

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivaroxaban Zentiva 10 mg capsule rigide

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 10 mg di rivaroxaban.

#### Eccipiente con effetti noti

Ogni capsula rigida contiene 108,3 mg di lattosio (come monoidrato).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

Le capsule di Rivaroxaban Zentiva 10 mg sono riempite di polvere di colore da bianca a biancastra in capsula di dimensione "3" (15,9 ± 0,3 mm di lunghezza) con tappo e corpo di colore beige opaco con impresso sul tappo "10" con inchiostro nero.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

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

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

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

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

Una terapia di breve durata (almeno 3 mesi) deve essere presa in considerazione nei pazienti con TVP o EP provocata da fattori di rischio transitori maggiori (p.e. recente intervento chirurgico maggiore o trauma). Una terapia di durata maggiore va presa in considerazione nei pazienti con TVP o EP provocata ma non correlata a fattori di rischio transitori maggiori, in caso di TVP o EP non provocata 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 Zentiva 10 mg una volta al giorno, deve essere presa in considerazione una dose di Rivaroxaban Zentiva di 20 mg una volta al giorno.

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

	Periodo temporale	Schema posologico	Dose giornaliera totale
Trattamento e prevenzione della TVP e della EP recidivante	Giorno 1-21	15 mg due volte al giorno	30 mg
	Giorno 22 e successive	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 Zentiva immediatamente, per garantire l'assunzione giornaliera di 30 mg di Rivaroxaban Zentiva. In questo caso possono essere assunte contemporaneamente due capsule 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 Zentiva 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 Zentiva*

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

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

#### *Passaggio da Rivaroxaban Zentiva agli antagonisti della vitamina K (AVK)*

Durante la transizione da Rivaroxaban Zentiva 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 Zentiva può contribuire a innalzare l'INR.

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

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

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

#### Popolazioni particolari

##### *Compromissione renale*

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

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

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

##### *Compromissione epatica*

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

##### *Popolazione anziana*

Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

#### *Peso corporeo*

Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

#### *Sesso*

Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

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

#### Modo di somministrazione

Rivaroxaban Zentiva è per uso orale.

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

#### *Dispersione del contenuto delle capsule*

Per i pazienti incapaci di deglutire le capsule intere, il contenuto di Rivaroxaban Zentiva capsule può essere mescolato con un po' d'acqua o purea di mele immediatamente prima dell'uso e somministrato per via orale.

Il contenuto disperso della capsula Rivaroxaban Zentiva può anche essere somministrato tramite sonda gastrica (vedere paragrafi 5.2 e 6.6).

### **4.3 Controindicazioni**

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

Emorragie clinicamente significative in atto.

Lesioni o condizioni tali da costituire un rischio significativo di sanguinamento maggiore. Queste possono includere ulcerazione gastrica recente o in corso, presenza di neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento, recente traumatismo cerebrale o spinale, recente intervento chirurgico cerebrale, spinale od oftalmico, recente emorragia intracranica, varici esofagee accertate o sospette, malformazioni artero-venose, aneurismi vascolari o disfunzioni vascolari maggiori a livello intraspinale o intracerebrale.

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

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

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

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

#### Rischio emorragico

Come con gli altri anticoagulanti, i pazienti che assumono Rivaroxaban Zentiva devono essere attentamente monitorati in relazione ai segni di sanguinamento. Si raccomanda di usarlo con cautela

nelle condizioni di aumentato rischio di emorragia. La somministrazione di Rivaroxaban Zentiva dev'essere sospesa in caso di grave emorragia (vedere paragrafo 4.9).

Negli studi clinici i sanguinamenti della mucosa (ad es. epistassi, sanguinamenti gengivali, gastrointestinali e genito-urinari, compresi sanguinamenti vaginali anomali o mestruazioni più abbondanti) e l'anemia sono stati segnalati più frequentemente durante il trattamento a lungo termine con rivaroxaban rispetto al trattamento con AVK. Perciò, oltre ad un'adeguata sorveglianza clinica, può essere importante, se ritenuto opportuno, effettuare dei controlli di laboratorio su emoglobina/ematocrito per rilevare dei sanguinamenti occulti e quantificare la rilevanza clinica dei sanguinamenti evidenti.

Diverse sottopopolazioni di pazienti, descritte di seguito in dettaglio, hanno un rischio emorragico aumentato. Tali pazienti devono essere sottoposti ad attento monitoraggio per la comparsa di segni e ai sintomi di complicanze emorragiche ed anemia dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti che ricevono Rivaroxaban Zentiva per la prevenzione del TEV dopo interventi di sostituzione elettiva di anca o di ginocchio, tale monitoraggio può essere effettuato con visite mediche regolari, attento controllo del drenaggio della ferita chirurgica e determinazioni periodiche dell'emoglobina.

Ogni riduzione dell'emoglobina o della pressione arteriosa di origine sconosciuta deve essere seguita dalla ricerca di un focolaio emorragico.

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

#### Compromissione renale

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

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

#### Interazioni con altri medicinali

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

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

#### Altri fattori di rischio emorragico

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

- disturbi emorragici congeniti o acquisiti

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

#### Pazienti con cancro

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

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

#### Pazienti con protesi valvolari

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

#### Pazienti con sindrome antifosfolipidica

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

#### Chirurgia delle fratture di anca

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

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

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

#### Anestesia o puntura spinale/epidurale

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

presente nei pazienti in terapia anticoagulante o nei pazienti per i quali è in programma una terapia anticoagulante per la profilassi antitrombotica.

Al fine di ridurre il rischio potenziale di sanguinamento associato all'uso concomitante di rivaroxaban ed anestesia neurassiale (epidurale/spinale) o puntura spinale, si prenda in considerazione il profilo farmacocinetico di rivaroxaban. E' preferibile posizionare o rimuovere un catetere epidurale o eseguire una puntura lombare quando si stima che l'effetto anticoagulante di rivaroxaban sia basso (vedere paragrafo 5.2). Devono intercorrere almeno 18 ore tra l'ultima somministrazione di rivaroxaban e la rimozione di un catetere epidurale. In seguito a rimozione del catetere, devono trascorrere almeno 6 ore prima che venga somministrata la dose successiva di rivaroxaban.

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

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

Qualora siano necessari una procedura invasiva od un intervento chirurgico, il trattamento con Rivaroxaban Zentiva 10 mg deve essere interrotto, se possibile e sulla base del giudizio clinico del medico, almeno 24 ore prima dell'intervento.

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

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

#### Popolazione anziana

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

#### Reazioni dermatologiche

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

#### Informazioni sugli eccipienti

Rivaroxaban Zentiva contiene lattosio e sodio.

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

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per capsula, vale a dire essenzialmente "privo di sodio".

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

#### Inibitori CYP3A4 e P-gp

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

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

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

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

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

#### Anticoagulanti

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

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

#### FANS/antiaggreganti piastrinici

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

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

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

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

#### SSRI/SNRI

Come avviene con altri anticoagulanti, i pazienti possono essere maggiormente a rischio di sanguinamenti in caso di uso concomitante con SSRI o SNRI, a causa del riportato effetto di questi

farmaci sulle piastrine. Nei casi in cui sono stati utilizzati contemporaneamente nel corso del programma clinico di rivaroxaban, sono state osservate percentuali numericamente più elevate di sanguinamenti maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti in tutti i gruppi di trattamento.

#### Warfarin

La transizione dall'antagonista della vitamina K warfarin (INR compreso tra 2,0 e 3,0) a rivaroxaban

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

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

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

#### Induttori di CYP3A4

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

#### Altre terapie congiunte

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

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

#### Parametri di laboratorio

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

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

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

#### Allattamento

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

#### Fertilità

Non sono stati condotti studi specifici con rivaroxaban per determinarne gli effetti sulla fertilità nell'uomo. In uno studio sulla fertilità maschile e femminile nel ratto non sono stati riscontrati effetti (vedere paragrafo 5.3).

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Sintesi del profilo di sicurezza

La sicurezza di rivaroxaban è stata valutata in tredici studi pivotal di fase III (vedere Tabella 1).

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

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

<b>Indicazione</b>
Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi elettivi di sostituzione di anca o di ginocchio
Prevenzione del TEV in pazienti allattati
Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP), dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive
Trattamento del TEV e prevenzione delle recidive di TEV in neonati a termine e bambini di età inferiore a 18 anni a seguito
Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti dopo sindrome coronarica acuta (SCA)
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti con CAD/PAD

\*Pazienti esposti ad almeno una dose di rivaroxaban

\*\* Dallo studio VOYAGER PAD

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

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

Indicazione	Sanguinamenti di qualsiasi tipo	Anemia
Prevenzione del TEV nei pazienti adulti sottoposti a interventi elettivi di sostituzione di anca o di ginocchio	6,8% dei pazienti	5,9% dei pazienti
Prevenzione del 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
Trattamento del TEV e prevenzione delle recidive di TEV in neonati a termine e bambini di età inferiore a 18 anni a seguito dell'inizio di un trattamento anticoagulante standard	39,5% dei pazienti	4,6% dei pazienti
Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare	28 per 100 anni paziente	2,5 per 100 anni paziente
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti dopo SCA	22 per 100 anni paziente	1,4 per 100 anni paziente
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti con CAD/PAD	6,7 per 100 anni paziente	0,15 per 100 anni paziente**
	8,38 per 100 anni paziente#	0,74 per 100 anni paziente*** #

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

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

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

# Dallo studio VOYAGER PAD

#### Elenco tabellare delle reazioni avverse

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

Le frequenze sono definite come segue:

molto comune ( $\geq 1/10$ )

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

non comune ( $\geq 1/1.000,$

$< 1/100$ ) raro ( $\geq$

$1/10.000, < 1/1.000$ )

molto raro ( $< 1/10.000$ )

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

**Tabella 3: Tutte le reazioni avverse segnalate in pazienti adulti degli studi clinici di fase III o durante l'uso post-marketing\* e in due studi di fase II e in due studi di fase III in pazienti pediatrici**

Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>				
Anemia (incl. i rispettivi parametri di laboratorio)	Trombocitosi (incl. aumento della conta piastrinica) <sup>A</sup> , trombocitopenia			
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>				
	Reazione allergica, dermatite allergica, angioedema ed edema allergico		Reazioni anafilattiche e incluso shock anafilattico	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>				
Capogiro, cefalea	Emorragia cerebrale e intracranica, sincope			
<b>Patologie dell'occhio</b>				
Emorragia oculare (incl. emorragia congiuntivale)				
<b>Patologie cardiache</b>				
	Tachicardia			
<b>Patologie vascolari</b>				
Ipotensione, ematoma				
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>				
Epistassi, emottisi			Polmonite eosinofila	

<b>Patologie gastrointestinali</b>				
Sanguinamento gengivale, emorragie del tratto gastrointestinale (incl. emorragia rettale), dolore gastrointestinale e addominale, dispepsia, nausea, costipazione <sup>A</sup> , diarrea, vomito <sup>A</sup>	Bocca secca			
<b>Patologie epatobiliari</b>				
Aumento delle transaminasi	Compromissione epatica, aumento della bilirubina, della fosfatasi alcalina <sup>A</sup> e della GGT <sup>A</sup>	Ittero, aumento della bilirubina coniugata (con o senza contemporaneo aumento della ALT), colestasi, epatite (incluso danno epatocellulare)		
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>				
Prurito (incl. casi non comuni di prurito generalizzato), eruzione cutanea, ecchimosi, emorragia cutanea e sottocutanea	Orticaria		Sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica, sindrome di DRESS	
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>				
Dolore alle estremità <sup>A</sup>	Emartrosi	Emorragia muscolare		Sindrome compartimentale secondaria all'emorragia
<b>Patologie renali e urinarie</b>				

<p>Emorragie del tratto urogenitale (incl. ematuria e menorragia<sup>B</sup>), compromissione renale (incl. aumento della creatininemia, aumento dell'azotemia)</p>				<p>Insufficienza renale/insufficienza renale acuta secondaria a un'emorragia in grado di causare ipoperfusione</p>
---	--	--	--	--

Agenzia Italiana del Farmaco

<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>				
Febbre <sup>A</sup> , edema periferico, riduzione delle forze e dell'energia (incl. affaticamento e astenia)	Sensazione di indisposizione e (incl. malessere)	Edema localizzato <sup>A</sup>		
<b>Esami diagnostici</b>				
	Aumento della LDH <sup>A</sup> , della lipasi <sup>A</sup> , dell'amilasi <sup>A</sup>			
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>				
Emorragia Postprocedurale (incl. anemia postoperatoria ed emorragia dalla ferita), contusione, secrezione dalla ferita <sup>A</sup>		Pseudoaneurisma vascolare <sup>C</sup>		

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

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

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

\* Per la raccolta degli eventi avversi è stato utilizzato un approccio selettivo prespecificato in studi di fase III selezionati. L'incidenza delle reazioni avverse non è aumentata e non sono state riscontrate nuove reazioni avverse al farmaco in seguito all'analisi di questi studi..

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

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

delle condizioni dei pazienti in terapia anticoagulante occorre considerare l'eventualità di un'emorragia.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

### **4.9 Sovradosaggio**

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

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

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

#### Gestione dell'emorragia

Qualora si verificasse una complicanza emorragica in un paziente trattato con rivaroxaban, la successiva somministrazione di rivaroxaban dovrà essere posticipata oppure il trattamento deve essere interrotto, a seconda dei casi. Rivaroxaban ha un'emivita compresa tra circa 5 e 13 ore (vedere paragrafo 5.2). La gestione del paziente deve essere personalizzata in base alla gravità e alla sede dell'emorragia. Secondo necessità può essere effettuato un trattamento sintomatico idoneo come la compressione meccanica (ad esempio in caso di epistassi grave), l'emostasi chirurgica con procedure di controllo dell'emorragia, il ripristino dei liquidi e il supporto emodinamico, la somministrazione di emoderivati (concentrati eritrocitari o plasma fresco congelato, a seconda dell'anemia o della coagulopatia associate) o di piastrine.

Se l'emorragia non può essere controllata con le misure descritte, si deve considerare o la somministrazione di uno specifico agente antagonista inibitore del fattore Xa (andexanet alfa), che contrasta l'effetto farmacodinamico di rivaroxaban, oppure la somministrazione di un agente procoagulante specifico, come il concentrato di complesso protrombinico (PCC), il concentrato di complesso protrombinico attivato (APCC) o il fattore VIIa ricombinante (r-FVIIa). Tuttavia, ad oggi esiste un'esperienza clinica molto limitata con l'uso di questi medicinali nei soggetti trattati con rivaroxaban. La raccomandazione si basa anche su dati pre-clinici limitati. Andrebbe presa in considerazione l'eventualità di ripetere la somministrazione di fattore VIIa ricombinante, adattandone il dosaggio sulla base del miglioramento del sanguinamento. In base alla disponibilità locale, in caso di sanguinamenti maggiori si deve consultare un esperto di problemi della coagulazione (vedere paragrafo 5.1).

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici, inibitore diretto del fattore Xa, codice ATC:

B01AF01

#### Meccanismo d'azione

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

#### Effetti farmacodinamici

Dato che la bioequivalenza tra Rivaroxaban Zentiva capsule e il medicinale di riferimento (Xarelto) è stata dimostrata, i risultati degli studi condotti sulle compresse per il medicinale di riferimento possono essere estrapolati a Rivaroxaban Zentiva casule.

Nell'uomo è stata osservata un'inibizione dose-dipendente dell'attività del fattore Xa.

Se il test viene effettuato con Neoplastin, il tempo di protrombina (PT) è influenzato da rivaroxaban in misura dose-dipendente, con una stretta correlazione con le concentrazioni plasmatiche (valore  $r$  uguale a 0,98). Con altri reagenti si ottengono risultati diversi. Il PT deve essere espresso in secondi, perché l'INR è calibrato e validato solo per le cumarine e non può essere usato per altri anticoagulanti. Nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, i percentili 5/95 del PT (Neoplastin) 2 – 4 ore dopo l'assunzione delle compresse (cioè quando l'effetto è massimo) sono stati compresi tra 13 e 25 s (valori al basale prima dell'intervento chirurgico da 12 a 15 s).

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

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

#### Efficacia e sicurezza clinica

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

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

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

correlato a TEV) è stata inferiore nei pazienti trattati con rivaroxaban rispetto ai pazienti trattati con enoxaparina.

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

Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

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

Oltre al programma di fase III RECORD, è stato condotto uno studio post-autorizzativo a coorti (XAMOS), non-interventistico, in aperto, su 17.413 pazienti sottoposti a un intervento di chirurgia maggiore di anca o di ginocchio finalizzato a confrontare rivaroxaban con altre tromboprolifassi farmacologiche (standard-of-care) nella reale pratica clinica. Eventi di TEV sintomatico si sono manifestati in 57 pazienti (0,6%) del gruppo trattato con rivaroxaban (n=8.778) e in 88 pazienti (1,0%) del gruppo trattato con standard-of-care (n=8.635; HR 0,63; IC 95% 0,43-0,91); popolazione studiata per la sicurezza). I sanguinamenti maggiori si sono riscontrati in 35 (0,4%) e in 29 (0,3%) pazienti, rispettivamente del gruppo trattato con rivaroxaban e del gruppo trattato con standard-of-care (HR 1,10; IC 95% 0,67-1,80). I risultati dello studio non interventistico si sono dimostrati coerenti con i risultati degli studi registrativi randomizzati.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Popolazione in studio	3.449 pazienti con trombosi venosa profonda acuta sintomatica
-----------------------	---

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

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

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

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

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

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

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

Popolazione in studio	4.832 pazienti con EP sintomatica acuta	
Dose e durata del trattamento	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 o 12 mesi N=2.419	Enoxaparina/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 o 12 mesi N=2.413
TEV recidivante sintomatica*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP recidivante sintomatica	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP recidivante sintomatica	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP e TVP sintomatiche	0	2 (<0,1%)

EP fatale /morte in cui l'EP non può essere esclusa	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Eventi emorragici maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Eventi emorragici maggiori	26 (1,1%)	52 (2,2%)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Popolazione in studio	1.197 pazienti hanno proseguito il trattamento e la prevenzione del tromboembolismo venoso recidivante	
Dose e durata del trattamento	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 6 o 12 mesi N = 602	Placebo 6 o 12 mesi N = 594

TEV recidivante sintomatico*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP recidivante sintomatica	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP recidivante sintomatica	5 (0,8%)	31 (5,2%)

Agenzia Italiana del Farmaco

EP fatale/morte in cui l'EP non può essere esclusa	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Eventi emorragici maggiori	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Emorragia non maggiore ma clinicamente rilevante	32 (5,4%)	7 (1,2%)

- a) Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno  
 \*  $p < 0,0001$  (superiorità); HR: 0,185 (0,087 - 0,393)

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

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

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

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

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

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

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

Oltre al programma di fase III EINSTEIN, è stato condotto uno studio di coorte prospettico (XALIA), non interventistico ed in aperto, con obiettivo principale la valutazione comprendente TEV recidivanti, sanguinamenti maggiori e morte. Sono stati arruolati 5.142 pazienti con TVP acuta

per indagare la sicurezza a lungo termine di rivaroxaban rispetto alla terapia anticoagulante “standard of care” nella pratica clinica. I rapporti di sanguinamenti maggiori, TEV recidivante e morti per qualsiasi causa sono stati per rivaroxaban rispettivamente lo 0,7%, 1,4% e 0,5%. I pazienti presentavano al basale delle differenze tra cui l’età, la presenza/assenza di cancro e la compromissione della funzionalità renale. L’analisi statistica pre-specificata e stratificata tramite propensity-score è stata utilizzata al fine di ridurre le differenze al basale, sebbene dei fattori confondenti possono, nonostante tutto, influenzare il risultato. I rapporti di rischio nel confronto tra rivaroxaban e la terapia standard of care corretti per sanguinamenti maggiori, recidive di TVE e morti per qualsiasi causa, erano rispettivamente 0,77 (IC 95% 0,40 – 1,50), 0,91 (IC 95% 0,54 – 1,54) e 0,51 (IC 95% 0,24 – 1,07).

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

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

#### Pazienti con sindrome antifosfolipidica triplo-positivi ad alto rischio

In uno studio multicentrico randomizzato e in aperto, promosso da uno sperimentatore indipendente, con aggiudicazione in cieco degli endpoint, rivaroxaban è stato confrontato con warfarin in pazienti con storia pregressa di trombosi, ai quali era stata diagnosticata la sindrome antifosfolipidica e ad alto rischio di eventi tromboembolici (positività a tutti e tre i test degli anticorpi antifosfolipidi: anticoagulante lupico, anticorpi anticardiolipina e anticorpi anti-beta 2-glicoproteina I). Lo studio è stato interrotto prematuramente, dopo l’arruolamento di 120 pazienti, a causa di un eccesso di eventi tromboembolici tra i pazienti in trattamento con rivaroxaban. La durata media di follow-up è stata di 569 giorni. 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 dei 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 capsula.

L’assorbimento orale di rivaroxaban è pressoché completo e la biodisponibilità orale per rivaroxaban 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 capsule di rivaroxaban da 2,5 mg e 10 mg possono essere assunte con o senza cibo.

La farmacocinetica del rivaroxaban è grosso modo lineare fino a circa 15 mg una volta al giorno. A dosi più elevate, rivaroxaban presenta un assorbimento limitato dalla dissoluzione, con riduzione

della biodisponibilità e riduzione del tasso di assorbimento a dosi aumentate. Ciò è più marcato a digiuno che dopo i pasti. La variabilità della farmacocinetica di rivaroxaban è moderata, con una variabilità inter-individuale (CV %) compresa tra il 30 % e il 40 %, con l'eccezione del giorno dell'intervento chirurgico e del giorno successivo, quando la variabilità di esposizione è alta (70 %). L'assorbimento di rivaroxaban dipende dalla sede di rilascio nel tratto gastrointestinale. È stata segnalata una riduzione del 29% e 56% di AUC e  $C_{max}$  in confronto ad una forma solida 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  $C_{max}$ ) era comparabile tra il contenuto di Rivaroxaban Zentiva capsule da 20 mg disperso e somministrato con purea di mele e compresse di prodotto di riferimento (Xarelto) da 20 mg, frantumate e somministrate con purea di mele.

In considerazione del profilo farmacocinetico di rivaroxaban, prevedibile e proporzionale alla dose, i risultati di biodisponibilità ottenuti in questo studio sono verosimilmente applicabili anche a dosi minori di rivaroxaban.

#### Distribuzione

Nell'uomo, il legame con le proteine plasmatiche è alto e raggiunge circa il 92 %-95 %, la componente principale del legame è l'albumina sierica. Il volume di distribuzione è moderato, con un  $V_{ss}$  di circa 50 litri.

#### Biotrasformazione ed eliminazione

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

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

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

#### Popolazioni particolari

##### *Sesso*

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

##### *Popolazione anziana*

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

##### *Categorie di peso*

I valori estremi di peso corporeo (< 50 kg o > 120 kg) hanno avuto solo un'influenza ridotta sulle concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban (meno del 25%). Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

### *Differenze interetniche*

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

### *Compromissione epatica*

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

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

Rivaroxaban è controindicato nei pazienti con malattie epatiche associate a coagulopatia e rischio emorragico clinicamente rilevante, compresi i pazienti cirrotici con Child Pugh B e C (vedere paragrafo 4.3).

### *Compromissione renale*

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

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

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

### Dati farmacocinetici nei pazienti

Nei pazienti in trattamento con rivaroxaban per la prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV), che ricevono 10 mg una volta al giorno, la media geometrica della concentrazione (intervallo di previsione 90 %) dopo 2 - 4 ore e circa 24 ore dopo l'assunzione (che approssimativamente rappresentano la concentrazione massima e minima nell'intervallo di assunzione) era rispettivamente di 101 (7 - 273) e 14 (4 - 51) mcg/l.

### Rapporto farmacocinetica/farmacodinamica

Il rapporto farmacocinetica/farmacodinamica (FC/FD) tra la concentrazione plasmatica di rivaroxaban e diversi endpoint FD (inibizione del fattore Xa, PT, aPTT, HepTest) è stato valutato dopo somministrazione di un ampio spettro di dosi (5 - 30 mg due volte al giorno). Il rapporto fra la concentrazione di rivaroxaban e l'attività del fattore Xa è stato descritto al meglio tramite un modello  $E_{max}$ . Per il PT, il modello di intercettazione lineare ha generalmente descritto meglio i dati. A seconda dei differenti reagenti PT usati, lo slope differiva considerevolmente. Quando è stato usato PT Neoplastin, la PT basale è stata di circa 13 s e lo slope di circa 3-4 s/(100 mcg/l). I risultati

delle analisi FC/FD in fase II e III sono stati comparabili ai dati stabiliti nei soggetti sani. Nei pazienti, il fattore Xa e il PT al basale sono stati influenzati dalla chirurgia, portando a una differenza nel rapporto concentrazione-pendenza della curva del PT tra il giorno successivo all'intervento e lo stadio stazionario.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite nell'indicazione prevenzione primaria del TEV nei bambini e adolescenti sino a 18 anni.

Agenzia Italiana del Farmaco

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

Nel ratto non sono stati riscontrati effetti sulla fertilità maschile o femminile. Gli studi su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva correlata alla modalità d'azione farmacologica di rivaroxaban (ad es. complicanze emorragiche). A concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti, sono state osservate tossicità embrio-fetale (perdita post-impianto, ossificazione ritardata/progredita, macchie epatiche multiple lievemente colorate), aumentata incidenza di malformazioni comuni e alterazioni placentari. Nello studio pre- e post-natale nel ratto, una riduzione della vitalità della prole è stata osservata a dosi tossiche per la madre.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Contenuto della capsula:

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Croscarmellosa sodica  
Ipromellosa  
Sodio laurilsolfato  
Magnesio stearato

#### Involucro della capsula:

Gelatina  
Titanio diossido (E 171)  
Ossido di ferro giallo (E 172)  
Ossido di ferro rosso (E 172)  
Ossido di ferro nero (E 172)

#### Inchiostro nero:

Gommalacca (E 904)  
Ossido di ferro nero (E 172)  
Glicole propilenico (E 1520)  
Soluzione di ammoniaca concentrata (E 527)  
Idrossido di potassio (E 525)

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

PVC/PVdC/Alu blister: Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Alu/Alu blister: Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Le capsule rigide sono confezionate in PVC/PVdC/Alu o Alu/Alu blister.

Confezioni: 5, 10, 15, 20, 30 e 100 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

Dispersione del contenuto delle capsule

Il contenuto delle capsule di rivaroxaban può essere sospeso in 50 mL d'acqua e somministrato attraverso una sonda nasogastrica o gastrica, dopo averne confermato il posizionamento nello stomaco. In seguito, la sonda deve essere risciacquata con acqua. Poiché l'assorbimento di rivaroxaban dipende dal sito di rilascio del principio attivo, la somministrazione distale di rivaroxaban dallo stomaco deve essere evitata, altrimenti potrebbe derivarne una riduzione dell'assorbimento e, quindi, una riduzione dell'esposizione al principio attivo. La nutrizione enterale non è necessaria immediatamente dopo la somministrazione delle capsule da 10 mg.

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

Zentiva Italia S.r.l. Via P. Paleocapa 7, 20121 Milano

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

047059023 - "10 MG CAPSULE RIGIDE" 5 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
047059035 - "10 MG CAPSULE RIGIDE" 10 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
047059047 - "10 MG CAPSULE RIGIDE" 15 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
047059050 - "10 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
047059062 - "10 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
047059074 - "10 MG CAPSULE RIGIDE" 100 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

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

Data della prima autorizzazione: 8 Febbraio 2022

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

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivaroxaban Zentiva 15 mg capsule rigide

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 15 mg di rivaroxaban.

#### Eccipienti con effetti noti:

Ogni capsula rigida contiene 162,5 mg di lattosio (come monoidrato).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

Capsula riempita di polvere di colore da bianca a biancastra, di dimensione "1" (19,4 ± 0,3 mm di lunghezza) con tappo e corpo di colore marrone chiaro opaco con impresso sul tappo "15" con inchiostro bianco.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### Adulti

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

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

##### Popolazione pediatrica

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

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

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

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

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

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

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

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

Una terapia di breve durata (almeno 3 mesi) deve essere presa in considerazione nei pazienti con TVP o EP provocata da fattori di rischio transitori maggiori (p.e. recente intervento chirurgico maggiore o trauma). Una terapia di durata maggiore va presa in considerazione nei pazienti con TVP o EP provocata ma non correlata a fattori di rischio transitori maggiori, in caso di TVP o EP non provocata 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 Zentiva 10 mg una volta al giorno, deve essere presa in considerazione una dose di Rivaroxaban Zentiva di 20 mg una volta al giorno.

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

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

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 Zentiva immediatamente, per garantire l'assunzione giornaliera di 30 mg di Rivaroxaban Zentiva. In questo caso possono essere assunte contemporaneamente due capsule 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 Zentiva immediatamente e proseguire il giorno successivo

con l'assunzione monogiornaliera raccomandata. Non deve essere assunta una dose doppia in uno stesso giorno per compensare la dimenticanza della dose.

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

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

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

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

Il peso del bambino deve essere monitorato e la dose riesaminata regolarmente. Questo al fine di garantire il mantenimento di una dose terapeutica. Gli aggiustamenti della dose devono essere fatti solo in base ai cambiamenti del peso corporeo.

Il trattamento deve essere continuato per almeno 3 mesi nei bambini e negli adolescenti. Quando clinicamente necessario, il trattamento può essere esteso fino a un massimo di 12 mesi. Non ci sono dati disponibili a supporto di una riduzione della dose nei bambini dopo 6 mesi di trattamento. Il rapporto beneficio-rischio della prosecuzione della terapia dopo 3 mesi deve essere valutato su base individuale tenendo conto del rischio di recidiva di trombosi rispetto al potenziale rischio di sanguinamento.

Se si dimentica una dose, la dose dimenticata deve essere presa non appena possibile dopo essersene accorti, ma solo se nello stesso giorno. Se ciò non fosse possibile, il paziente deve saltare la dose e continuare con la successiva come prescritto. Il paziente non deve prendere due dosi per compensare la dimenticanza della dose.

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

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

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

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

#### *Passaggio da Rivaroxaban Zentiva agli antagonisti della vitamina K (AVK)*

Durante la transizione da Rivaroxaban Zentiva 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 Zentiva può contribuire a innalzare l'INR.

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

l'INR può essere determinato in modo affidabile dopo che siano trascorse almeno 24 ore dall'ultima dose (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Pazienti pediatrici:

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

#### *Passaggio dagli anticoagulanti parenterali a Rivaroxaban Zentiva*

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

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

#### Popolazioni particolari

##### *Compromissione renale*

Adulti:

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

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

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

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

Popolazione pediatrica:

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

#### *Compromissione epatica*

Rivaroxaban Zentiva è controindicato nei pazienti con patologie epatiche associate a coagulopatia e rischio emorragico clinicamente significativo, compresi i pazienti con cirrosi Child Pugh B e C (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). Non ci sono dati clinici disponibili su bambini con compromissione epatica.

#### *Popolazione anziana*

Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

#### *Peso corporeo*

Nessun aggiustamento della dose per gli adulti (vedere paragrafo 5.2).

Per i pazienti pediatrici la dose è determinata in base al peso corporeo.

#### *Sesso*

Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

#### *Pazienti sottoposti a cardioversione*

Il trattamento con Rivaroxaban Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva sia stato assunto come prescritto. Le decisioni relative all'inizio e alla durata del trattamento devono essere prese tenendo in considerazione le raccomandazioni delle linee guida ufficiali per il trattamento anticoagulante nei pazienti sottoposti a cardioversione.

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

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

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di rivaroxaban nei bambini di età compresa tra 0 e < 18 anni non sono state stabilite nell'indicazione prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. Non ci sono dati disponibili. Pertanto, l'uso nei bambini di età inferiore a 18 anni non è raccomandato in indicazioni diverse dal trattamento del TEV e dalla prevenzione delle recidive di TEV.

### Modo di somministrazione

#### *Adulti*

Rivaroxaban Zentiva è per uso orale.

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

#### *Dispersione del contenuto delle capsule*

Per i pazienti incapaci di deglutire le capsule intere, il contenuto della capsula di Rivaroxaban Zentiva può essere mescolato con un po' d'acqua o purea di mele immediatamente prima dell'uso e somministrato per via orale. Dopo la somministrazione del contenuto disperso delle capsule rigide da 15 mg o 20 mg di Rivaroxaban Zentiva, la dose deve essere seguita immediatamente dall'assunzione di cibo.

Il contenuto disperso della capsula Rivaroxaban Zentiva può anche essere somministrato tramite sonda gastrica (vedere paragrafo 5.2 e 6.6)..

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

Rivaroxaban Zentiva è per uso orale.

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

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

Il contenuto della capsula non deve essere diviso nel tentativo di frazionare la dose.

#### *Dispersione del contenuto delle capsule*

Per i pazienti incapaci di deglutire le capsule intere, devono essere usati medicinali contenenti rivaroxaban in forma di granuli per sospensione orale.

Se la sospensione orale non è immediatamente disponibile, quando è prescritta la dose di 15 mg di rivaroxaban, questa può essere ottenuta disperdendo il contenuto della capsula da 15 mg e mescolandolo con acqua o purea di mele immediatamente prima dell'uso e somministrandolo per via orale.

Il contenuto disperso di Rivaroxaban Zentiva capsule può essere somministrato mediante sonda nasogastrica o gastrica (vedere paragrafi 5.2 e 6.6).

).

### **4.3 Controindicazioni**

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

Emorragie clinicamente significative in atto.

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

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

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

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

##### Rischio emorragico

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

Negli studi clinici i sanguinamenti della mucosa (ad es. epistassi, sanguinamenti gengivali, gastrointestinali e genito-urinari, compresi sanguinamenti vaginali anomali o mestruazioni più abbondanti) e l'anemia sono stati segnalati più frequentemente durante il trattamento a lungo termine con rivaroxaban rispetto al trattamento con AVK. Perciò, oltre ad un'adeguata sorveglianza clinica, può essere importante, se ritenuto opportuno, effettuare dei controlli di laboratorio su emoglobina/ematocrito per rilevare dei sanguinamenti occulti e quantificare la rilevanza clinica dei sanguinamenti evidenti.

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

Ogni riduzione dell'emoglobina o della pressione arteriosa di origine sconosciuta deve essere seguita dalla ricerca di un focolaio emorragico.

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

##### Popolazione pediatrica

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

##### Compromissione renale

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

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

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

##### Interazioni con altri medicinali

L'uso di Rivaroxaban Zentiva è sconsigliato nei pazienti trattati congiuntamente con antimicotici azolici per via sistemica (quali ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo) o inibitori delle proteasi HIV (ad es. ritonavir). Questi principi attivi sono potenti inibitori di CYP3A4 e P-gp e possono pertanto aumentare le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban in misura clinicamente

rilevante (in media 2,6 volte): ciò può essere causa di un aumento del rischio emorragico. Non ci sono dati clinici disponibili in bambini che ricevono un trattamento sistemico concomitante con potenti inibitori del CYP3A4 e della P-gp (vedere paragrafo 4.5).

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

#### Altri fattori di rischio emorragico

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

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

#### Pazienti con cancro

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

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

#### Pazienti con protesi valvolari

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

#### Pazienti con sindrome antifosfolipidica

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

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

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

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

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

#### Anestesia o puntura spinale/epidurale

In caso di anestesia neurassiale (anestesia spinale/epidurale) o puntura spinale /epidurale, i pazienti trattati con agenti antitrombotici per la prevenzione delle complicanze tromboemboliche sono esposti al rischio di ematoma epidurale o spinale, che può causare una paralisi prolungata o permanente. Questo rischio può aumentare in caso di uso post-operatorio di cateteri epidurali a permanenza o di uso congiunto di medicinali che alterano l'emostasi. Il rischio può aumentare anche in caso di puntura epidurale o spinale traumatica o ripetuta. I pazienti devono essere controllati frequentemente riguardo a segni e sintomi di alterazioni neurologiche (ad es. intorpidimento o debolezza degli arti inferiori, disfunzione intestinale o vescicale). In presenza di compromissione neurologica sono necessari una diagnosi e un trattamento immediati. Prima dell'intervento neurassiale, il medico deve valutare il rapporto tra il beneficio atteso e il rischio presente nei pazienti in terapia anticoagulante o nei pazienti per i quali è in programma una terapia anticoagulante per la profilassi antitrombotica. Non vi è alcuna esperienza clinica riguardo l'uso di rivaroxaban 15 mg o 20 mg in queste situazioni.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Popolazione anziana

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

#### Reazioni dermatologiche

Durante la sorveglianza post-marketing sono state riportate gravi reazioni cutanee, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson / necrolisi epidermica tossica e la sindrome di DRESS, in associazione con l'uso di rivaroxaban (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sembrano essere a più alto rischio di sviluppare queste reazioni nelle prime fasi del ciclo di terapia: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro le prime settimane di trattamento. Rivaroxaban deve essere

interrotto alla prima comparsa di un'eruzione cutanea grave (ad esempio diffusa, intensa e / o vesciche), o qualsiasi altro segno di ipersensibilità associato con lesioni della mucosa.

#### Informazioni sugli eccipienti

Rivaroxaban Zentiva 15 mg contiene lattosio e sodio.

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

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per capsula, vale a dire essenzialmente "privo di sodio".

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

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

##### Inibitori CYP3A4 e P-gp

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

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

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

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

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

### Anticoagulanti

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

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

### FANS/antiaggreganti piastrinici

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

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche clinicamente significative in caso di somministrazione congiunta di rivaroxaban e 500 mg di acido acetilsalicilico. Clopidogrel (dose di carico di 300 mg, seguita da una dose di mantenimento di 75 mg) non ha mostrato alcuna interazione farmacocinetica con rivaroxaban (15 mg), ma in una sottopopolazione di pazienti è stato osservato un aumento rilevante del tempo di emorragia, non correlato al grado di aggregazione piastrinica o ai livelli di P-selectina o del recettore GPIIb/IIIa.

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

### SSRI/SNRI

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

### Warfarin

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

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

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

### Induttori di CYP3A4

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

#### Altre terapie congiunte

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

#### Parametri di laboratorio

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

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

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

#### Allattamento

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

#### Fertilità

Non sono stati condotti studi specifici con rivaroxaban per determinarne gli effetti sulla fertilità nell'uomo. In uno studio sulla fertilità maschile e femminile nel ratto non sono stati riscontrati effetti (vedere paragrafo 5.3).

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

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Sintesi del profilo di sicurezza

La sicurezza di rivaroxaban è stata determinata in tredici studi pivotal di fase III (vedere Tabella 1).

Complessivamente sono stati esposti a rivaroxaban 69.608 pazienti adulti in diciannove studi di fase III e 488412 pazienti pediatrici in due studi di fase II e due studi di fase III.

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

Indicazione
-------------

Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi elettivi di sostituzione di anca o di ginocchio
Prevenzione del TEV in pazienti allettati
Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP), dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive
Trattamento del TEV e prevenzione delle recidive di TEV in neonati a termine e bambini di età inferiore a 18 anni a seguito di un intervento chirurgico
Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti dopo sindrome coronarica acuta (SCA)
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti con CAD/PAD

\*Pazienti esposti ad almeno una dose di rivaroxaban

\*\* Dallo studio VOYAGER PAD

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

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

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

Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti con CAD/PAD	6,7 per 100 anni paziente	0,15 per 100 anni paziente**
	8,38 per 100 anni paziente#	0,74 per 100 anni paziente*** #

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

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

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

# Dallo studio VOYAGER PAD

#### Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le frequenze delle reazioni avverse osservate con rivaroxaban nei pazienti adulti e pediatrici sono riportate di seguito nella Tabella 3, classificate per sistemi e organi (secondo MedDRA) e per frequenza.

Le frequenze sono definite come segue:

molto comune ( $\geq 1/10$ )

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

non comune ( $\geq 1/1.000,$

$< 1/100$ ) raro ( $\geq$

$1/10.000, < 1/1.000$ )

molto raro ( $< 1/10.000$ )

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

**Tabella 3: Tutte le reazioni avverse segnalate nei pazienti adulti degli studi clinici di fase III o durante l'uso post-marketing\* e in due studi di fase II e due uno di fase III in pazienti pediatrici**

Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>				
Anemia (incl. i rispettivi parametri di laboratorio)	Trombocitosi (incl. aumento della conta piastrinica) <sup>A</sup> , trombocitopenia			
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>				
	Reazione allergica, dermatite allergica, angioedema ed edema allergico		Reazioni anafilattiche e incluso shock anafilattico	
<b>Patologie del sistema nervosa</b>				
Capogiro, cefalea	Emorragia cerebrale e intracranica, sincope			
<b>Patologie dell'occhio</b>				
Emorragia oculare (incl. emorragia congiuntivale)				
<b>Patologie cardiache</b>				
	Tachicardia			
<b>Patologie vascolari</b>				

Ipotensione, ematoma				
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>				
Epistassi, emottisi			Polmonite eosinofila	

Agenzia Italiana del Farmaco

<b>Patologie gastrointestinali</b>				
Sanguinamento gengivale, emorragie del tratto gastrointestinale (incl. emorragia rettale), dolore gastrointestinale e addominale, dispepsia, nausea, costipazione <sup>A</sup> , diarrea, vomito <sup>A</sup>	Bocca secca			
<b>Patologie epatobiliari</b>				
Aumento delle transaminasi	Compromissione epatica, aumento della bilirubina, della fosfatasi alcalina <sup>A</sup> e della GGT <sup>A</sup>	Ittero, aumento della bilirubina coniugata (con o senza contemporaneo aumento della ALT), colestasi, epatite (incluso danno epatocellulare)		
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>				
Prurito (incl. casi non comuni di prurito generalizzato), eruzione cutanea, ecchimosi, emorragia cutanea e sottocutanea	Orticaria		Sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica, sindrome di DRESS	
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>				
Dolore alle estremità <sup>A</sup>	Emartrosi	Emorragia muscolare		Sindrome compartimentale secondaria all'emorragia
<b>Patologie renali e urinarie</b>				

<p>Emorragie del tratto urogenitale (incl. ematuria e menorragia<sup>B</sup>), compromissione renale (incl. aumento della creatininemia, aumento dell'azotemia)</p>				<p>Insufficienza renale/insufficienza renale acuta secondaria a un'emorragia in grado di causare ipoperfusione</p>
---	--	--	--	--

Agenzia Italiana del Farmaco

<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>				
Febbre <sup>A</sup> , edema periferico, riduzione delle forze e dell'energia (incl. affaticamento e astenia)	Sensazione di indisposizione e (incl. malessere)	Edema localizzato <sup>A</sup>		
<b>Esami diagnostici</b>				
	Aumento della LDH <sup>A</sup> , della lipasi <sup>A</sup> , dell'amilasi <sup>A</sup>			
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>				
Emorragia postprocedurale (incl. anemia postoperatoria ed emorragia dalla ferita), contusione, secrezione dalla ferita <sup>A</sup>		Pseudoaneurisma vascolare <sup>C</sup>		

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

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

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

Per la raccolta degli eventi avversi è stato utilizzato un approccio selettivo prespecificato in studi di fase III selezionati. L'incidenza delle reazioni avverse non è aumentata e non sono state riscontrate nuove reazioni avverse al farmaco in seguito all'analisi di questi studi.

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

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

### Popolazione pediatrica

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

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

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

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **4.9 Sovradosaggio**

Negli adulti, sono stati segnalati rari casi di sovradosaggio fino a 600 mg senza complicanze emorragiche o altre reazioni avverse. I dati disponibili nei bambini sono limitati. A causa dell'assorbimento limitato, ci si attende un effetto tetto senza ulteriori aumenti dell'esposizione plasmatica media a dosi sovraterapeutiche di 50 mg di rivaroxaban o superiori negli adulti ma non ci sono dati disponibili a dosi sovraterapeutiche nei bambini.

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

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

### Gestione dell'emorragia

Qualora si verificasse una complicanza emorragica in un paziente trattato con rivaroxaban, la successiva somministrazione di rivaroxaban dovrà essere posticipata oppure il trattamento deve essere interrotto, a seconda dei casi. Rivaroxaban ha un'emivita compresa tra circa 5 e 13 ore negli adulti. L'emivita nei bambini, stimata usando approcci di modellizzazione della popolazione farmacocinetica (popPK), è più breve (vedere paragrafo 5.2). La gestione del paziente deve essere personalizzata in base alla gravità e alla sede dell'emorragia. Secondo necessità può essere effettuato un trattamento sintomatico idoneo come la compressione meccanica (ad esempio in caso di epistassi grave), l'emostasi chirurgica con procedure di controllo dell'emorragia, il ripristino dei liquidi e il supporto emodinamico, la somministrazione di emoderivati (concentrati eritrocitari o plasma fresco congelato, a seconda dell'anemia o della coagulopatia associate) o di piastrine.

Se l'emorragia non può essere controllata con le misure descritte, si deve considerare o la somministrazione di uno specifico agente antagonista inibitore del fattore Xa (andexanet alfa), che contrasta l'effetto farmacodinamico di rivaroxaban, oppure la somministrazione di un agente procoagulante specifico, come il concentrato di complesso protrombinico (PCC), il concentrato di complesso protrombinico attivato (APCC) o il fattore VIIa ricombinante (r-FVIIa). Tuttavia, ad oggi esiste un'esperienza clinica molto limitata con l'uso di questi medicinali negli adulti e nei bambini trattati con rivaroxaban. La raccomandazione si basa anche su dati pre-clinici limitati. Andrebbe

presa in considerazione l'eventualità di ripetere la somministrazione di fattore VIIa ricombinante, adattandone il dosaggio sulla base del miglioramento del sanguinamento. In base alla disponibilità locale, in caso di sanguinamenti maggiori si deve consultare un esperto di problemi della coagulazione (vedere paragrafo 5.1).

Non si prevede che la protamina solfato e la vitamina K influiscano sull'attività anticoagulante di rivaroxaban. Negli adulti trattati con rivaroxaban vi è esperienza limitata con l'acido tranexamico, mentre non vi è alcuna esperienza con l'acido aminocaproico e l'aprotinina. Non vi è esperienza sull'uso di questi agenti nei bambini trattati con rivaroxaban. Non esistono né un razionale scientifico di un possibile beneficio né esperienze con l'emostatico sistemico desmopressina nei soggetti trattati con rivaroxaban. A causa dell'elevato legame con le proteine plasmatiche, è improbabile che rivaroxaban sia dializzabile.

## **5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici, inibitore diretto del fattore Xa, codice ATC:

B01AF01

#### Meccanismo d'azione

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

#### Effetti farmacodinamici

Dato che la bioequivalenza tra Rivaroxaban Zentiva capsule e il medicinale di riferimento (Xarelto) è stata dimostrata, i risultati degli studi condotti sulle compresse per il medicinale di riferimento possono essere estrapolati a Rivaroxaban Zentiva capsule.

Nell'uomo è stata osservata un'inibizione dose-dipendente dell'attività del fattore Xa.

Se il test viene effettuato con Neoplastin, il tempo di protrombina (PT) è influenzato da rivaroxaban in misura dose-dipendente, con una stretta correlazione con le concentrazioni plasmatiche (valore uguale a 0,98). Con altri reagenti si ottengono risultati diversi. Il PT deve essere espresso in secondi, perché l'INR è calibrato e validato solo per le cumarine e non può essere usato per altri anticoagulanti.

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

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

In uno studio di farmacologia clinica sulla possibilità di antagonizzare gli effetti farmacodinamici di rivaroxaban in soggetti adulti sani (n = 22), sono stati valutati gli effetti di dosi singole (50 UI/kg) di due diversi tipi di PCC, un PCC a 3 fattori (Fattori II, IX e X) e un PCC a 4 fattori (Fattori II, VII, IX e X). Il PCC a 3 fattori ha ridotto i valori medi di PT con Neoplastin di circa 1,0 secondo entro 30 minuti, rispetto alla riduzione di circa 3,5 secondi osservata con il PCC a 4

fattori. Al contrario, un PCC a 3 fattori ha avuto un maggiore e più rapido effetto complessivo di antagonizzare le variazioni nella generazione di trombina endogena rispetto al PCC a 4 fattori (vedere paragrafo 4.9).

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

#### Popolazione pediatrica

Nei bambini, i valori di PT (reagente neoplastina), aPTT e anti-Xa (misurato con un test quantitativo calibrato) mostrano una stretta correlazione con le concentrazioni plasmatiche. La correlazione tra anti-Xa e concentrazioni plasmatiche è lineare con una pendenza prossima a 1. Possono essere presenti differenze individuali con valori di anti-Xa superiori o inferiori rispetto alle concentrazioni plasmatiche corrispondenti. Non è necessario un monitoraggio di routine dei parametri della coagulazione durante il trattamento clinico con rivaroxaban. Tuttavia, se clinicamente indicato, le concentrazioni di rivaroxaban possono essere misurate in mcg/L mediante test quantitativi calibrati anti-fattore Xa (vedere Tabella 13 al paragrafo 5.2 per gli intervalli osservati per le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban nei bambini). Quando il test dell'anti-Xa viene usato per quantificare le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban nei bambini, deve essere considerato il limite inferiore di quantificazione. Non è stata stabilita una soglia per gli eventi di efficacia o di sicurezza.

#### Efficacia 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 di 41 mesi.

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

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

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

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

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

Popolazione in studio	Analisi di efficacia ITT in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare		
Dose durante il trattamento	Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno (15 mg una volta al giorno in pazienti con moderata compromissione renale)  Eventi per 100 pz/anno	Warfarin titolato per un INR target di 2,5 (intervallo terapeutico da 2,0 a 3,0)  Eventi per 100 pz/anno	HR (IC 95%) p-value, 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 <sup>a)</sup>		
Dose durante il trattamento	Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno (15 mg una volta al giorno in pazienti con moderata compromissione renale)  Eventi per 100 pz/anno	Warfarin titolato per un INR target di 2,5 (intervallo terapeutico da 2,0 a 3,0)  Eventi per 100 pz/anno	HR (95% CI) p-value
Eventi emorragici maggiori e non maggiori clinicamente rilevanti	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 – 1,11) 0,442

Eventi emorragici Maggiori	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 – 1,20) 0,576
Morte per emorragia*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 – 0,79) 0,003
Emorragia in organo critico*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 – 0,91) 0,007
Emorragia intracranica*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 – 0,93) 0,019
Calo dell'emoglobina*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 – 1,44) 0,019
Trasfusione di 2 o più unità di concentrati eritrocitari o sangue intero*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 – 1,55) 0,044
Eventi emorragici non maggiori cl clinicamente rilevanti	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 – 1,13) 0,345
Tutte le cause di mortalità	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 – 1,02) 0,073

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

\* Nominalmente significativo

Oltre allo studio di fase III ROCKET AF, è stato condotto uno studio (XANTUS) di coorte prospettico, a singolo braccio, post-autorizzativo, non interventistico ed in aperto, con obiettivo principale la valutazione comprendente gli eventi tromboembolici e i sanguinamenti maggiori. Sono stati arruolati 6.704 pazienti con fibrillazione atriale non valvolare per la prevenzione dell'ictus e dell'embolismo sistemico non riferito al sistema nervoso centrale (SNC) nella pratica clinica. Il valore medio per il CHADS2 era 1,9 ed era 2,0 per l'HAS-BLED nello studio XANTUS era 2, mentre nello studio ROCKET AF i valori medi per CHADS2 e HAS-BLED erano rispettivamente 3,5 e 2,8. Sanguinamenti maggiori si sono verificati in 2,1 su 100 paziente/anni. Emorragie fatali sono state riportate in 0,2 su 100 paziente/anni ed emorragie intracraniche in 0,4 su 100 paziente/anni. Ictus o embolismo sistemico non-SNC sono stati rilevati in 0,8 su 100 paziente/anni. Le osservazioni effettuate nella pratica clinica sono coerenti con il profilo di sicurezza definito in questa indicazione.

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

#### Pazienti sottoposti a cardioversione

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

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

Uno studio clinico randomizzato, in aperto, multicentrico (PIONEER AF-PCI) è stato condotto con lo scopo di confrontare due regimi di trattamento con rivaroxaban ed uno con AVK in 2.124 pazienti con fibrillazione atriale non valvolare che erano stati sottoposti a PCI con posizionamento di stent per malattia aterosclerotica primaria. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 per una terapia complessiva di 12 mesi. Pazienti con pregresso ictus/TIA erano esclusi.

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

L'endpoint primario di sicurezza, eventi di sanguinamento clinicamente rilevanti, si sono verificati rispettivamente in 109 (15,7%), 117 (16,6%) e 167 (24,0%) soggetti nei gruppi 1, 2 e 3 (HR 0,59; IC 95% 0,47-0,76; p<0,001, and HR 0,63; IC 95% 0,50-0,80; p<0,001, rispettivamente).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Popolazione in studio	3.449 pazienti con trombosi venosa profonda acuta sintomatica
-----------------------	---

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

a) Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno

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

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

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

Popolazione in studio	3.396 pazienti hanno proseguito la prevenzione del tromboembolismo venoso recidivante		
Dose del trattamento	Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno N=1.107	Rivaroxaban 10 mg una volta al giorno N=1.127	ASA 100 mg una volta al giorno N=1.131
Durata 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 (0,0%)	2 (0,2%)

TEV recidivante sintomatico, IM, ictus o embolia sistemica non SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Eventi emorragici maggiori	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Emorragia non maggiore ma clinicamente rilevante	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
TEV recidivante sintomatico o emorragia maggiore (beneficio clinico netto)	23 (2,1%) <sup>+</sup>	17 (1,5%) <sup>++</sup>	53 (4,7%)

\*  $p < 0,001$  (superiorità) Rivaroxaban 20 mg od vs ASA 100 mg od; HR: 0,34 (0,20–0,59)

\*\*  $p \leq 0,001$  (superiorità) Rivaroxaban 10 mg od vs ASA 100 mg od; HR: 0,26 (0,14–0,47)

<sup>+</sup> Rivaroxaban 20 mg od vs. ASA 100 mg od; HR: 0,44 (0,27–0,71),  $p=0,0009$  (nominale)

<sup>++</sup> Rivaroxaban 10 mg od vs. ASA 100 mg od; HR: 0,32 (0,18–0,55),  $p < 0,0001$  (nominale)

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

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

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

#### Popolazione pediatrica

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

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

Lo studio di fase III EINSTEIN Junior è stato uno studio clinico multicentrico randomizzato, controllato con confronto attivo, in aperto, condotto su 500 pazienti pediatrici (dalla nascita a un’età < 18 anni) con TEV acuto confermato.

Sono stati inclusi 276 bambini di età compresa tra 12 e < 18 anni, 101 bambini di età compresa tra 6 e < 12 anni, 69 bambini di età compresa tra 2 e < 6 anni e 54 bambini di età < 2 anni.

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

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

I pazienti hanno ricevuto un trattamento iniziale con dosi terapeutiche di eparina non frazionata, eparina a basso peso molecolare o fondaparinux per almeno 5 giorni e sono stati randomizzati 2:1 a ricevere dosi aggiustate per il peso corporeo di rivaroxaban o del gruppo di confronto (eparine, AVK) per un periodo di trattamento dello studio principale di 3 mesi (1 mese per i bambini di età < 2 anni con TEV-CVC). Alla fine del periodo di trattamento dello studio principale, il test diagnostico di imaging, che era stato ottenuto al basale, è stato ripetuto, se clinicamente fattibile. Il trattamento dello studio poteva essere interrotto a questo punto o proseguito per un massimo di 12 mesi totali a discrezione dello sperimentatore (per un massimo di 3 mesi per bambini di età < 2 anni con TEV-CVC).

L'endpoint di efficacia primario era il TEV recidivante sintomatico. L'endpoint di sicurezza primario era composto da emorragia maggiore ed emorragia non maggiore clinicamente rilevante (clinically relevant non-major bleeding, CRNMB). Tutti gli endpoint di efficacia e sicurezza sono stati valutati da un comitato indipendente in cieco per l'assegnazione del trattamento. I risultati di efficacia e sicurezza sono illustrati nelle Tabelle 11 e 12 seguenti.

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

**Tabella 11: Risultati relativi all'efficacia al termine del periodo di trattamento principale**

<b>Evento</b>	<b>Rivaroxaban N=335*</b>	<b>Confronto N=165*</b>
Recidiva di TEV (endpoint di efficacia primario)	4 (1.2%, 95% CI 0.4% - 3.0%)	5 (3.0%, 95% CI 1.2% - 6.6%)
Composito: TEV recidivante sintomatico + peggioramento asintomatico alla ripetizione dell'imaging	5 (1.5%, 95% CI 0.6% - 3.4%)	6 (3.6%, 95% CI 1.6% - 7.6%)
Composito: TEV recidivante sintomatico + peggioramento asintomatico + nessuna variazione alla ripetizione dell'imaging	21 (6.3%, 95% CI 4.0% - 9.2%)	19 (11.5%, 95% CI 7.3% - 17.4%)
Normalizzazione alla ripetizione dell'imaging	128 (38.2%, 95% CI 33.0% - 43.5%)	43 (26.1%, 95% CI 19.8% - 33.0%)
Composito: TEV recidivante sintomatico + emorragia maggiore (beneficio clinico netto)	4 (1.2%, 95% CI 0.4% - 3.0%)	7 (4.2%, 95% CI 2.0% - 8.4%)
Embolia polmonare fatale o non fatale	1 (0.3%, 95% CI 0.0% - 1.6%)	1 (0.6%, 95% CI 0.0% - 3.1%)

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

**Tabella 12: Risultati relativi alla sicurezza al termine del periodo di trattamento principale**

	<b>Rivaroxaban N=329*</b>	<b>Confronto N=162*</b>
Composito: Emorragia maggiore + CRNMB (endpoint di sicurezza primario)	10 (3.0%, 95% CI 1.6% - 5.5%)	3 (1.9%, 95% CI 0.5% - 5.3%)
Emorragia maggiore	0 (0.0%, 95% CI 0.0% - 1.1%)	2 (1.2%, 95% CI 0.2% - 4.3%)
Eventuali emorragie dovute al trattamento	119 (36.2%)	45 (27.8%)

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

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

#### Pazienti con sindrome antifosfolipidica triplo-positivi ad alto rischio

In uno studio multicentrico randomizzato e in aperto, promosso da uno sperimentatore indipendente, con aggiudicazione in cieco degli endpoint, rivaroxaban è stato confrontato con warfarin in pazienti con storia pregressa di trombosi, ai quali era stata diagnosticata la sindrome antifosfolipidica e ad alto rischio di eventi tromboembolici (positività a tutti e tre i test degli anticorpi antifosfolipidi: anticoagulante lupico, anticorpi anticardiolipina e anticorpi anti-beta 2-glicoproteina I). Lo studio è stato interrotto prematuramente, dopo l'arruolamento di 120 pazienti, a causa di un eccesso di eventi tromboembolici tra i pazienti in trattamento con rivaroxaban. La durata media di follow-up è stata di

569 giorni. 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 dei 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

Le informazioni seguenti si basano sui dati ottenuti negli adulti.

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

L'assorbimento orale di rivaroxaban è pressoché completo e la biodisponibilità orale per rivaroxaban da 2,5 mg e 10 mg è elevata (80 - 100%), indipendentemente dal digiuno o dall'assunzione di cibo.

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

A causa di un assorbimento ridotto, per rivaroxaban da 20 mg è stata determinata una biodisponibilità orale del 66% in condizioni di digiuno. In caso di assunzione delle compresse di rivaroxaban da 20 mg con il cibo sono stati osservati aumenti del 39% dell'AUC media in confronto all'assunzione della compressa a digiuno; ciò indica un assorbimento pressoché completo e una biodisponibilità orale elevata. Le capsule di rivaroxaban da 15 mg e 20 mg devono essere assunte con il cibo (vedere paragrafo 4.2).

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

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

L'assorbimento di rivaroxaban dipende dalla sede di rilascio nel tratto gastrointestinale. È stata segnalata una riduzione del 29% e 56% di AUC e  $C_{max}$  in confronto alla compressa quando rivaroxaban granulato viene rilasciato nell'intestino tenue prossimale. L'esposizione si riduce ulteriormente quando rivaroxaban viene rilasciato nell'intestino tenue distale o nel colon ascendente. Pertanto, la somministrazione di rivaroxaban distalmente allo stomaco deve essere evitata, perché in tal caso l'assorbimento di rivaroxaban e quindi l'esposizione possono essere ridotti.

La biodisponibilità (AUC e  $C_{max}$ ) era comparabile tra il contenuto di Rivaroxaban Zentiva capsule da 20 mg disperso e somministrato con purea di mele e compresse di prodotto di riferimento (Xarelto) da 20 mg, frantumate e somministrate con purea di mele.

In considerazione del profilo farmacocinetico di rivaroxaban, prevedibile e proporzionale alla dose, i risultati di biodisponibilità ottenuti in questo studio sono verosimilmente applicabili anche a dosi minori di rivaroxaban.

### Popolazione pediatrica

I bambini hanno ricevuto la forma farmaceutica solida o la sospensione orale di rivaroxaban durante o poco dopo l'alimentazione o l'assunzione di cibo, con una tipica porzione di liquidi per garantire un dosaggio affidabile nei bambini. Come negli adulti, rivaroxaban è prontamente assorbito nei bambini dopo somministrazione orale della forma farmaceutica solida o della formulazione in granuli per sospensione

orale. Non sono state osservate differenze nella velocità di assorbimento né nella sua entità tra la forma farmaceutica solida e la formulazione in granuli per sospensione orale. Non sono disponibili dati PK a seguito di somministrazione endovenosa ai bambini per cui la biodisponibilità assoluta di rivaroxaban nei bambini non è nota. È stata riscontrata una riduzione della biodisponibilità relativa all'aumentare delle dosi (in mg/kg di peso corporeo), il che suggerisce limitazioni all'assorbimento per dosi più elevate, anche se assunte insieme al cibo.

Le capsule di rivaroxaban da 15 mg devono essere assunte con l'alimentazione o con il cibo (vedere paragrafo 4.2).

#### Distribuzione

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

#### Popolazione pediatrica

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

#### Biotrasformazione ed eliminazione

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

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

Rivaroxaban immodificato è il composto principale presente nel plasma umano, nel quale non si rilevano metaboliti principali o attivi circolanti. Con una clearance sistemica di circa 10 l/h, rivaroxaban può essere definito come una sostanza a bassa clearance. Dopo somministrazione endovenosa di una dose di 1 mg, l'emivita di eliminazione è di circa 4,5 ore. Dopo somministrazione orale, l'eliminazione diventa limitata dal tasso di assorbimento.

L'eliminazione di rivaroxaban dal plasma avviene con emivite terminali medie di 5 – 9 ore in soggetti giovani e di 11 – 13 ore in soggetti anziani.

#### Popolazione pediatrica

Non ci sono dati disponibili specifici per i bambini sul metabolismo. Non ci sono dati PK disponibili in seguito a somministrazione endovenosa di rivaroxaban ai bambini. La CL stimata attraverso modellizzazione PK di popolazione nei bambini (intervallo di età da 0 a <18 anni) a seguito di somministrazione orale di rivaroxaban dipende dal peso corporeo e può essere descritta con una funzione allometrica, con una media di 8 L/h per un soggetto con peso corporeo di 82,8 kg. I valori della media geometrica per le emivite ( $t_{1/2}$ ) di distribuzione ed eliminazione stimati attraverso modellazione PK di popolazione diminuiscono al diminuire dell'età e sono compresi tra 4,2 h negli adolescenti e circa 3 h nei bambini di 2-12 anni, fino a 1,9 e 1,6 h nei bambini di 0,5-< 2 anni e di meno di 0,5 anni, rispettivamente.

## Popolazioni particolari

### *Sesso*

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

### *Popolazione anziana*

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

### *Categorie di peso*

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

### *Differenze interetniche*

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

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

### *Compromissione epatica*

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

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

Rivaroxaban è controindicato nei pazienti con malattie epatiche associate a coagulopatia e rischio emorragico clinicamente rilevante, compresi i pazienti cirrotici con Child Pugh B e C (vedere paragrafo 4.3).

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

### *Compromissione renale*

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

1,3, 2,2 e 2,4 volte. Non sono disponibili dati relativi ai pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min.

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

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

Non ci sono dati clinici disponibili in bambini di età pari o superiore a 1 anno con compromissione renale moderata o grave (tasso di filtrazione glomerulare < 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Dati farmacocinetici nei pazienti

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

Nei pazienti pediatrici con TEV acuto che ricevono rivaroxaban aggiustato per il peso corporeo con conseguente esposizione simile a quella dei pazienti adulti affetti da TVP che ricevono una dose giornaliera di 20 mg, le concentrazioni medie geometriche (intervallo 90%) agli intervalli di tempo di campionamento che rappresentano approssimativamente le concentrazioni massime e minime durante l'intervallo di dosaggio sono riassunte nella Tabella 13.

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

<b>Intervalli temporali</b>								
<b>o.d.</b>	<b>N</b>	<b>12 - &lt; 18 anni</b>	<b>N</b>	<b>6 - &lt; 12 anni</b>				
2.5-4h post	1 7 1	241.5 (105-484)	24	229.7 (91.5-777)				
20-24h post	1 5 1	20.6 (5.69-66.5)	24	15.9 (3.42-45.5)				
<b>b.i.d.</b>	<b>N</b>	<b>6 - &lt; 12 anni</b>	<b>N</b>	<b>2 - &lt; 6 anni</b>	<b>N</b>	<b>0.5 - &lt; 2 anni</b>		
2.5-4h post	3 6	145.4 (46.0-343)	38	171.8 (70.7-438)	2	n.c.		
10-16h post	3 3	26.0 (7.99-94.9)	37	22.2 (0.25-127)	3	10.7 (n.c.-n.c.)		
<b>t.i.d.</b>	<b>N</b>	<b>2 - &lt; 6 anni</b>	<b>N</b>	<b>Nascita - &lt; 2 anni</b>	<b>N</b>	<b>0.5 - &lt; 2 anni</b>	<b>N</b>	<b>Nascita - &lt; 0.5 anni</b>
0.5-3h post	5	164.7 (108-283)	25	111.2 (22.9-320)	1 3	114.3 (22.9-346)	1 2	108.0 (19.2-320)
7-8h post	3	33.2 (18.7-99.7)	23	18.7 (10.1-36.5)	1 2	21.4 (10.5-65.6)	1 1	16.1 (1.03-33.6)

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

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

#### Rapporto farmacocinetica/farmacodinamica

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

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Rivaroxaban Zentiva nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite nell'indicazione prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare.

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

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

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

Nel ratto non sono stati riscontrati effetti sulla fertilità maschile o femminile. Gli studi su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva correlata alla modalità d'azione farmacologica di rivaroxaban (ad es. complicanze emorragiche). A concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti, sono state osservate tossicità embrio-fetale (perdita post-impianto, ossificazione ritardata/progredita, macchie epatiche multiple lievemente colorate), aumentata incidenza di malformazioni comuni e alterazioni placentari. Nello studio pre- e post-natale nel ratto, una riduzione della vitalità della prole è stata osservata a dosi tossiche per la madre.

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

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula:

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Croscarmellosa sodica  
Ipromellosa  
Sodio laurilsolfato  
Magnesio stearato

#### Involucro della capsula:

Gelatina  
Titanio diossido (E 171)

Ossido di ferro rosso (E 172)  
Ossido di ferro giallo (E 172)  
Ossido di ferro nero (E 172)

Inchiostro bianco:

Gommalacca esterificata  
Glicole propilenico (E 1520)  
Titanio diossido (E 171)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni

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

PVC/PVdC/Alu blister: Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Alu/Alu blister: Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Le capsule rigide sono confezionate in PVC/PVdC/Alu o Alu/Alu blister.

Confezioni:

14, 28, 30, 42, 98 e 100 capsule rigide

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

Dispersione del contenuto delle capsule

Il contenuto delle capsule di rivaroxaban può essere sospeso in 50 mL d'acqua e somministrato attraverso una sonda nasogastrica o gastrica dopo averne confermato il posizionamento nello stomaco. In seguito, la sonda deve essere risciacquata con acqua. Poiché l'assorbimento di rivaroxaban dipende dal sito di rilascio del principio attivo, la somministrazione distale di rivaroxaban dallo stomaco deve essere evitata, altrimenti potrebbe derivarne una riduzione dell'assorbimento e, quindi, una riduzione dell'esposizione al principio attivo. Dopo la somministrazione del contenuto disperso delle capsule rigide di rivaroxaban da 15 mg, la dose deve essere seguita immediatamente da nutrizione enterale..

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

Zentiva Italia S.r.l. Via P. Paleocapa 7, 20121 Milano

## **8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** **047059086 - "15 MG CAPSULE RIGIDE" 14 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL**

047059098 - "15 MG CAPSULE RIGIDE" 28 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
047059100 - "15 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
047059112 - "15 MG CAPSULE RIGIDE" 42 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
047059124 - "15 MG CAPSULE RIGIDE" 98 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
047059136 - "15 MG CAPSULE RIGIDE" 100 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

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

Data della prima autorizzazione: 8 Febbraio 2022

**10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivaroxaban Zentiva 20 mg capsule rigide

### 2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 20 mg di rivaroxaban.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni capsula rigida contiene 216,6 mg di lattosio (come monoidrato) e carmoisina (E 122).

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

### 3 FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

Capsula riempita di polvere di colore da bianca a biancastra, di dimensione "0" (21,7 ± 0,3 mm di lunghezza) con tappo e corpo di colore marrone scuro opaco con impresso sul tappo "20" con inchiostro bianco.

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

In caso di dimenticanza di una dose, il paziente deve assumere Rivaroxaban Zentiva 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 provocata da fattori di rischio transitori maggiori (p.e. recente intervento chirurgico maggiore o trauma). Una terapia di durata maggiore va presa in considerazione nei pazienti con TVP o EP provocata ma non correlata a fattori di rischio transitori maggiori, in caso di TVP o EP non provocata 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 Zentiva 10 mg una volta al giorno, deve essere presa in considerazione una dose di Rivaroxaban Zentiva di 20 mg una volta al giorno.

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

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

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 Zentiva immediatamente, per garantire l'assunzione giornaliera di 30 mg di Rivaroxaban Zentiva. In questo caso possono essere assunte contemporaneamente due capsule 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 Zentiva 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 Zentiva*

- Prevenzione di ictus e embolia sistemica:  
il trattamento con AVK deve essere interrotto e deve essere iniziata la terapia con Rivaroxaban Zentiva quando l'International Normalised Ratio (INR) è  $\leq 3,0$ .
- Trattamento per la TVP, l'EP e la prevenzione delle recidive:  
il trattamento con AVK deve essere interrotto e la terapia con Rivaroxaban Zentiva iniziata quando l'International Normalised Ratio (INR) è  $\leq 2,5$ .

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

#### *Passaggio da Rivaroxaban Zentiva agli antagonisti della vitamina K (AVK)*

Durante la transizione da Rivaroxaban Zentiva 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 Zentiva può contribuire a innalzare l'INR.

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

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

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

#### Popolazioni particolari

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

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

- Per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, la dose raccomandata è 15 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2).

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

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

#### *Compromissione epatica*

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

#### *Popolazione anziana*

Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

#### *Peso corporeo*

Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

#### *Sesso*

Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

L'uso di Rivaroxaban Zentiva 20 mg non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni.

#### *Pazienti sottoposti a cardioversione*

Il trattamento con Rivaroxaban Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva sia stato assunto come prescritto. Le decisioni relative all'inizio e alla durata del trattamento devono essere prese tenendo in considerazione le raccomandazioni delle linee guida ufficiali per il trattamento anticoagulante nei pazienti sottoposti a cardioversione.

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

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

#### Modo di somministrazione

Rivaroxaban Zentiva è per uso orale.

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

#### *Dispersione del contenuto delle capsule*

Per i pazienti incapaci di deglutire le capsule intere, il contenuto della capsula di Rivaroxaban Zentiva può essere mescolato con acqua o purea di mele immediatamente prima dell'uso e

somministrato per via orale. Dopo la somministrazione del contenuto disperso delle capsule rigide da 15 mg o 20 mg di Rivaroxaban Zentiva, la dose deve essere seguita immediatamente dall'assunzione di cibo.

Il contenuto disperso della capsula Rivaroxaban Zentiva può anche essere somministrato tramite sonda gastrica (vedere paragrafi 5.2 e 6.6).

### **4.3 Controindicazioni**

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

Emorragie clinicamente significative in atto.

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

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

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

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

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

#### **Rischio emorragico**

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

Negli studi clinici i sanguinamenti della mucosa (ad es. epistassi, sanguinamenti gengivali, gastrointestinali e genito-urinari, compresi sanguinamenti vaginali anomali o mestruazioni più abbondanti) e l'anemia sono stati segnalati più frequentemente durante il trattamento a lungo termine con rivaroxaban rispetto al trattamento con AVK. Perciò, oltre ad un'adeguata sorveglianza clinica, può essere importante, se ritenuto opportuno, effettuare dei controlli di laboratorio su emoglobina/ematocrito per rilevare dei sanguinamenti occulti e quantificare la rilevanza clinica dei sanguinamenti evidenti.

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

Ogni riduzione dell'emoglobina o della pressione arteriosa di origine sconosciuta deve essere seguita dalla ricerca di un focolaio emorragico.

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

#### Compromissione renale

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

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

#### Interazioni con altri medicinali

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

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

#### Altri fattori di rischio emorragico

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

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

#### Pazienti con cancro

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

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

### Pazienti con protesi valvolari

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

### Pazienti con sindrome antifosfolipidica

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

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

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

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

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

### Anestesia o puntura spinale/epidurale

In caso di anestesia neurassiale (anestesia spinale/epidurale) o puntura spinale /epidurale, i pazienti trattati con agenti antitrombotici per la prevenzione delle complicanze tromboemboliche sono esposti al rischio di ematoma epidurale o spinale, che può causare una paralisi prolungata o permanente. Questo rischio può aumentare in caso di uso post-operatorio di cateteri epidurali a permanenza o di uso congiunto di medicinali che alterano l'emostasi. Il rischio può aumentare anche in caso di puntura epidurale o spinale traumatica o ripetuta. I pazienti devono essere controllati frequentemente riguardo a segni e sintomi di alterazioni neurologiche (ad es. intorpidimento o debolezza degli arti inferiori, disfunzione intestinale o vescicale). In presenza di compromissione neurologica sono necessari una diagnosi e un trattamento immediati. Prima dell'intervento neurassiale, il medico deve valutare il rapporto tra il beneficio atteso e il rischio presente nei pazienti in terapia anticoagulante o nei pazienti per i quali è in programma una terapia anticoagulante per la profilassi antitrombotica. Non vi è alcuna esperienza clinica riguardo l'uso di rivaroxaban 15 mg o 20 mg in queste situazioni.

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

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

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

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

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

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

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

#### Popolazione anziana

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

#### Reazioni dermatologiche

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

#### Informazioni sugli eccipienti

Rivaroxaban Zentiva 20 mg contiene lattosio, sodio e carmoisina (E 122).

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

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per capsula, vale a dire essenzialmente "privo di sodio".

L'eccipiente carmoisina (E 122) può causare reazioni allergiche.

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

#### Inibitori CYP3A4 e P-gp

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

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

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

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

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

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

#### Anticoagulanti

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

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

#### FANS/antiaggreganti piastrinici

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

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche clinicamente significative in caso di somministrazione congiunta di rivaroxaban e 500 mg di acido acetilsalicilico. Clopidogrel (dose di carico di 300 mg, seguita da una dose di mantenimento di 75 mg) non ha mostrato alcuna interazione farmacocinetica con rivaroxaban (15 mg), ma in una sottopopolazione di pazienti è stato osservato un aumento rilevante del tempo di emorragia, non correlato al grado di aggregazione piastrinica o ai livelli di P-selectina o del recettore GPIIb/IIIa.

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

#### SSRI/SNRI

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

#### Warfarin

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

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

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

#### Induttori di CYP3A4

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

#### Altre terapie congiunte

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

#### Parametri di laboratorio

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

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

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

#### Allattamento

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

#### Fertilità

Non sono stati condotti studi specifici con rivaroxaban per determinarne gli effetti sulla fertilità nell'uomo. In uno studio sulla fertilità maschile e femminile nel ratto non sono stati riscontrati effetti (vedere paragrafo 5.3).

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

Rivaroxaban ha una lieve influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Reazioni avverse come sincope (frequenza: non comune) e capogiri (frequenza: comune) sono state

riportate (vedere paragrafo 4.8). I pazienti in cui compaiono queste reazioni avverse non devono guidare veicoli e usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Sintesi del profilo di sicurezza

La sicurezza di rivaroxaban è stata determinata in tredici studi pivotal di fase III (vedere Tabella 1). Complessivamente sono stati esposti a rivaroxaban 69.608 pazienti adulti in diciannove studi di fase III e 488 pazienti pediatrici in due studi di fase II e due studi di fase III.

Agenzia Italiana del Farmaco

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

<b>Indicazione</b>
Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi elettivi di sostituzione di anca o di ginocchio
Prevenzione del TEV in pazienti allettati
Treatmento della trombosi venosa profonda (TVP), dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive
Treatmento del TEV e prevenzione delle recidive di TEV in neonati a termine e bambini di età inferiore a 1 anno
Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti dopo sindrome coronarica acuta (SCA)
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti con CAD/PAD

\*Pazienti esposti ad almeno una dose di rivaroxaban

\*\* Dallo studio VOYAGER PAD

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

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

<b>Indicazione</b>	<b>Sanguinamenti di qualsiasi tipo</b>	<b>Anemia</b>
Prevenzione del TEV nei pazienti adulti sottoposti a interventi elettivi di sostituzione di anca o di ginocchio	6,8% dei pazienti	5,9% dei pazienti
Prevenzione del tromboembolismo venoso in pazienti allettati	12,6% dei pazienti	2,1% dei pazienti
Treatmento della TVP, dell'EP e prevenzione delle recidive	23% dei pazienti	1,6% dei pazienti

Trattamento del TEV e prevenzione delle recidive di TEV in neonati a termine e bambini di età inferiore a 18 anni a seguito dell'inizio di un trattamento anticoagulante standard	39,5% dei pazienti	4,6% dei pazienti
Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare	28 per 100 anni paziente	2,5 per 100 anni paziente
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti dopo SCA	22 per 100 anni paziente	1,4 per 100 anni paziente
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti con CAD/PAD	6,7 per 100 anni paziente	0,15 per 100 anni paziente**
	8,38 per 100 anni paziente#	0,74 per 100 anni paziente*** #

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

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

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

# Dallo studio VOYAGER PAD

#### Elenco tabellare delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse osservate con Rivaroxaban Zentiva nei pazienti adulti e pediatrici sono riportate di seguito nella Tabella 3, classificate per sistemi e organi (secondo MedDRA) e per frequenza.

Le frequenze sono definite come segue:

molto comune ( $\geq 1/10$ )

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

non comune ( $\geq 1/1.000,$

$< 1/100$ ) raro ( $\geq$

$1/10.000, < 1/1.000$ )

molto raro ( $< 1/10.000$ )

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

**Tabella 3: Tutte le reazioni avverse segnalate nei pazienti adulti degli studi clinici di fase III o durante l'uso post-marketing\* e in due studi di fase II e due di fase III in pazienti pediatrici**

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

Capogiro, cefalea	Emorragia cerebrale e intracra nica, sincope			
<b>Patologie dell'occhio</b>				
Emorragia oculare (incl. emorragia congiuntival e)				
<b>Patologie cardiache</b>				
	Tachicardia			
<b>Patologie vascolari</b>				
Ipotensi one, emato ma				
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>				
Epistassi, emottisi			Polmonite eosinofila	

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

				all'emorragia
<b>Patologie renali e urinarie</b>				
Emorragie del tratto urogenitale (incl. ematuria e menorragia <sup>B)</sup> , compromissione renale (incl. aumento della creatinemia, aumento dell'azotemia)				Insufficienza renale/insufficienza renale acuta secondaria a un'emorragia in grado di causare ipoperfusione

<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>				
Febbre <sup>A</sup> , edema periferico, riduzione delle forze e dell'energia (incl. affaticamento e astenia)	Sensazione di indisposizione (incl. malessere)	Edema localizzato <sup>A</sup>		
<b>Esami diagnostici</b>				
	Aumento della LDH <sup>A</sup> , della lipasi <sup>A</sup> , dell'amilasi <sup>A</sup>			
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>				
Emorragia postprocedurale (incl. anemia postoperatoria ed emorragia dalla ferita), contusione, secrezione dalla ferita <sup>A</sup>		Pseudoaneurisma vascolare <sup>C</sup>		

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

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

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

\* Per la raccolta degli eventi avversi è stato utilizzato un approccio selettivo prespecificato in studi di fase III selezionati. L'incidenza delle reazioni avverse non è aumentata e non sono state riscontrate nuove reazioni avverse al farmaco in seguito all'analisi di questi studi.

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

A causa del suo meccanismo d'azione farmacologico, l'uso di Rivaroxaban può essere associato a un aumento del rischio di emorragie occulte o conclamate in qualsiasi tessuto od organo, che possono indurre anemia post-emorragica. Segni, sintomi e gravità (compreso l'esito fatale) variano a seconda della sede e del grado o dell'entità dell'emorragia e/o dell'anemia (vedere paragrafo 4.9 "Gestione delle emorragie"). Negli studi clinici i sanguinamenti della mucosa (ad es. epistassi, sanguinamenti gengivali, gastrointestinali e genito-urinari, compresi sanguinamenti vaginali anomali o mestruazioni più abbondanti) e l'anemia sono stati segnalati più frequentemente, in confronto al trattamento con AVK, durante il trattamento a lungo termine con rivaroxaban. Perciò, oltre ad un'adeguata sorveglianza clinica, può essere importante, se del caso, effettuare dei controlli di laboratorio su emoglobina/ematocrito per rilevare dei sanguinamenti occulti e quantificare la rilevanza clinica dei sanguinamenti evidenti. Il rischio emorragico può essere aumentato in determinate categorie di pazienti, ad es. nei pazienti con grave ipertensione arteriosa non controllata e/o sottoposti a trattamenti concomitanti con effetti sull'emostasi (vedere paragrafo 4.4 "Rischio emorragico"). Le mestruazioni possono essere di intensità e/o durata maggiore. Le complicanze emorragiche possono manifestarsi come debolezza, pallore, capogiro, cefalea o gonfiori di origine

sconosciuta, dispnea e shock di origine non nota. In alcuni casi, come conseguenza dell'anemia, sono stati osservati sintomi di ischemia cardiaca come dolore toracico o angina pectoris. Con rivaroxaban sono state segnalate le note complicanze delle emorragie gravi, come la sindrome compartimentale e la compromissione renale dovuta a ipoperfusione. Pertanto, nella valutazione delle condizioni dei pazienti in terapia anticoagulante occorre considerare l'eventualità di un'emorragia.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

### **4.9 Sovradosaggio**

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

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

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

#### Gestione dell'emorragia

Qualora si verificasse una complicanza emorragica in un paziente trattato con rivaroxaban, la successiva somministrazione di rivaroxaban dovrà essere posticipata oppure il trattamento deve essere interrotto, a seconda dei casi. Rivaroxaban ha un'emivita compresa tra circa 5 e 13 ore (vedere paragrafo 5.2). La gestione del paziente deve essere personalizzata in base alla gravità e alla sede dell'emorragia. Secondo necessità può essere effettuato un trattamento sintomatico idoneo come la compressione meccanica (ad esempio in caso di epistassi grave), l'emostasi chirurgica con procedure di controllo dell'emorragia, il ripristino dei liquidi e il supporto emodinamico, la somministrazione di emoderivati (concentrati eritrocitari o plasma fresco congelato, a seconda dell'anemia o della coagulopatia associate) o di piastrine.

Se l'emorragia non può essere controllata con le misure descritte, si deve considerare o la somministrazione di uno specifico agente antagonista inibitore del fattore Xa (andexanet alfa), che contrasta l'effetto farmacodinamico di rivaroxaban, oppure la somministrazione di un agente procoagulante specifico, come il concentrato di complesso protrombinico (PCC), il concentrato di complesso protrombinico attivato (APCC) o il fattore VIIa ricombinante (r-FVIIa). Tuttavia, ad oggi esiste un'esperienza clinica molto limitata con l'uso di questi medicinali negli adulti trattati con rivaroxaban. La raccomandazione si basa anche su dati pre-clinici limitati. Andrebbe presa in considerazione l'eventualità di ripetere la somministrazione di fattore VIIa ricombinante, adattandone il dosaggio sulla base del miglioramento del sanguinamento. In base alla disponibilità locale, in caso di sanguinamenti maggiori si deve consultare un esperto di problemi della coagulazione (vedere paragrafo 5.1).

Non si prevede che la protamina solfato e la vitamina K influiscano sull'attività anticoagulante di rivaroxaban. Negli adulti trattati con rivaroxaban vi è esperienza limitata con l'acido tranexamico, mentre non vi è alcuna esperienza con l'acido aminocaproico e l'aprotinina. Non esistono né un rationale scientifico di un possibile beneficio né esperienze con l'emostatico sistemico desmopressina nei soggetti trattati con rivaroxaban. A causa dell'elevato legame con le proteine plasmatiche, è improbabile che rivaroxaban sia dializzabile.

Agenzia Italiana del Farmaco

## 5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

B01AF01

#### Meccanismo d'azione

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

#### Effetti farmacodinamici

Dato che la bioequivalenza tra Rivaroxaban Zentiva capsule e il medicinale di riferimento (Xarelto) è stata dimostrata, i risultati degli studi condotti sulle compresse per il medicinale di riferimento possono essere estrapolati a Rivaroxaban Zentiva casule.

Nell'uomo è stata osservata un'inibizione dose-dipendente dell'attività del fattore Xa.

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

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

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

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

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

#### Efficacia e sicurezza clinica

Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare  
 Il programma clinico di rivaroxaban è stato sviluppato per dimostrare l'efficacia di rivaroxaban nella prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. Nello studio pivotal in doppio cieco ROCKET AF, 14.264 pazienti sono stati assegnati a rivaroxaban 20 mg una volta al giorno (15 mg una volta al giorno nei pazienti con clearance della creatinina di 30 - 49 mL/min) oppure a warfarin titolato a un valore target di INR di 2,5 (intervallo terapeutico compreso tra 2,0 e 3,0). Il tempo mediano di trattamento è stato di 19 mesi e la durata complessiva massima del trattamento è stata di 41 mesi. Il 34,9% dei pazienti è stato trattato con acido acetilsalicilico e l'11,4% è stato trattato con antiaritmici di classe III, compreso l'amiodarone.

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

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

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

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

Popolazione in studio	Analisi di efficacia ITT in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare		
Dose durante il trattamento	Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno (15 mg una volta al giorno in pazienti con moderata compromissione renale)	Warfarin titolato per un INR target di 2,5 (intervallo terapeutico da 2,0 a 3,0)	HR (IC 95%) p-value, test per superiorità
	Eventi per 100 pz/anno	Eventi per 100 pz/anno	
Ictus ed embolia sistemica non a carico del SNC	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
Ictus, embolia sistemica non a carico del SNC e morte vascolare	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
Ictus, embolia sistemica non a carico del SNC, morte vascolare e infarto del miocardio	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 – 1,03) 0,158

Ictus	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 – 1,07) 0,221
Embolia sistemica non a carico del SNC	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 – 1,32) 0,308
Infarto del miocardio	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 – 1,16) 0,464

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

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

Tutte le cause di mortalità	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 – 1,02) 0,073
-----------------------------	---------------	------------	--------------------------------

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

\* Nominalmente significativo

Oltre allo studio di fase III ROCKET AF, è stato condotto uno studio (XANTUS) di coorte prospettico, a singolo braccio, post-autorizzativo, non interventistico ed in aperto, con obiettivo principale la valutazione comprendente gli eventi tromboembolici e i sanguinamenti maggiori. Sono stati arruolati 6.704 pazienti con fibrillazione atriale non valvolare per la prevenzione dell'ictus e dell'embolismo sistemico non riferito al sistema nervoso centrale (SNC) nella pratica clinica. Il valore medio per il CHADS2 era 1,9 ed era 2,0 per l'HAS-BLED nello studio XANTUS era 2, -mentre nello studio ROCKET AF i valori medi per CHADS2 e HAS-BLED erano rispettivamente 3,5 e 2,8. Sanguinamenti maggiori si sono verificati in 2,1 su 100 paziente/anni. Emorragie fatali sono state riportate in 0,2 su 100 paziente/anni ed emorragie intracraniche in 0,4 su 100 paziente/anni. Ictus o embolismo sistemico non-SNC sono stati rilevati in 0,8 su 100 paziente/anni. Le osservazioni effettuate nella pratica clinica sono coerenti con il profilo di sicurezza definito in questa indicazione.

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

#### Pazienti sottoposti a cardioversione

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

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

Uno studio clinico randomizzato, in aperto, multicentrico (PIONEER AF-PCI) è stato condotto con lo scopo di confrontare due regimi di trattamento con rivaroxaban ed uno con AVK in 2.124 pazienti con fibrillazione atriale non valvolare che erano stati sottoposti a PCI con posizionamento di stent per malattia aterosclerotica primaria. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 per una terapia complessiva di 12 mesi. Pazienti con pregresso ictus/TIA erano esclusi.

Il Gruppo 1 ha ricevuto rivaroxaban 15 mg una volta al giorno (10 mg una volta al giorno per pazienti con clearance della creatinina 30 - 49 mL/min) più un inibitore del P2Y12. Il Gruppo 2 ha ricevuto rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno più DAPT (doppia terapia anti-aggregante, ad

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

L'endpoint primario di sicurezza, eventi di sanguinamento clinicamente rilevanti, si sono verificati rispettivamente in 109 (15,7%), 117 (16,6%) e 167 (24,0%) soggetti nei gruppi 1, 2 e 3 (HR 0,59; IC 95% 0,47-0,76;  $p < 0,001$ , and HR 0,63; IC 95% 0,50-0,80;  $p < 0,001$ , rispettivamente).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

a) Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno

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

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

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

Popolazione in studio	3.396 pazienti hanno proseguito la prevenzione del tromboembolismo venoso recidivante		
Dose del trattamento	Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno N=1.107	Rivaroxaban 10 mg una volta al giorno N=1.127	ASA 100 mg una volta al giorno N=1.131
Durata 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 (0,0%)	2 (0,2%)
TEV recidivante sintomatico, IM, ictus o embolia sistemica non SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Eventi emorragici maggiori	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Emorragia non maggiore ma clinicamente rilevante	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
TEV recidivante sintomatico o emorragia maggiore (beneficio clinico netto)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

\*  $p < 0,001$  (superiorità) Rivaroxaban 20 mg od vs ASA 100 mg od; HR: 0,34 (0,20–0,59)

\*\*  $p \leq 0,001$  (superiorità) Rivaroxaban 10 mg od vs ASA 100 mg od; HR: 0,26 (0,14–0,47)

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

++ Rivaroxaban 10 mg od vs. ASA 100 mg od; HR: 0,32 (0,18–0,55),  $p < 0,0001$  (nominale)

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

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

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

### Pazienti con sindrome antifosfolipidica triplo-positivi ad alto rischio

In uno studio multicentrico randomizzato e in aperto, promosso da uno sperimentatore indipendente, con aggiudicazione in cieco degli endpoint, rivaroxaban è stato confrontato con warfarin in pazienti con storia pregressa di trombosi, ai quali era stata diagnosticata la sindrome antifosfolipidica e ad alto rischio di eventi tromboembolici (positività a tutti e tre i test degli anticorpi antifosfolipidi: anticoagulante lupico, anticorpi anticardiolipina e anticorpi anti-beta 2-glicoproteina I). Lo studio è stato interrotto prematuramente, dopo l'arruolamento di 120 pazienti, a causa di un eccesso di eventi tromboembolici tra i pazienti in trattamento con rivaroxaban. La durata media di follow-up è stata di 569 giorni. 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 dei 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 capsula.

L'assorbimento orale di rivaroxaban è pressoché completo e la biodisponibilità orale per rivaroxaban da 2,5 mg e 10 mg è elevata (80 - 100%), indipendentemente dal digiuno o dall'assunzione di cibo.

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

A causa di un assorbimento ridotto, per rivaroxaban da 20 mg è stata determinata una biodisponibilità orale del 66% in condizioni di digiuno. In caso di assunzione delle compresse di rivaroxaban da 20 mg con il cibo sono stati osservati aumenti del 39% dell'AUC media in confronto all'assunzione della compressa a digiuno; ciò indica un assorbimento pressoché completo e una biodisponibilità orale elevata. Le capsule di rivaroxaban da 15 mg e 20 mg devono essere assunte con il cibo (vedere paragrafo 4.2).

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

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

L'assorbimento di rivaroxaban dipende dalla sede di rilascio nel tratto gastrointestinale. È stata segnalata una riduzione del 29% e 56% di AUC e  $C_{max}$  in confronto alla compressa quando rivaroxaban granulato viene rilasciato nell'intestino tenue prossimale. L'esposizione si riduce ulteriormente quando rivaroxaban viene rilasciato nell'intestino tenue distale o nel colon ascendente. Pertanto, la somministrazione di rivaroxaban distalmente allo stomaco deve essere evitata, perché in tal caso l'assorbimento di rivaroxaban e quindi l'esposizione possono essere ridotti.

La biodisponibilità (AUC e  $C_{max}$ ) era comparabile tra il contenuto di Rivaroxaban Zentiva capsule da 20 mg disperso e somministrato con purea di mele e compresse di prodotto di riferimento (Xarelto) da 20 mg, frantumate e somministrate con purea di mele.

In considerazione del profilo farmacocinetico di rivaroxaban, prevedibile e proporzionale alla dose, i risultati di biodisponibilità ottenuti in questo studio sono verosimilmente applicabili anche a dosi minori di rivaroxaban.

#### Distribuzione

Nell'uomo, il legame con le proteine plasmatiche è alto e raggiunge circa il 92 %-95 %, la componente principale del legame è l'albumina sierica. Il volume di distribuzione è moderato, con un  $V_{ss}$  di circa 50 litri.

#### Biotrasformazione ed eliminazione

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

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

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

#### Popolazioni particolari

##### *Sesso*

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

##### *Popolazione anziana*

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

##### *Categorie di peso*

I valori estremi di peso corporeo (< 50 kg o > 120 kg) hanno avuto solo un'influenza ridotta sulle concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban (meno del 25%). Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

##### *Differenze interetniche*

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

##### *Compromissione epatica*

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

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

#### *Compromissione renale*

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

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

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

#### Dati farmacocinetici nei pazienti

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

#### Rapporto farmacocinetica/farmacodinamica

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

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Rivaroxaban Zentiva nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state verificate.

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

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

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

Nel ratto non sono stati riscontrati effetti sulla fertilità maschile o femminile. Gli studi su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva correlata alla modalità d'azione farmacologica di rivaroxaban (ad es. complicanze emorragiche). A concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti, sono state osservate tossicità embrio-fetale (perdita post-impianto, ossificazione ritardata/progredita, macchie epatiche multiple lievemente colorate), aumentata incidenza di malformazioni comuni e alterazioni placentari. Nello studio pre- e post-natale nel ratto, una riduzione della vitalità della prole è stata osservata a dosi tossiche per la madre.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula:

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Croscarmellosa sodica  
Ipromellosa  
Sodio laurilsolfato  
Magnesio stearato

#### Involucro della capsula:

Gelatina  
Titanio diossido (E 171)  
Giallo chinolina (E 104)  
Carmoisina (E 122)  
Blu patentato V (E 131)

#### Inchiostro bianco:

Gommalacca esterificata  
Glicole propilenico (E 1520)  
Titanio diossido (E 171)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

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

PVC/PVdC/Alu blister: Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Alu/Alu blister: Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Le capsule rigide sono confezionate in PVC/PVdC/Alu o Alu/Alu blister.

Confezioni:

14, 28, 30, 98 e 100 capsule rigide

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

##### Dispersione del contenuto delle capsule

Il contenuto delle capsule di rivaroxaban può essere sospeso in 50 mL d'acqua e somministrato attraverso una sonda nasogastrica o gastrica dopo averne confermato il posizionamento nello stomaco. In seguito, la sonda deve essere risciacquata con acqua. Poiché l'assorbimento di rivaroxaban dipende dal sito di rilascio del principio attivo, la somministrazione distale di rivaroxaban dallo stomaco deve essere evitata, altrimenti potrebbe derivarne una riduzione dell'assorbimento e, quindi, una riduzione dell'esposizione al principio attivo. Dopo la somministrazione del contenuto disperso delle capsule rigide di rivaroxaban da 20 mg, la dose deve essere seguita immediatamente da nutrizione enterale.

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

Zentiva Italia S.r.l. Via P. Paleocapa 7, 20121 Milano

**8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**  
047059148 - "20 MG CAPSULE RIGIDE" 14 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
047059151 - "20 MG CAPSULE RIGIDE" 28 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
047059163 - "20 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
047059175 - "20 MG CAPSULE RIGIDE" 98 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
047059187 - "20 MG CAPSULE RIGIDE" 100 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

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

Data della prima autorizzazione: 8 Febbraio 2022

**10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco