



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RIVAROXABAN DOC 2,5 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

#### Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 29,00 mg di lattosio, vedere paragrafo 4.4.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Comprese rotonde, biconvesse, di colore giallo chiaro con "2.5" impresso su un lato e lisce sull'altro lato.

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

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

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

##### - SCA

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

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

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

##### - CAD/PAD

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

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

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

##### - SCA, CAD/PAD

##### *Somministrazione concomitante di terapia antiplastrinica*

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

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

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

#### *Dimenticanza di una dose*

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

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

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

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

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

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

#### *Passaggio dagli anticoagulanti parenterali a RIVAROXABAN DOC*

Nei pazienti in trattamento con un anticoagulante parenterale, interrompere il trattamento con l'anticoagulante parenterale e iniziare la terapia con RIVAROXABAN DOC da 0 a 2 ore prima del momento in cui sarebbe dovuta avvenire la successiva somministrazione del medicinale parenterale (ad es. 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 DOC agli anticoagulanti parenterali*

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

#### Popolazioni particolari

##### *Compromissione renale*

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

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

##### *Compromissione epatica*

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

##### *Popolazione anziana*

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

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

##### *Peso corporeo*

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

##### *Sesso*

Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di rivaroxaban 2.5 mg compresse nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state studiate. Non ci sono dati disponibili. Pertanto, l'uso di RIVAROXABAN DOC 2.5 mg compresse non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni.

#### Modo di somministrazione

RIVAROXABAN DOC è per uso orale.

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

##### *Frantumazione delle compresse*

Per i pazienti incapaci di deglutire le compresse intere, la compressa di RIVAROXABAN DOC può essere frantumata e mescolata con un po' d'acqua o purea di mele immediatamente prima dell'uso e somministrata per via orale.

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

Emorragie clinicamente significative in atto.

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

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

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

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

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

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

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

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

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

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

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

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

#### Rischio emorragico

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

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

Diverse sottopopolazioni di pazienti, descritte di seguito in dettaglio, hanno un rischio emorragico aumentato. Pertanto, l'uso di RIVAROXABAN DOC in associazione a una doppia terapia antiplastrinica in pazienti notoriamente a maggior rischio di sanguinamento deve essere valutato in considerazione del beneficio in termini di prevenzione di eventi aterotrombotici. Inoltre, tali pazienti devono essere sottoposti ad attento monitoraggio per la comparsa di segni e sintomi di complicanze emorragiche e anemia dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Una riduzione dell'emoglobina o della pressione arteriosa di origine sconosciuta deve indurre a ricercare un focolaio emorragico.

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

#### Compromissione renale

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

RIVAROXABAN DOC deve essere usato con cautela nei pazienti con clearance della creatinina compresa fra 15 e 29 mL/min. Non è raccomandato l'uso nei pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

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

#### Interazioni con altri medicinali

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

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

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

#### Altri fattori di rischio emorragico

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

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

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

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

#### Pazienti con cancro

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

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

#### Pazienti con protesi valvolari

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

#### Pazienti con sindrome antifosfolipidica

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

#### Pazienti con pregresso ictus e/o TIA

##### *Pazienti con SCA*

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

##### *Pazienti con CAD/PAD*

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

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

#### Anestesia o puntura spinale/epidurale

In caso di anestesia neurassiale (anestesia spinale/epidurale) o puntura spinale/epidurale, i pazienti trattati con agenti antitrombotici per la prevenzione delle complicanze tromboemboliche sono esposti al rischio di ematoma epidurale o spinale, che può causare una paralisi prolungata o permanente. Questo rischio può aumentare in caso di uso post-operatorio di cateteri epidurali a permanenza o di uso congiunto di medicinali che alterano l'emostasi. Il rischio può aumentare anche in caso di puntura epidurale o spinale traumatica o ripetuta. I pazienti devono essere controllati frequentemente riguardo a segni e sintomi di alterazioni neurologiche (ad es. intorpidimento o debolezza degli arti inferiori, disfunzione intestinale o vescicale). In presenza di compromissione neurologica sono necessari una diagnosi e un trattamento immediati. Prima dell'intervento neurassiale, il medico deve valutare il rapporto tra il beneficio atteso e il rischio presente nei pazienti in terapia anticoagulante o nei pazienti per i quali è in programma una terapia anticoagulante per la profilassi antitrombotica. Non vi è esperienza clinica riguardo l'utilizzo di rivaroxaban 2,5 mg e agenti antiplastrinici in queste situazioni. Gli antiaggreganti piastrinici vanno sospesi come indicato nelle informazioni prescritte dal fabbricante.

Al fine di ridurre il potenziale rischio di sanguinamento associato all'uso concomitante di rivaroxaban ed anestesia neurassiale (epidurale/spinale) o puntura spinale, si prenda in considerazione il profilo farmacocinetico di rivaroxaban. E' preferibile posizionare o rimuovere un catetere epidurale o eseguire una puntura lombare quando si stima che l'effetto anticoagulante di rivaroxaban sia basso (vedere paragrafo 5.2).

Tuttavia non è noto il tempo esatto per raggiungere, in ciascun paziente, un effetto anticoagulante sufficientemente basso.

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

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

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

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

#### Popolazione anziana

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

#### Reazioni dermatologiche

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

#### Informazioni sugli eccipienti

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

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

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

#### Inibitori del CYP3A4 e della P-gp

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

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

L'eritromicina (500 mg tre volte al giorno), che inibisce il CYP3A4 e la P-gp in misura moderata, ha indotto un aumento di 1,3 volte dell'AUC media e della Cmax media di rivaroxaban. L'interazione con l'eritromicina non è clinicamente rilevante nella maggior parte dei pazienti, ma può essere potenzialmente significativa nei pazienti ad alto rischio. Nei soggetti con compromissione renale lieve, l'eritromicina (500 mg tre volte al giorno) ha indotto un aumento di 1,8 volte dell'AUC media di rivaroxaban e un aumento di 1,6 volte della Cmax in confronto ai soggetti con funzione renale normale. Nei soggetti con compromissione renale moderata, l'eritromicina ha indotto un aumento di 2,0 volte dell'AUC media di rivaroxaban e un

aumento di 1,6 volte della C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> media. L'interazione con il fluconazolo non è clinicamente rilevante nella maggior parte dei pazienti, ma può essere potenzialmente significativa nei pazienti ad alto rischio. (Per i pazienti con insufficienza renale: vedere paragrafo 4.4).

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

#### Anticoagulanti

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

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

#### FANS / antiaggreganti piastrinici

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

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

Il clopidogrel (dose di carico di 300 mg, seguita da una dose di mantenimento di 75 mg) non ha mostrato alcuna interazione farmacocinetica con rivaroxaban (15 mg), ma in una sottopopolazione di pazienti è stato osservato un aumento rilevante del tempo di emorragia, non correlato al grado di aggregazione piastrinica o ai livelli di P-selectina o del recettore GPIIb/IIIa. Usare cautela se i pazienti sono in trattamento concomitante con FANS (compreso l'acido acetilsalicilico) e antiaggreganti piastrinici, perché questi medicinali aumentano tipicamente il rischio emorragico (vedere paragrafo 4.4).

#### SSRI/SNRI

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

#### Warfarin

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

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

Se si desidera verificare gli effetti farmacodinamici di warfarin durante il periodo di transizione, si può usare l'INR in corrispondenza della concentrazione minima (C<sub>valle</sub>) di rivaroxaban (24 ore dopo l'assunzione precedente di rivaroxaban) perché, in quel momento, tale test è influenzato in misura minima da rivaroxaban.

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra warfarin e rivaroxaban.

#### Induttori del CYP3A4

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

#### Altre terapie concomitanti

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

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

#### Parametri di laboratorio

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

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

### Gravidanza

La sicurezza e l'efficacia di rivaroxaban nelle donne in gravidanza non sono state stabilite. Gli studi sugli animali hanno mostrato 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 DOC è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Le donne in età fertile devono evitare di iniziare una gravidanza durante il trattamento con rivaroxaban.

#### Allattamento

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

#### Fertilità

Non sono stati condotti studi specifici con rivaroxaban per determinarne gli effetti sulla fertilità in uomini e donne. In uno studio di fertilità maschile e femminile condotto nel ratto non sono stati osservati effetti (vedere paragrafo 5.3).

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

Rivaroxaban ha una lieve influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Reazioni avverse come sincope (frequenza: non comune) e capogiri (frequenza: comune) sono state riportate (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti in cui compaiono queste reazioni avverse non devono guidare veicoli e usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Sintesi del profilo di sicurezza

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

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

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

Indicazione	Numero di pazienti*	Dose giornaliera totale	Durata massima del trattamento
Prevenzione della tromboembolia venosa (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi elettivi di sostituzione dell'anca o del ginocchio	6.097	10 mg	39 giorni
Prevenzione della TEV in pazienti allettati	3.997	10 mg	39 giorni
Trattamento di trombosi venosa profonda (TVP), embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive	6.790	Giorno 1 - 21: 30 mg Giorno 22 e successivi: 20 mg Dopo almeno 6 mesi: 10 mg o 20 mg	21 mesi
Trattamento della TEV e prevenzione delle recidive della TEV in neonati a termine e bambini di età inferiore a 18 anni a seguito dell'inizio di un trattamento anticoagulante standard	329	Dose aggiustata in base al peso corporeo per ottenere un'esposizione simile a quella osservata negli adulti trattati per la TVP con 20 mg di rivaroxaban una volta al giorno	12 mesi
Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare	7.750	20 mg	41 mesi
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti dopo SCA	10.225	Rispettivamente 5 mg o 10 mg, congiuntamente ad ASA o ASA più clopidogrel o ticlopidina	31 mesi
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti con CAD/PAD	18.244	5 mg congiuntamente ad ASA o 10 mg da solo	47 mesi
	3.256**	5 mg congiuntamente ad ASA	42 mesi

\* Pazienti esposti ad almeno una dose di rivaroxaban

\*\* Dallo studio VOYAGER PAD

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

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

Indicazione	Sanguinamenti qualsiasi tipo	Anemia
Prevenzione della TEV nei pazienti adulti sottoposti a interventi elettivi di sostituzione dell'anca o del ginocchio	6,8% dei pazienti	5,9% dei pazienti
Prevenzione della TEV in pazienti allettati	12,6% dei pazienti	2,1% dei pazienti

Trattamento della TVP, dell'EP e prevenzione delle recidive	23% dei pazienti	1,6% dei pazienti
Trattamento della TEV e prevenzione delle recidive della TEV in neonati a termine e bambini di età inferiore a 18 anni a seguito dell'inizio di un trattamento anticoagulante standard	39,5% dei pazienti	4,6% dei pazienti
Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non-valvolare	28 per 100 anni paziente	2,5 per 100 anni paziente
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti dopo SCA	22 per 100 anni paziente	1,4 per 100 anni paziente
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti con CAD/PAD	6,7 per 100 anni paziente	0,15 per 100 anni paziente**
	8,38 per 100 anni paziente#	0,74 per 100 anni paziente*** #

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

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

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

# Dallo studio VOYAGER PAD

#### Tabella delle reazioni avverse

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

Le frequenze sono definite come segue:

molto comune ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

molto raro ( $< 1/10.000$ )

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

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

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



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

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

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

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

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

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

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

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

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

### **4.9 Sovradosaggio**

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

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

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

### Gestione dell'emorragia

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

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

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

### Meccanismo d'azione

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

### Effetti farmacodinamici

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

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

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

### Efficacia e sicurezza clinica

SCA

Il programma clinico di rivaroxaban è stato creato per dimostrare l'efficacia di rivaroxaban nella prevenzione della morte cardiovascolare (CV), dell'infarto del miocardio (IM) o dell'ictus nei soggetti con SCA recente (IM con soprasslivellamento ST [ST-elevation myocardial infarction, STEMI], IM senza soprasslivellamento ST [non-ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI] o angina instabile [unstable angina, UA]). Nello studio cardine in doppio cieco ATLAS SCA 2 TIMI 51, 15.526 pazienti sono stati randomizzati in un rapporto di 1:1:1 a uno dei tre gruppi di trattamento: rivaroxaban 2,5 mg per via orale due volte al giorno, 5 mg per via orale due volte al giorno o placebo due volte al giorno, co-somministrato con ASA da sola o con ASA più una tienopiridina (clopidogrel o ticlopidina). Pazienti con SCA e con meno di 55 anni di età dovevano avere o diabete mellito o un precedente IM. Il tempo mediano di trattamento è stato di 13 mesi e la durata complessiva massima del trattamento è stata di circa 3 anni. Il 93,2 % dei pazienti ha ricevuto congiuntamente ASA più tienopiridina e il 6,8 % solo ASA. Dei pazienti trattati con doppia terapia antiplastrinica, il 98,8% ha ricevuto clopidogrel, lo 0,9 % ha ricevuto ticlopidina e lo 0,3 % ha ricevuto prasugrel. I pazienti hanno ricevuto la prima dose di rivaroxaban non prima di 24 ore e fino a 7 giorni (media 4,7 giorni) dopo il ricovero in ospedale, ma il più presto possibile dopo la stabilizzazione dell'evento di SCA, procedure di rivascularizzazione incluse, e nel momento in cui la terapia anticoagulante parenterale sarebbe stata sospesa.

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

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

Nella Tabella 5 sono riportati i risultati di efficacia in pazienti sottoposti ad un intervento coronarico percutaneo (PCI). I risultati di sicurezza in questo sottogruppo di pazienti era paragonabile con i risultati di sicurezza complessivi. Pazienti con biomarker elevati (troponina o CK-MB) e senza un pregresso ictus/TIA costituivano l'80 % della popolazione dello studio. Anche i risultati di questa popolazione di pazienti erano in linea con i risultati complessivi di efficacia e sicurezza.

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

Popolazione in studio	Pazienti con recente sindrome coronarica acuta <sup>a)</sup>	
	Rivaroxaban 2,5 mg, due volte al giorno, N=5.114 n (%) rapporto di rischio ( <i>Hazard Ratio</i> , HR) (IC 95 %) p- value <sup>b)</sup>	Placebo N=5,113 n (%)
Morte cardiovascolare, IM o ictus	313 (6.1 %) 0.84 (0.72, 0.97) p = 0.020*	376 (7.4 %)
Morte per qualsiasi causa, IM o ictus	320 (6.3 %) 0.83 (0.72, 0.97) p = 0.016*	386 (7.5 %)
Morte cardiovascolare	94 (1.8 %) 0.66 (0.51, 0.86) p = 0.002**	143 (2.8 %)
Morte per qualsiasi causa	103 (2.0 %) 0.68 (0.53, 0.87) p = 0.002**	153 (3.0 %)
IM	205 (4.0 %) 0.90 (0.75, 1.09) p = 0.270	229 (4.5 %)
Ictus	46 (0.9 %) 1.13 (0.74, 1.73) p = 0.562	41 (0.8 %)
Trombosi dello stent	61 (1.2 %) 0.70 (0.51, 0.97) p = 0.033**	87 (1.7 %)

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

b) vs placebo; Log-Rank p-value

\* statisticamente superiore

\*\* nominalmente significativo

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

Popolazione in studio	Pazienti con recente sindrome coronarica acuta sottoposti a PCI <sup>a)</sup>	
	Rivaroxaban 2.5 mg, due volte al giorno, N=3114 n (%) HR (95% CI) p-value <sup>b)</sup>	Placebo N=3096 n (%)
Morte cardiovascolare, IM o ictus	153 (4.9 %) 0.94 (0.75, 1.17) p = 0.572	165 (5.3 %)
Morte cardiovascolare	24 (0.8 %)	45 (1.5 %)

	0.54 (0.33, 0.89) p = 0.013**	
Tutte le cause di morte	31 (1.0 %) 0.64 (0.41, 1.01) p = 0.053	49 (1.6 %)
IM	115 (3.7 %) 1.03 (0.79, 1.33) p = 0.829	113 (3.6 %)
Ictus	27 (0.9 %) 1.30 (0.74, 2.31) p = 0.360	21 (0.7 %)
Trombosi dello stent	47 (1.5 %) 0.66 (0.46, 0.95) p = 0.026**	71 (2.3 %)

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

b) vs placebo; Log-Rank p-value

\* nominalmente significativo

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

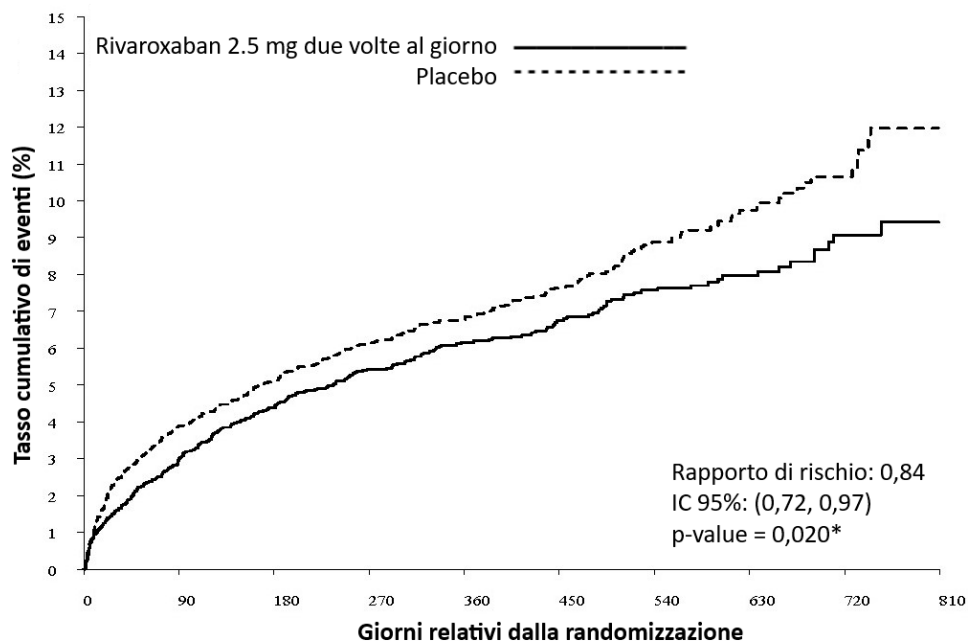
Popolazione in studio	Pazienti con recente sindrome coronarica acuta <sup>a)</sup>	
	Rivaroxaban 2.5 mg, due volte al giorno, N=5,115 n (%) HR (95% CI) p-value <sup>b)</sup>	Placebo N=5125 n (%)
Evento emorragico maggiore non CABG TIMI	65 (1.3%) 3.46 (2.08, 5.77) p = < 0.001*	19 (0.4%)
Evento emorragico fatale	6 (0.1%) 0.67 (0.24, 1.89) p = 0.450	9 (0.2%)
Emorragia intracranica sintomatica	14 (0.3%) 2.83 (1.02, 7.86) p = 0.037	5 (0.1%)
Ipotensione necessitante di un trattamento con agenti inotropi endovenosi	3 (0.1%)	3 (0.1%)
Intervento chirurgico per emorragia persistente	7 (0.1%)	9 (0.2%)
Trasfusione di 4 o più unità di sangue in 48 ore	19 (0.4%)	6 (0.1%)

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

b) vs placebo; Log-Rank p-value

\* statisticamente significativo

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



No. di pazienti a rischio

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

#### CAD/PAD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Popolazione in studio	Pazienti con CAD/PAD <sup>a)</sup>					
	Rivaroxaban 2,5 mg bid in combinazione con ASA 100 mg od N=9152		ASA 100 mg od N=9126		HR (95% CI)	p-value <sup>b)</sup>
Dose durante il trattamento	Pazienti con eventi	KM %	Pazienti con eventi	KM %		
Ictus, IM o morte CV	379 (4.1%)	5.20%	496 (5.4%)	7.17%	0.76 (0.66;0.86)	p = 0.00004*
- Ictus	83 (0.9%)	1.17%	142 (1.6%)	2.23%	0.58 (0.44;0.76)	p = 0.00006
- IM	178 (1.9%)	2.46%	205 (2.2%)	2.94%	0.86 (0.70;1.05)	p = 0.14458
- morte CV	160 (1.7%)	2.19%	203 (2.2%)	2.88%	0.78 (0.64;0.96)	p = 0.02053
Mortalità per qualsiasi causa	313 (3.4%)	4.50%	378 (4.1%)	5.57%	0.82 (0.71;0.96)	
Ischemia acuta dell'arto	22 (0.2%)	0.27%	40 (0.4%)	0.60%	0.55 (0.32;0.92)	

a) analisi della popolazione intention to treat, analisi primarie

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

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

bid: due volte al giorno;

IC: intervallo di confidenza;

KM %: stime di Kaplan-Meier del rischio di incidenza cumulativa calcolato a 900 giorni;

CV: cardiovascolare;

IM: infarto miocardico;

od: una volta al giorno

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

Popolazione in studio	Pazienti con CAD/PAD <sup>a)</sup>		
	Rivaroxaban 2.5 mg bid in combinazione con ASA 100 mg od,	ASA 100 mg od N=9126	Rapporto di rischio (95 % CI)
Dose durante il trattamento			

	<b>N=9152</b> <b>n (rischio cum. %)</b>	<b>n (rischio cum. %)</b>	<b>p-value <sup>b)</sup></b>
Emorragie maggiori secondo i criteri ISTH modificati	288 (3.9%)	170 (2.5%)	1.70 (1.40;2.05) p < 0.00001
- Evento emorragico fatale	15 (0.2%)	10 (0.2%)	1.49 (0.67;3.33) p = 0.32164
- Emorragia sintomatica in organi critici (non fatale)	63 (0.9%)	49 (0.7%)	1.28 (0.88;1.86) p = 0.19679
- Emorragia nel sito chirurgico che richiede un nuovo intervento (non fatale, non in organi critici)	10 (0.1%)	8 (0.1%)	1.24 (0.49;3.14) p = 0.65119
- Emorragia che richiede il ricovero (non fatale, non in organi critici, che non richiede un nuovo intervento)	208 (2.9%)	109 (1.6%)	1.91 (1.51;2.41) p < 0.00001
- Con ricovero fino al giorno successivo	172 (2.3%)	90 (1.3%)	1.91 (1.48;2.46) p < 0.00001
- Senza ricovero fino al giorno successivo	36 (0.5%)	21 (0.3%)	1.70 (0.99;2.92) p = 0.04983
Emorragia gastrointestinale maggiore	140 (2.0%)	65 (1.1%)	2.15 (1.60;2.89) p < 0.00001
Emorragia intracranica maggiore	28 (0.4%)	24 (0.3%)	1.16 (0.67;2.00) p = 0.59858

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

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

bid: due volte al giorno;

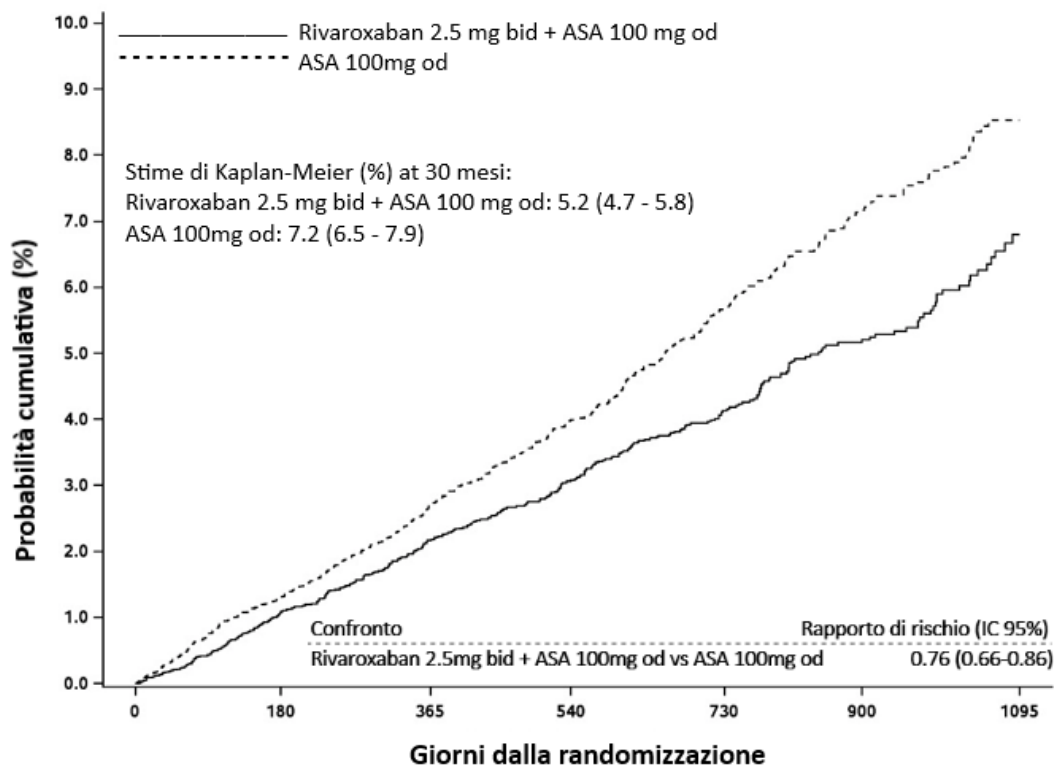
IC: intervallo di confidenza;

rischio cum: rischio di incidenza cumulativa (stime di Kaplan-Meier) a 30 mesi;

ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis;

od: una volta al giorno

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



No. di soggetti a rischio

Rivaroxaban 2.5mg bid + ASA 100mg od	9152	9026	7898	6352	3911	2302	658
ASA 100 mg od	9126	8982	7798	6233	3860	2253	668

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

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

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

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

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

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

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

Popolazione in studio	Pazienti recentemente sottoposti a procedure di rivascularizzazione dell'arto inferiore per PAD sintomatica <sup>a)</sup>		
Posologia durante il trattamento	Rivaroxaban 2,5 mg bid in associazione con ASA 100 mg od N = 3.286 n (rischio cum. %) <sup>c)</sup>	ASA 100 mg od N=3.278 n (rischio cum. %) <sup>c)</sup>	Rapporto di rischio (HR) (IC 95%) <sup>d)</sup>
<b>Endpoint primario di efficacia<sup>b)</sup></b>	<b>508 (15.5%)</b>	<b>584 (17.8%)</b>	<b>0.85 (0.76;0.96) p = 0.0043<sup>e)*</sup></b>
- IM	131 (4.0%)	148 (4.5%)	0.88 (0.70;1.12)
- Ictus ischemico	71 (2.2%)	82 (2.5%)	0.87 (0.63;1.19)
- Morte CV	199 (6.1%)	174 (5.3%)	1.14 (0.93;1.40)
- Ischemia acuta dell'arto <sup>f)</sup>	155 (4.7%)	227 (6.9%)	0.67 (0.55;0.82)
- Amputazione maggiore a eziologia vascolare	103 (3.1%)	115 (3.5%)	0.89 (0.68;1.16)
<b>Endpoint secondario di efficacia</b>			
Rivascularizzazione dell'arto indice non pianificata per ischemia ricorrente dell'arto	584 (17.8%)	655 (20.0%)	0.88 (0.79;0.99) p = 0.0140 <sup>e)*</sup>
Ricovero in ospedale per causa coronarica o periferica (interessante un arto inferiore) di natura trombotica	262 (8.0%)	356 (10.9%)	0.72 (0.62;0.85) p < 0.0001 <sup>e)*</sup>
Mortalità per qualsiasi causa	321 (9.8%)	297 (9.1%)	1.08 (0.92;1.27)
Eventi di TEV	25 (0.8%)	41 (1.3%)	0.61 (0.37;1.00)

a) set di analisi intention to treat, analisi primarie; attestazione ICAC

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

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

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

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

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

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

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

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

Popolazione in studio	Pazienti recentemente sottoposti a procedure di rivascularizzazione dell'arto inferiore per PAD sintomatica <sup>a)</sup>		
Posologia durante il trattamento	Rivaroxaban 2,5 mg bid in associazione con ASA 100 mg od N = 3.256 n (rischio cum. %) <sup>b)</sup>	ASA 100 mg od N=3.248 n (rischio cum. %) <sup>b)</sup>	Rapporto di rischio (HR) (IC 95%) <sup>c)</sup>  p-value <sup>d)</sup>
Emorragia maggiore secondo i criteri TIMI (correlata a CABG / non-CABG)	62 (1.9%)	44 (1.4%)	1.43 (0.97;2.10) p = 0.0695
- Emorragia fatale	6 (0.2%)	6 (0.2%)	1.02 (0.33;3.15)
- Emorragia intracranica	13 (0.4%)	17 (0.5%)	0.78 (0.38;1.61)
- Sanguinamenti evidenti associati a calo Hb $\geq 5$ g/dL / Hct $\geq 15\%$	46 (1.4%)	24 (0.7%)	1.94 (1.18;3.17)
Emorragia maggiore secondo i criteri ISTH	140 (4.3%)	100 (3.1%)	1.42 (1.10;1.84) p = 0.0068
- Emorragia fatale	6 (0.2%)	8 (0.2%)	0.76 (0.26;2.19)
- Emorragia in organi critici non fatale	29 (0.9%)	26 (0.8%)	1.14 (0.67;1.93)
Emorragia non maggiore ma clinicamente rilevante secondo i criteri ISTH	246 (7.6%)	139 (4.3%)	1.81 (1.47;2.23)

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

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

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

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

#### Scopimento cardiaco e CAD

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

L'analisi primaria per l'efficacia (composito di mortalità per qualsiasi causa, IM, o ictus) non ha dimostrato alcuna differenza, statisticamente significativa, tra il gruppo rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno e il gruppo placebo con HR=0,94 (IC 95% 0,84 - 1,05), p=0,270. Relativamente all'incidenza di mortalità per tutte le cause non vi è stata alcuna differenza tra rivaroxaban e placebo nel numero di eventi (tasso di eventi per 100 anni-pazienti; 11,41 vs 11,63, HR: 0,98%; IC 95% 0,87 - 1,10; p=0,743). Il tasso di eventi per IM per 100 anni-pazienti (rivaroxaban vs placebo) è stato 2,08 vs 2,52 (HR 0,83; IC 95% 0,63 - 1,08; p=0,165) e per l'ictus il tasso degli eventi per 100 pazienti-anni è stato di 1,08 vs 1,62 (HR: 0,66; IC 95% 0,47 - 0,95; p=0,023). Il risultato principale in termini di sicurezza (composito di emorragia fatale o di sanguinamento in un'area critica con un potenziale di invalidità permanente), si è verificato in 18 (0,7%) pazienti del gruppo trattato con rivaroxaban 2,5mg due volte al giorno e in 23 (0,9%) pazienti del gruppo placebo, rispettivamente (HR=0,80; IC 95% 0,43 - 1,49; p=0,484). Si è verificato un aumento, statisticamente significativo, di sanguinamento maggiore secondo i criteri ISTH nel gruppo rivaroxaban rispetto al placebo (tasso dell'evento per 100 anni-paziente: 2,04 vs 1,21, HR 1,68; IC 95% 1,18 - 2,39; p=0,003).

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



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

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

### Popolazione pediatrica

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Rivaroxaban è assorbito rapidamente e le concentrazioni massime (C<sub>max</sub>) si riscontrano 2 - 4 ore dopo l'assunzione della compressa.

L'assorbimento orale di rivaroxaban è pressoché completo e la biodisponibilità orale per la compressa da 2,5 mg e 10 mg è elevata (80 - 100%), indipendentemente dal digiuno o dall'assunzione di cibo. L'assunzione con il cibo non influisce sulla AUC o sulla C<sub>max</sub> di rivaroxaban alla dose di 2,5 mg e 10 mg. Le compresse di rivaroxaban da 2,5 mg e 10 mg possono essere assunte con o senza cibo.

La farmacocinetica di rivaroxaban è grosso modo lineare fino a circa 15 mg una volta al giorno. A dosi più elevate, l'assorbimento è limitato dalla dissoluzione, con riduzione della biodisponibilità e del tasso di assorbimento all'aumentare della dose. Questo aspetto è più marcato in condizioni di digiuno che dopo i pasti. La variabilità della farmacocinetica di rivaroxaban è moderata, con una variabilità inter-individuale (CV %) compresa tra il 30 % e il 40 %.

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

La biodisponibilità (AUC and C<sub>max</sub>) è stata paragonabile per 20 mg di rivaroxaban somministrato per via orale come compressa frantumata mescolata con purea di mele o risospesa in acqua e somministrata tramite sonda gastrica seguita da un pasto liquido, in confronto alla compressa intera. In considerazione del profilo farmacocinetico di rivaroxaban, prevedibile e proporzionale alla dose, i risultati di biodisponibilità ottenuti in questo studio sono verosimilmente applicabili anche a dosi minori di rivaroxaban.

### Distribuzione

Nell'uomo, il legame con le proteine plasmatiche è elevato e raggiunge circa il 92 %-95 %. La componente principale del legame è l'albumina sierica. Il volume di distribuzione è moderato, con un V<sub>ss</sub> di circa 50 litri.

### Biotrasformazione ed eliminazione

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

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

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

### Popolazioni particolari

#### Sesso

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

#### Popolazione anziana

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

#### Categorie di peso

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

#### *Differenze interetniche*

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

#### *Compromissione epatica*

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

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

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

#### *Compromissione renale*

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

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

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

#### Dati farmacocinetici nei pazienti

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

#### Rapporto farmacocinetica/farmacodinamica

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

#### Popolazione pediatrica

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

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

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi singole, fototossicità, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità nel giovane.

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Sodio laurilsolfato

Lattosio

Poloxamer 188

Cellulosa microcristallina (E460)  
Croscarmellosa sodica  
Magnesio stearato (E470b)  
Silice colloidale anidra (E551)

Film di rivestimento

Ipromellosa (E464)  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 400 (E1521)  
Ferro ossido giallo (E172)

**6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

**6.3 Validità**

3 anni

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in alluminio-PVC/PE/PVdC in scatola da 56 compresse rivestite con film.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

Frantumazione delle compresse

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

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

DOC Generici Srl  
Via Turati 40  
20121 Milano  
Italia

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

049651019 2,5 mg compresse rivestite con film – 56 compresse in blister AL/PVC/PE/PVDC

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

Data della prima autorizzazione: febbraio 2023

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Novembre 2023