ROCKET AF i valori medi per CHADS₂ e HAS-BLED erano rispettivamente 3,5 e 2,8.

Sanguinamenti maggiori si sono verificati in 2,1 su 100 paziente/anni

Emorragia fatale è stata riportata in 0,2 su 100 paziente/anni ed emorragia intracranica in 0,4 su 100 paziente/anni. Ictus o embolismo sistemico non centrale 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 per confrontare rivaroxaban con AVK a dose aggiustata (randomizzazione 2:1), per la prevenzione di eventi cardiovascolari. Le strategie utilizzate sono state cardioversione guidata da TEE (1-5 giorni di pre-trattamento) o cardioversione convenzionale (almeno tre settimane di pre-trattamento). L'esito primario di efficacia (tutti i tipi di ictus, attacco ischemico transitorio, embolismo sistemico non

centrale, infarto del miocardio (IM) e morte cardiovascolare) si è verificato in 5 (0,5 %) pazienti del gruppo rivaroxaban (n = 978) e in 5 (1,0 %) pazienti del gruppo AVK (n = 492; RR 0,50; 95 % CI 0,15-1,73; popolazione ITT modificata). Il risultato principale di sicurezza (sanguinamento maggiore) si è verificato in 6 (0,6 %) e 4 (0,8 %) pazienti rispettivamente nel gruppo rivaroxaban (n = 988) e nel gruppo AVK (n = 499), (RR 0,76; 95 % CI 0,21-2,67; popolazione di sicurezza). Questo studio esplorativo ha mostrato un profilo di efficacia e sicurezza comparabile tra i gruppi di trattamento con rivaroxaban e AVK nel contesto della cardioversione.

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

Uno studio clinico randomizzato, in aperto, multicentrico (PIONEER AF-PCI) è stato condotto con lo scopo di confrontare la sicurezza di due regimi di trattamento con rivaroxaban ed uno con AVK in 2124 pazienti con fibrillazione atriale non valvolare che erano stati sottoposti a PCI con posizionamento di stent per malattia aterosclerotica primaria. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 per una terapia complessiva di 12 mesi. Pazienti con pregresso ictus/TIA erano esclusi. Il Gruppo 1 ha ricevuto rivaroxaban 15 mg una volta al giorno (10 mg una volta al giorno per pazienti con clearance della creatinina 30 - 49 ml/min) più un inibitore del P2Y12. Il Gruppo 2 ha ricevuto rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno più DAPT (doppia terapia anti-aggregante, ad esempio clopidogrel 75 mg [o un inibitore del P2Y12 alternativo] più acido acetilsalicilico [ASA] a basso dosaggio) per 1, 6 o 12 mesi, seguiti da rivaroxaban 15 mg (o 10 mg per pazienti con clearance della creatinina 30 - 49 ml/min) una volta al giorno più ASA a basse dosi. Il Gruppo 3 ha ricevuto una dose aggiustata di AVK più DAPT per 1, 6 o 12 mesi seguiti da una dose aggiustata di AVK più ASA a basse dosi.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Popolazione in studio	3.449 pazienti con trombosi venosa profonda acuta sintomatica	
Dose e durata del trattamento	rivaroxaban ^{a)} 3,6 o 12 mesi N=1.731	Enoxaparina/AVK ^{b)} 3,6 o 12 mesi N=1.718
TEV recidivante sintomatica*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP recidivante sintomatica	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP recidivante sintomatica	14 (0,8%)	28 (1,6%)

EP e TVP sintomatiche	1 (0,1%)	0
EP fatale /morte in cui l'EP non può essere esclusa	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Eventi di sanguinamento maggiori o non maggiori clinicamente rilevanti	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Eventi di sanguinamento maggiori	14 (0,8%)	20 (1,2%)

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

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

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

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

I tassi d'incidenza per l'endpoint di sicurezza primario (eventi di sanguinamento 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 HR di 0,493 (IC 95%: 0,308 - 0,789).

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

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

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

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

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

È stata condotta una analisi aggregata predefinita sugli endpoint degli studi Einstein DVT e PE (vedere Tabella 8).

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

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

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

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

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

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

Nello studio Einstein Extension (vedere Tabella 9), rivaroxaban è risultato superiore al placebo per gli endpoint di efficacia primario e secondario. Per l'endpoint di sicurezza primario (eventi di sanguinamento maggiori) c'è stato un tasso di incidenza numericamente maggiore, ma non significativa, nei pazienti trattati con rivaroxaban 20 mg una volta al giorno in confronto al placebo. Per l'endpoint di sicurezza secondario (eventi di sanguinamento maggiori o non maggiori clinicamente rilevanti) sono stati osservati tassi più alti nei pazienti trattati con rivaroxaban 20 mg una volta al giorno in confronto al placebo.

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

Popolazione in studio	1.197 pazienti hanno proseguito il trattamento e la prevenzione del tromboembolismo venoso recidivante	
Dose e durata del trattamento	rivaroxaban^{a)} 6 o 12 mesi N = 602	Placebo 6 o 12 mesi N = 594
TEV recidivante sintomatico*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP recidivante sintomatica	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP recidivante sintomatica	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP fatale/morte in cui l'EP non può essere esclusa	1 (0,2%)	1 (0,2%)

Eventi di sanguinamento maggiori	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno

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

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

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

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

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

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

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

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

Oltre al programma di fase III EINSTEIN, è stato condotto uno studio di coorte prospettico (XALIA), non interventistico ed in aperto, con obiettivo principale la valutazione comprendente TEV recidivante, sanguinamento maggiore 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 tassi di sanguinamento maggiore, TVE recidivante e morte per qualsiasi causa sono stati per rivaroxaban rispettivamente pari a 0,7%, 1,4% e 0,5%. I pazienti presentavano al basale delle differenze tra cui l'età, la presenza/assenza di cancro e la compromissione della

funzionalità renale. L'analisi statistica pre-specificata e stratificata tramite propensity-score è stata utilizzata al fine di aggiustare le differenze al basale, sebbene dei fattori confondenti possono, nonostante tutto, influenzare i risultati. I rapporti di rischio nel confronto tra rivaroxaban e la terapia standard of care corretti per sanguinamenti maggiori, TVE recidivante e mortalità per qualsiasi causa, erano rispettivamente 0,77 (IC 95% 0,40 – 1,50), 0,91 (IC 95% 0,54 – 1,54) e 0,51 (IC 95% 0,24 – 1,07).

Questi risultati nella pratica clinica sono coerenti con il profilo di sicurezza TVE stabilito per questa indicazione.

Pazienti con sindrome antifosfolipidica triplo-positivi ad alto rischio

In uno studio multicentrico randomizzato e in aperto, promosso da uno sperimentatore, con aggiudicazione in cieco degli endpoint, rivaroxaban è stato confrontato con warfarin in pazienti con storia pregressa di trombosi, ai quali era stata diagnosticata la sindrome antifosfolipidica e ad alto rischio di eventi tromboembolici (positività a tutti e tre i test degli anticorpi antifosfolipidi: anticoagulante lupico, anticorpi anticardiolipina e anticorpi anti-beta 2-glicoproteina I). Lo studio è stato interrotto prematuramente, dopo l'arruolamento di 120 pazienti, a causa di un eccesso di eventi tromboembolici tra i pazienti in trattamento con rivaroxaban. La durata media di follow-up è stata di 569 giorni. 59 pazienti sono stati randomizzati a rivaroxaban 20 mg (15 mg per i pazienti con clearance della creatinina (CrCl) <50 ml/min) e 61 pazienti a warfarin (INR 2.0-3.0). Eventi tromboembolici si sono verificati nel 12 % dei pazienti randomizzati a rivaroxaban (4 ictus ischemici e 3 infarti miocardici). Nessun evento è stato riportato nei pazienti randomizzati a warfarin. Sanguinamenti maggiori si sono verificati in 4 pazienti (7%) del gruppo rivaroxaban e in 2 pazienti (3%) del gruppo warfarin.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con rivaroxaban in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento di eventi tromboembolici. L'Agenzia Europea per i Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con rivaroxaban in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella prevenzione di eventi tromboembolici (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Rivaroxaban è assorbito rapidamente e le concentrazioni massime (C_{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 grado di assorbimento ridotto, per la compressa da 20 mg è stata determinata una biodisponibilità orale del 66% in condizioni di digiuno. In caso di assunzione delle compresse di rivaroxaban da 20 mg con il cibo sono stati osservati aumenti del 39% dell'AUC media in confronto all'assunzione della compressa a digiuno, indicando un assorbimento pressoché completo e una elevata biodisponibilità orale. Le compresse di rivaroxaban da 15 mg e 20 mg devono essere assunte con il cibo (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica di rivaroxaban è grosso modo lineare fino a circa 15 mg una volta al giorno in condizioni di digiuno. A stomaco pieno, per le compresse di rivaroxaban da 10 mg, 15 mg e 20 mg è stata dimostrata la dose-proporzionalità. A dosi più elevate, l'assorbimento di rivaroxaban 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} rispetto 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 e 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 con una metà 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 agli studi *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 maggiori 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 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 speciali

Sesso

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

Anziani

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 compromissione epatica lieve (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 compromissione epatica moderata (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 compromissione renale moderata. Non sono disponibili dati relativi ai pazienti con compromissione epatica grave.

L'inibizione dell'attività del fattore Xa è risultata aumentata di 2,6 volte nei pazienti con compromissione epatica moderata rispetto ai volontari sani; similmente, prolungamento del PT è risultato aumentato di 2,1 volte. I pazienti con compromissione epatica moderata erano risultati più sensibili a rivaroxaban, con conseguente aumento dell'inclinazione della retta di correlazione PK/PD tra concentrazione e PT. Rivaroxaban è controindicato nei pazienti con malattie epatiche associate a coagulopatia e rischio di sanguinamento 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 prolungamento del 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. L'uso in pazienti con clearance della creatinina < 15 ml/min non è raccomandato. Rivaroxaban deve essere usato con cautela nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 15 e 29 ml/min (vedere paragrafo 4.4).

Dati farmacocinetici nei pazienti

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

Rapporto farmacocinetica/farmacodinamica

Il rapporto farmacocinetica/farmacodinamica (FC/FD) tra la concentrazione plasmatica di rivaroxaban e diversi endpoint FD (inibizione del fattore Xa, PT, aPTT, HepTest) è stato valutato dopo somministrazione di un ampio range 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 PT usati, la pendenza differiva considerevolmente. Quando è stato usato Neoplastin per il PT, il PT basale era di circa 13 s e la pendenza di circa 3-4 s/(100 mcg/l). I risultati delle analisi di FC/FD in fase II e III sono comparabili con i dati ottenuti nei soggetti sani.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei bambini e negli adolescenti fino ai 18 anni non sono state 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 giovanile.

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 osservati 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

Mannitolo
Cellulosa microcristallina
Macrogol
Polossamero
Sodio laurilsolfato
Sodio croscarmellosio
Silice colloidale anidra
Sodio stearil fumarato

Pellicola di rivestimento

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (foglio di formatura trasparente in PVC/PVDC/PVC //foglio in Al): 100 compresse rivestite con film, in una scatola.

Blister divisibile per dose unitaria (foglio di formatura trasparente in PVC/PVDC/PVC //foglio in Al): 100 x 1 compresse rivestite con film, in una scatola.

Blister (foglio di formatura trasparente in PVC/PVDC/PVC //foglio in Al), confezione calendario: 14 e 28 compresse rivestite con film, in una scatola.

La scheda di allerta per il paziente è inclusa in ogni confezione del medicinale.

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

HCS bvba, H. Kennisstraat 53, B 2650 Edegem, Belgio

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

AIC n. 048788107 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100x1 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Pvc/Pvdc/Pvc-Al

AIC n. 048788119 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Pvc-Al Confezione Calendario

AIC n. 048788121 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Pvc-Al Confezione Calendario

AIC n. 048788133 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Pvc-Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO