ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 2,5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti
Ogni compressa rivestita con film contiene 33,92 mg di lattosio (sotto forma di monoidrato), vedere paragrafo 4.4.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Compresse rotonde, biconvesse, di colore giallo chiaro (diametro 6 mm, raggio di curvatura 9 mm), con la croce BAYER impressa su di un lato e "2.5" e un triangolo impressi sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

- *CAD/PAD*

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

La sicurezza e l'efficacia di Xarelto 2,5 mg due volte al giorno in associazione con una doppia terapia antipiastrinica 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 Xarelto
Nei pazienti che passano dagli AVK a Xarelto, dopo l'assunzione di Xarelto i valori dell'International Normalised Ratio (INR) possono essere falsamente elevati. L'INR non è indicato per misurare l'attività anticoagulante di Xarelto e quindi non deve essere utilizzato (vedere paragrafo 4.5).

Passaggio da Xarelto agli antagonisti della vitamina K (AVK)
Durante la transizione da Xarelto agli AVK esiste la possibilità di un effetto anticoagulante inadeguato. Ogni qualvolta si passi ad un altro anticoagulante deve essere assicurato un livello di anticoagulazione adeguato e continuo. Si noti che Xarelto può contribuire a innalzare l'INR.
Nei pazienti che passano da Xarelto agli AVK, gli AVK devono essere somministrati in associazione fino a che l'INR sia ≥ 2,0. Nei primi due giorni della fase di transizione, la posologia degli AVK deve essere quella iniziale standard mentre, successivamente, sarà basata sull'INR. Nella fase di trattamento concomitante con Xarelto e AVK, l'INR deve essere determinato non prima che siano trascorse 24 ore dalla dose precedente di Xarelto, ma prima della dose successiva. Dopo l'interruzione di Xarelto, l'INR può essere determinato in modo affidabile dopo che siano trascorse almeno 24 ore dall'ultima dose (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Passaggio dagli anticoagulanti parenterali a Xarelto
Nei pazienti in trattamento con un anticoagulante parenterale, interrompere il trattamento con l'anticoagulante parenterale e iniziare la terapia con Xarelto da 0 a 2 ore prima del momento in cui sarebbe dovuta avvenire la successiva somministrazione del medicinale parenterale (ad es. 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 Xarelto agli anticoagulanti parenterali
Somministrare la prima dose dell'anticoagulante parenterale quando la dose successiva di Xarelto avrebbe dovuto essere somministrata.

Popolazioni particolari
Compromissione renale
I limitati dati clinici relativi ai pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina 15 - 29 mL/min) indicano che le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban aumentano in misura significativa. Pertanto Xarelto deve essere usato con cautela in questi pazienti. Non è raccomandato l'uso in pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).
Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con lieve compromissione renale (clearance della creatinina 50 - 80 mL/min) o moderata compromissione renale (clearance della creatinina 30 - 49 mL/min) (vedere paragrafo 5.2).

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

Popolazione anziana
Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)
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 Xarelto 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 Xarelto 2,5 mg compresse non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni.

Modo di somministrazione
Xarelto 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 Xarelto può essere frantumata e mescolata con un po' d'acqua o purea di mele immediatamente prima dell'uso e somministrata per via orale. Una volta frantumata, la compressa 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 antipiastrinica 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 Xarelto 2,5 mg due volte al giorno sono state studiate in associazione con gli agenti antipiastrinici 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 Xarelto 2,5 mg due volte al giorno sono state studiate in associazione con ASA.
Nei pazienti recentemente sottoposti a procedura di rivascolarizzazione dell'arto inferiore per PAD sintomatica, l'efficacia e la sicurezza di Xarelto 2,5 mg due volte al giorno sono state studiate in associazione con gli agenti antipiastrinici ASA da solo o ASA più clopidogrel a breve termine. Laddove necessaria, la doppia terapia antipiastrinica con clopidogrel deve essere a breve termine; la doppia terapia antipiastrinica a lungo termine deve essere evitata (vedere paragrafo 5.1).

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

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

<u>Rischio emorragico</u>
Come con gli altri anticoagulanti, i pazienti che assumono Xarelto devono essere attentamente monitorati in relazione ai segni di sanguinamento. Si raccomanda di usarlo con cautela in condizioni di aumentato rischio di emorragia. La somministrazione di Xarelto dev'essere sospesa in caso di grave emorragia (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 antipiastrinica 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 Xarelto in associazione a una doppia terapia antipiastrinica in pazienti notoriamente a maggior rischio di sanguinamento deve essere valutato in considerazione del beneficio in termini di prevenzione di eventi aterotrombotici. Inoltre, tali pazienti devono essere sottoposti ad attento monitoraggio per la comparsa di segni e sintomi di complicanze emorragiche e anemia dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.8).
Una riduzione dell'emoglobina o della pressione arteriosa di origine sconosciuta deve indurre a ricercare un focolaio emorragico.

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

Compromissione renale
Nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 mL/min), i livelli plasmatici di rivaroxaban possono aumentare in misura significativa (in media 1,6 volte), e questo può aumentare il rischio emorragico. Xarelto deve essere usato con cautela nei pazienti con clearance della creatinina compresa fra 15 e 29 mL/min. Non è raccomandato l'uso nei pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).
Nei pazienti con moderata compromissione renale (clearance della creatinina 30 - 49 mL/min) che stanno assumendo altri medicinali che aumentano la concentrazione plasmatica di rivaroxaban, Xarelto deve essere usato con cautela (vedere paragrafo 4.5).

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

Usare cautela se i pazienti sono 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 Xarelto e agenti antipiastrinici 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:
- ≥ 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 in pazienti recentemente sottoposti alla sostituzione della valvola aortica transcatetere (TAVR). La sicurezza e l'efficacia di Xarelto 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 Xarelto in questa popolazione di pazienti. Il trattamento con Xarelto 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 pregresso ictus e/o TIA

Pazienti con SCA
Xarelto 2,5 mg è controindicato per il trattamento della SCA nei pazienti con pregresso ictus o TIA (vedere paragrafo 4.3). Sono stati studiati alcuni pazienti 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 rivascolarizzazione dell'arto inferiore per PAD sintomatica con pregresso ictus o TIA. Il trattamento con Xarelto 2,5 mg deve essere evitato in questi pazienti sottoposti a doppia terapia antipiastrinica.

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 Xarelto 2,5 mg e agenti antipiastrinici in queste situazioni. Gli antiaggreganti piastrinici vanno sospesi secondo le istruzioni del produttore.
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 Xarelto 2,5 mg deve essere interrotto, se possibile e sulla base del giudizio clinico del medico, almeno 12 ore prima dell'intervento. Se un paziente deve sottoporsi a un intervento di chirurgia elettiva e non si desidera un effetto antipiastrinico, la somministrazione degli antiaggreganti piastrinici deve essere interrotta secondo le istruzioni del produttore.

Se la procedura non può essere rimandata, l'aumentato rischio emorragico deve essere valutato in rapporto all'urgenza dell'intervento.
Il trattamento con Xarelto deve essere ripreso al più presto dopo la procedura invasiva o l'intervento chirurgico, non appena la situazione clinica lo consenta e sia stata raggiunta un'emostasi adeguata, in base alla valutazione del medico (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione anziana
L'età avanzata può causare un aumento del rischio emorragico (vedere 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
Xarelto 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 C_{max}media di rivaroxaban, con aumento significativo degli effetti farmacodinamici: ciò può essere causa di un aumento del rischio emorragico. Pertanto, l'uso di Xarelto non è raccomandato nei pazienti in trattamento concomitante per via sistemica con antimicotici azolici, quali ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo, o inibitori delle proteasi del HIV. Questi principi attivi sono inibitori potenti del CYP3A4 e della P-gp (vedere paragrafo 4.4).

Si ritiene che i principi attivi che inibiscono in misura significativa solo una delle vie metaboliche di rivaroxaban, il CYP3A4 oppure la P-gp, aumentino le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban in misura minore. La claritromicina (500 mg due volte al giorno), ad esempio, considerata un inibitore potente del CYP3A4 e un inibitore moderato della P-gp, ha indotto un aumento di 1,5 volte dell'AUC media di rivaroxaban e un aumento di 1,4 volte della C_{max}. 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 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 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 co-somministrazione di rivaroxaban e 500 mg di acido acetilsalicilico.
Il clopidogrel (dose di carico di 300 mg, seguita da una dose di mantenimento di 75 mg) non ha mostrato alcuna interazione farmacocinetica con rivaroxaban (15 mg), ma in una sottopopolazione di pazienti è stato osservato un aumento rilevante del tempo di emorragia, non correlato al grado di aggregazione piastrinica o ai livelli di P-selectina o del recettore GPIIb/IIIa.
Usare cautela se i pazienti sono in trattamento concomitante con FANS (compreso l'acido acetilsalicilico) e antiaggreganti piastrinici, perché questi medicinali aumentano tipicamente il rischio emorragico (vedere paragrafo 4.4).

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

Warfarin
La transizione dall'antagonista della vitamina K warfarin (INR compreso tra 2,0 e 3,0) a rivaroxaban (20 mg) o da rivaroxaban (20 mg) a warfarin (INR compreso tra 2,0 e 3,0) ha indotto un aumento del tempo di protrombina/INR (Neoplastin) più che additivo (possono essere osservati valori singoli di INR fino a 12), mentre gli effetti su aPTT, inibizione dell'attività del fattore Xa e potenziale endogeno di trombina (ETP) sono risultati additivi.
Se si desidera verificare gli effetti farmacodinamici di rivaroxaban durante il periodo di transizione, possono essere utilizzati i test per l'attività anti-fattore Xa, PiCT e HepTest, perché non sono influenzati da warfarin.
Il quarto giorno dopo l'ultima dose di warfarin, tutti i test (compresi PT, aPTT, inibizione dell'attività del fattore Xa ed ETP) rispecchiano esclusivamente l'effetto di rivaroxaban.
Se si desidera verificare gli effetti farmacodinamici di warfarin durante il periodo di transizione, si può usare l'INR in corrispondenza della concentrazione minima (C_{valle}) di rivaroxaban (24 ore dopo l'assunzione precedente di rivaroxaban) perché, in quel momento, tale test è influenzato in misura minima da rivaroxaban.
Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra warfarin e rivaroxaban.

Induttori del CYP3A4
La somministrazione concomitante di rivaroxaban e del potente induttore del CYP3A4 rifampicina ha determinato una riduzione di circa il 50 % dell'AUC media di rivaroxaban, con parallela riduzione dei suoi effetti farmacodinamici. Anche l'uso concomitante di rivaroxaban e altri induttori potenti del CYP3A4 (ad es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbital o Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*)) può ridurre le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban. Pertanto, la somministrazione concomitante di induttori potenti del CYP3A4 deve essere evitata, a meno che il paziente non venga controllato con attenzione in merito ai segni e sintomi di 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 Xarelto nelle donne in gravidanza non sono state stabilite. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Per la potenziale tossicità riproduttiva, il rischio emorragico intrinseco e l'evidenza che rivaroxaban attraversa la placenta, Xarelto è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).
Le donne in età fertile devono evitare di iniziare una gravidanza durante il trattamento con rivaroxaban.

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza
La sicurezza di rivaroxaban è stata determinata in 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 chirurgica 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 di qualsiasi tipo**	**Anemia**
Prevenzione della TEV nei pazienti adulti sottoposti a interventi elettivi di sostituzione chirurgica 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 Xarelto 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 (≥ 1/10)
comune (≥ 1/100, < 1/10)
non comune (≥ 1/1 000, < 1/100)
raro (≥ 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
Patologie del sistema emolinfopoietico				
Anemia (incl. i rispettivi parametri di laboratorio)	Piastrinosi (conta delle piastrine aumentata)[A], trombocitopenia			
Disturbi del sistema immunitario				
	Reazione allergica, dermatite allergica, angioedema ed edema allergico		Reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico	
Patologie del sistema nervoso				
Capogiro, cefalea	Emorragia cerebrale e intracranica, sincope			
Patologie dell'occhio				
Emorragia dell'occhio (incl. emorragia della congiuntiva)				
Patologie cardiache				
	Tachicardia			
Patologie vascolari				
Ipotensione, ematoma				
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
Epistassi, emottisi			Polmonite eosinofila	
Patologie gastrointestinali				
Sanguinamento gengivale, emorragia del tratto gastrointestinale (incl. emorragia rettale), dolori gastrointestinali e addominali, dispepsia, nausea, stipsi[A], diarrea, vomito[A]	Bocca secca			
Patologie epatobiliari				

Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Transaminasi aumentate	Compromissione epatica, bilirubina aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata [A], GGT aumentata[A]	Itterizia, bilirubina coniugata aumentata (con o senza contemporaneo aumento della ALT), colestasi, epatite (incluso traumatismo epatocellulare)		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				
Prurito (incl. casi non comuni di prurito generalizzato), eruzione cutanea, ecchimosi, emorragia cutanea e sottocutanea	Orticaria		Sindrome di Stevens-Johnson/Necrolisi Epidermica Tossica, Sindrome DRESS	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				
Dolore a un arto[A]	Emartrosi	Emorragia muscolare		Sindrome compartimentale secondaria a sanguinamento
Patologie renali e urinarie				
Emorragia del tratto urogenitale (incl. ematuria e menorragia[B]), compromissione renale (incl. creatinina ematica aumentata, urea ematica aumentata)				Insufficienza renale/insufficienza renale acuta secondaria a sanguinamento tale da causare ipoperfusione, Nefropatia da anticoagulanti
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione				
Febbre[A], edema periferico, riduzione delle forze e dell'energia (incl. stanchezza e astenia)	Sensazione di star poco bene (incl. malessere)	Edema localizzato[A]		
Esami diagnostici				
	LDH aumentata[A], lipasi aumentata[A], amilasi aumentata[A]			

Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura				
Emorragia post-procedurale (incl. anemia postoperatoria ed emorragia della ferita), contusione, secrezione della ferita[A]		Pseudoaneurisma vascolare[C]		

A: osservato nella prevenzione della 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 Xarelto 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 tumefazione di origine sconosciuta, dispnea e shock di origine non nota. In alcuni casi, come conseguenza dell'anemia, sono stati osservati sintomi di ischemia cardiaca come dolore toracico o angina pectoris.
Con Xarelto sono state segnalate le note complicanze del sanguinamento grave, come la sindrome compartimentale e l'insufficienza 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 riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati rari casi di sovradosaggio fino a 1.960 mg. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere osservato attentamente per complicanze emorragiche o altre reazioni avverse (vedere paragrafo "Gestione delle emorragie"). A causa dell'assorbimento limitato, ci si attende un effetto tetto senza ulteriori aumenti dell'esposizione plasmatica media a dosi sovraterapeutiche di 50 mg di rivaroxaban o superiori. Uno specifico agente antagonista (andexanet alfa) che contrasta l'effetto farmacodinamico di rivaroxaban è disponibile (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di andexanet alfa).
In caso di sovradosaggio di rivaroxaban può essere preso in considerazione l'uso di carbone vegetale attivo

per ridurre l'assorbimento.

Gestione dell'emorragia
Qualora si verificasse una complicanza emorragica in un paziente trattato con rivaroxaban, la successiva somministrazione di rivaroxaban deve essere posticipata oppure il trattamento deve essere interrotto, a seconda dei casi. Rivaroxaban ha un'emivita compresa tra circa 5 e 13 ore (vedere paragrafo 5.2). La gestione del paziente deve essere personalizzata in base alla gravità e alla sede dell'emorragia. Secondo necessità può essere effettuato un trattamento sintomatico idoneo come la compressione meccanica (ad esempio in caso di epistassi grave), l'emostasi chirurgica con procedure di controllo dell'emorragia, il ripristino dei liquidi e il supporto emodinamico, la somministrazione di emoderivati (concentrati eritrocitari o plasma fresco congelato, a seconda dell'anemia o della coagulopatia associate) o di piastrine.
Se l'emorragia non può essere controllata con le misure descritte, si deve considerare o la somministrazione di uno specifico agente antagonista inibitore del fattore Xa (andexanet alfa), che contrasta l'effetto farmacodinamico di rivaroxaban, oppure la somministrazione di un agente procoagulante specifico , come il concentrato di complesso protrombinico (PCC), il concentrato di complesso protrombinico attivato (APCC) o il fattore VIIa ricombinante (r-FVIIa). Tuttavia ad oggi esiste un'esperienza clinica molto limitata con l'uso di questi medicinali nei soggetti trattati con rivaroxaban. La raccomandazione si basa anche su dati pre-clinici limitati. Si deve considerare l'eventualità di ripetere la somministrazione di fattore VIIa ricombinante, aggiustando la dose in base al miglioramento del sanguinamento. In base alla disponibilità locale, in caso di sanguinamenti maggiori si deve consultare un esperto di problemi della coagulazione (vedere paragrafo 5.1).

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Effetti farmacodinamici
Nell'uomo è stata osservata un'inibizione dose-dipendente dell'attività del fattore Xa. Se il test viene effettuato con Neoplastin, il tempo di protrombina (PT) è influenzato da rivaroxaban in misura dose-dipendente, con una stretta correlazione con le concentrazioni plasmatiche (valore r uguale a 0,98). Con altri reagenti si ottengono risultati diversi. Il PT deve essere espresso in secondi, perché l'INR è calibrato e validato solo per le cumarine e non può essere usato per altri anticoagulanti.
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 sopraslivellamento ST [ST-elevation myocardial infarction, STEMI], IM senza sopraslivellamento ST [non-ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI] o angina instabile [unstable angina, UA]). Nello studio 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 antipiastrinica, 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 rivascolarizzazione incluse, e nel momento in cui la terapia anticoagulante parenterale sarebbe stata sospesa.

Entrambi i regimi di rivaroxaban, 2,5 mg due volte al giorno e 5 mg due volte al giorno, sono stati efficaci in termini di ulteriore riduzione dell'incidenza di eventi CV in aggiunta a un trattamento antipiastrinico 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 composito 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** [a)]	
Dose durante il trattamento	**Rivaroxaban 2,5 mg, due volte al giorno, N=5.114 n (%) rapporto di rischio (*Hazard Ratio*, HR) (IC 95 %) p-value** [b)]	**Placebo N=5.113 n (%)**
Morte cardiovascolare, IM o ictus	313 (6,1 %) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)
Morte per qualsiasi causa, IM o ictus	320 (6,3 %) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	386 (7,5 %)
Morte cardiovascolare	94 (1,8 %) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**	143 (2,8 %)
Morte per qualsiasi causa	103 (2,0 %) 0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002**	153 (3,0 %)
IM	205 (4,0 %) 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270	229 (4,5 %)
Ictus	46 (0,9 %) 1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562	41 (0,8 %)
Trombosi dello stent	61 (1,2 %) 0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033**	87 (1,7 %)

a) analisi 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** [a)]	
Dose durante il trattamento	**Rivaroxaban 2,5 mg, due volte al giorno, N=3114 N (%) HR (IC 95 %) p-value** [b)]	**Placebo N=3096 N (%)**
Morte cardiovascolare, IM o ictus	153 (4,9 %) 0,94 (0,75; 1,17) p = 0,572	165 (5,3 %)
Morte cardiovascolare	24 (0,8 %) 0,54 (0,33; 0,89) p = 0,013**	45 (1,5 %)
Tutte le cause di morte	31 (1,0 %) 0,64 (0,41; 1,01) p = 0,053	49 (1,6 %)
IM	115 (3,7 %) 1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829	113 (3,6 %)
Ictus	27 (0,9 %) 1,30 (0,74; 2,31) p = 0,360	21 (0,7 %)
Trombosi dello stent	47 (1,5 %) 0,66 (0,46; 0,95) p = 0,026**	71 (2,3 %)

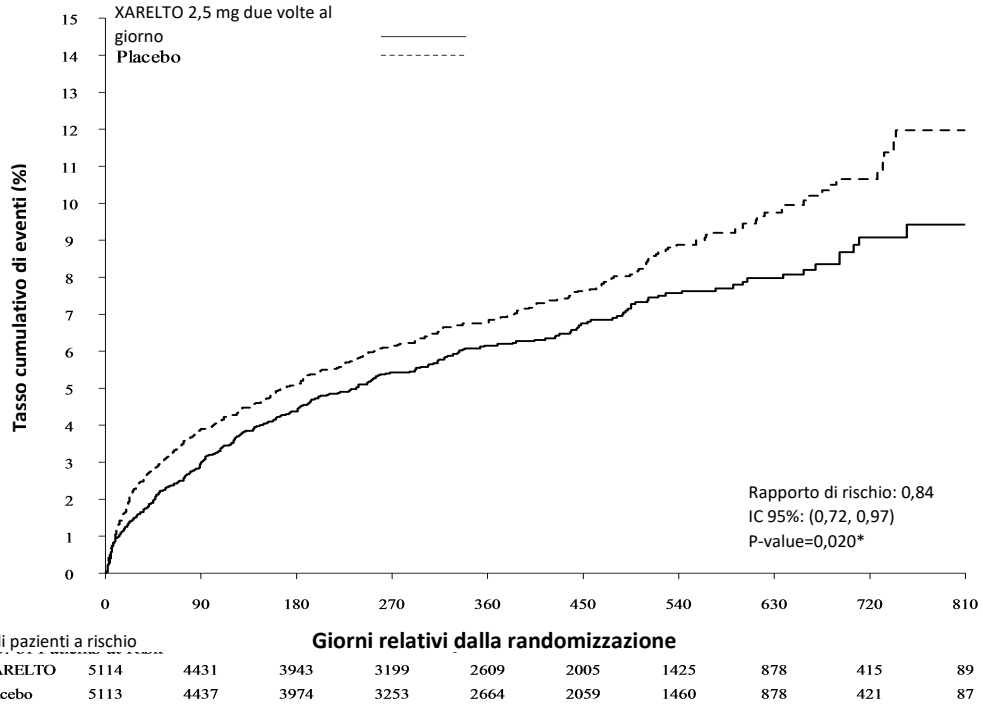
a) analisi della popolazione intent to treat modificata (analisi della popolazione intent to treat totale, per trombosi dello stent)
b) vs placebo; Log-Rank p-value
** nominalmente significativo

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

Popolazione in studio	**Pazienti con recente sindrome coronarica acuta** [a)]	
Dose durante il trattamento	**Rivaroxaban 2,5 mg, due volte al giorno, N=5.115 n (%) HR (IC 95 %) p-value** [b)]	**Placebo N=5.125 n (%)**
Evento 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)



CAD/PAD

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

I soggetti che non avevano 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 ≥ 50%.

I criteri di esclusione includevano la necessità di una doppia terapia antipiastrinica o altra terapia antipiastrinica 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 ≥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 ≥75 anni (5,2% vs 2,5%) e HR=1,53 (IC 95% 1,2-1,9) nei pazienti < 75 anni (2,6% vs 1,7%).

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

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

Popolazione in studio	**Pazienti con CAD/PAD** [a)]					
Dose durante il trattamento	**Rivaroxaban 2,5 mg bid in combinazione con ASA 100 mg od N=9152**		**ASA 100 mg od N=9126**			
	Pazienti con eventi	**KM %**	**Pazienti con eventi**	**KM %**	**HR (IC 95%)**	**p-value** [b)]
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

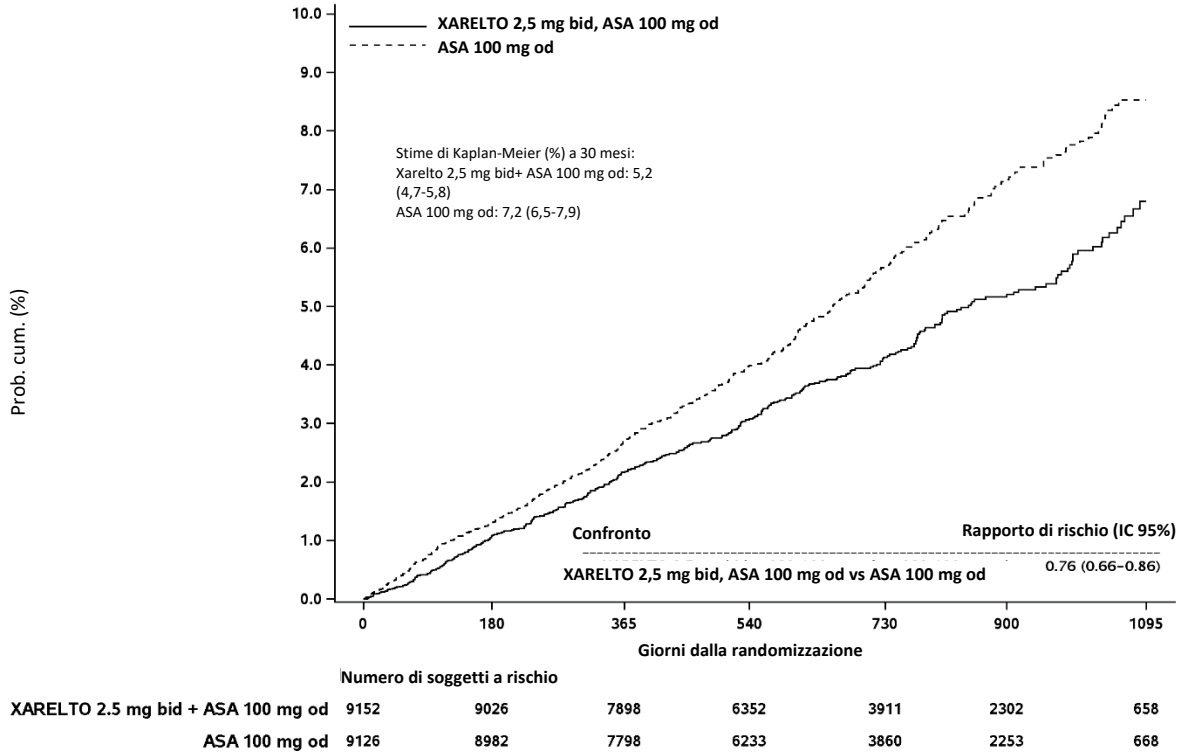
CAD/PAD

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

Popolazione in studio	**Pazienti con CAD/PAD [a)]**		
Dose durante il trattamento	**Rivaroxaban 2,5 mg bid in combinazione con ASA 100 mg od, N=9152 n (rischio cum. %)**	**ASA 100 mg od N=9126 n (rischio cum. %)**	**Rapporto di rischio (IC 95%) p-value [b)]**
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



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

Pazienti recentemente sottoposti a procedura di rivascolarizzazione 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 rivascolarizzazione 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 rivascolarizzazione dell'arto inferiore per PAD sintomatica. Sono stati inclusi pazienti di età ≥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] ≤0,80 o indice pressorio alluce-braccio [*toe-brachial-index*, TBI] ≤0,60 per i pazienti senza storia pregressa di rivascolarizzazione dell'arto oppure ABI ≤0,85 o TBI ≤0,65 per i pazienti con storia pregressa di rivascolarizzazione dell'arto). Sono stati esclusi i pazienti con necessità di doppia terapia antipiastrinica di durata >6 mesi o di qualsiasi altra terapia antipiastrinica 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 rivascolarizzazione all'inizio del trattamento sperimentale è stato di 5 giorni nella popolazione totale (6 giorni dopo la rivascolarizzazione chirurgica e 4 giorni dopo la rivascolarizzazione 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 rivascolarizzazione 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 rivascolarizzazione dell'arto inferiore per PAD sintomatica** [a)]		
Posologia durante il trattamento	**Rivaroxaban 2,5 mg bid in associazione con ASA 100 mg od** **N = 3.286** **n (rischio cum. %)**[c)]	**ASA 100 mg od** **N = 3.278** **n (rischio cum. %)**[c)]	**Rapporto di rischio (HR) (IC 95%)** [d)]
Endpoint primario di efficacia[b)]	**508 (15,5%)**	**584 (17,8%)**	**0,85 (0,76; 0,96)** **p = 0,0043** [e)]*****
- 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 [f)]	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)
Endpoint secondario di efficacia			
Rivascolarizzazione 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 [e)]*
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 [e)]*
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 rivascolarizzazione 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 rivascolarizzazione dell'arto inferiore per PAD sintomatica** [a)]		
Posologia durante il trattamento	**Rivaroxaban 2,5 mg bid in associazione con ASA 100 mg od** **N = 3.256** **n (rischio cum. %)**[b)]	**ASA 100 mg od** **N = 3.248** **n (rischio cum. %)**[b)]	**Rapporto di rischio (HR) (IC 95%)** [c)] **valore p** [d)]
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 ≥5 g/dL / Hct ≥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.

Scompenso 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) ≤40% entro un anno dal reclutamento. Al basale, la frazione di eiezione mediana era del 34% (IQR: 28%-38%) e il 53% dei soggetti presentava una classe NYHA III o IV. L'analisi primaria 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 (IC95% 0,84 - 1,05), p=0,270. Relativamente all'incidenza di mortalità per

tutte le cause non vi è stata alcuna differenza tra rivaroxaban e placebo nel numero di eventi(tasso di eventi per 100 pazienti-anni; 11,41 vs 11,63, HR: 0,98%; IC95% 0,87 - 1,10; p=0,743).Il tasso di eventi per IM per 100 pazienti-anni (rivaroxaban vs placebo) è stato 2,08 vs 2,52 (HR 0,83; IC 95% 0,63 - 1,08; p=0,165) e per l'ictus il tasso degli eventi per 100 pazienti-anni è stato di 1,08 vs 1,62 (HR: 0,66; IC95% 0,47 - 0,95; p=0,023). Il risultato principale in termini di sicurezza (composito di sanguinamento fatale o di sanguinamento in un'area critica con un potenziale di invalidità permanente), si è verificato in 18 (0,7%) pazienti del gruppo trattato con rivaroxaban 2,5mg due volte al giorno e in 23 (0,9%) pazienti del gruppo placebo, rispettivamente (HR=0,80; IC95%0,43 - 1,49; p=0,484). Si è verificato un aumento, statisticamente significativo, di sanguinamenti maggiori secondo i criteri ISTH nel gruppo rivaroxaban rispetto al placebo (tasso dell'evento per 100 pazienti-anni: 2,04 vs 1,21, HR 1,68; IC95% 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 Xarelto in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella prevenzione di eventi tromboembolici (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Rivaroxaban è assorbito rapidamente e le concentrazioni massime (C_{max}) si riscontrano 2 - 4 ore dopo l'assunzione della compressa.
L'assorbimento orale di rivaroxaban è pressoché completo e la biodisponibilità orale per la compressa da 2,5 mg e 10 mg è elevata (80 - 100%), indipendentemente dal digiuno o dall'assunzione di cibo.
L'assunzione con il cibo non influisce sulla AUC o sulla C_{max} di rivaroxaban alla dose di 2,5 mg e 10 mg. Le compresse di rivaroxaban da 2,5 mg e 10 mg possono essere assunte con o senza cibo.
La farmacocinetica di rivaroxaban è grosso modo lineare fino a circa 15 mg una volta al giorno. A dosi più elevate, l'assorbimento è limitato dalla dissoluzione, con riduzione della biodisponibilità e del tasso di assorbimento all'aumentare della dose. Questo aspetto è più marcato in condizioni di digiuno che dopo i pasti. La variabilità della farmacocinetica di rivaroxaban è moderata, con una variabilità inter-individuale (CV %) compresa tra il 30 % e il 40 %.
L'assorbimento di rivaroxaban dipende dalla sede di rilascio nel tratto gastrointestinale. È stata segnalata una riduzione del 29% e 56% di AUC e C_{max} in confronto alla compressa quando rivaroxaban granulato viene rilasciato nell'intestino tenue prossimale. L'esposizione si riduce ulteriormente quando rivaroxaban viene rilasciato nell'intestino tenue distale o nel colon ascendente. Pertanto, la somministrazione di rivaroxaban distalmente allo stomaco deve essere evitata, perché in tal caso l'assorbimento di rivaroxaban e quindi l'esposizione possono essere ridotti.
La biodisponibilità (AUC and C_{max}) è stata paragonabile per 20 mg di rivaroxaban somministrato per via orale come compressa frantumata mescolata con purea di mele o risospesa in acqua e somministrata tramite sonda gastrica seguita da un pasto liquido, in confronto alla compressa intera. In considerazione del profilo farmacocinetico di rivaroxaban, prevedibile e proporzionale alla dose, i risultati di biodisponibilità ottenuti in questo studio sono verosimilmente applicabili anche a dosi minori di rivaroxaban.

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

Biotrasformazione ed eliminazione
Approssimativamente i 2/3 della dose somministrata di rivaroxaban subiscono una degradazione metabolica; una metà viene poi eliminata per via renale e l'altra metà per via fecale. Il rimanente 1/3 della dose somministrata viene escreto direttamente per via renale, come principio attivo immodificato nelle urine, principalmente per secrezione renale attiva.
Rivaroxaban viene metabolizzato tramite il CYP3A4, il CYP2J2 e con meccanismi indipendenti dal CYP. La degradazione ossidativa del gruppo morfolinone e l'idrolisi dei legami ammidici sono i siti principali di biotrasformazione. In base ai dati ottenuti *in vitro*, rivaroxaban è un substrato delle proteine di trasporto P-gp (glicoproteina-P) e Bcrp (breast cancer resistance protein).
Rivaroxaban immodificato è il composto principale presente nel plasma umano, nel quale non si rilevano metaboliti importanti o attivi circolanti. Con una clearance sistemica di circa 10 l/h, rivaroxaban può essere definito una sostanza a bassa clearance. Dopo somministrazione endovenosa di una dose di 1 mg, l'emivita di eliminazione è di circa 4,5 ore. Dopo somministrazione orale, l'eliminazione viene ad essere limitata dal tasso di assorbimento. L'eliminazione di rivaroxaban dal plasma avviene con un'emivita terminale di 5 - 9 ore nei soggetti giovani e di 11 - 13 ore negli anziani.

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

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

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

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

Compromissione epatica
Nei pazienti cirrotici con lieve compromissione epatica (classificati come Child Pugh A) sono state osservate solo lievi variazioni della farmacocinetica di rivaroxaban (aumento medio di 1,2 volte dell'AUC di rivaroxaban), pressoché paragonabili a quelle del gruppo sano di controllo. Nei pazienti cirrotici con moderata compromissione epatica (classificati come Child Pugh B), l'AUC media di rivaroxaban è risultata significativamente aumentata di 2,3 volte rispetto ai volontari sani. L'AUC del farmaco non legato è risultata aumentata di 2,6 volte. Questi pazienti presentavano anche ridotta eliminazione renale di rivaroxaban, similmente ai pazienti con moderata compromissione renale. Non sono disponibili dati relativi ai pazienti con grave compromissione epatica.
L'inibizione dell'attività del fattore Xa è risultata aumentata di 2,6 volte nei pazienti con moderata compromissione epatica rispetto ai volontari sani; anche il prolungamento del PT è risultato aumentato di 2,1 volte. I pazienti con moderata compromissione epatica sono risultati più sensibili a rivaroxaban, con conseguente aumento dell'inclinazione della retta di correlazione PK/PD tra concentrazione e PT.
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 E_{max}. Per il PT, il modello di regressione lineare generalmente descrive meglio i dati. A seconda dei differenti reagenti usati, lo slope differisce considerevolmente. Quando è stato usato Neoplastin per il PT, il PT basale era di circa 13 s e lo slope di circa 3-4 s/(100 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
Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Lattosio monoidrato
Ipromellosa (2910)
Sodio laurilsolfato
Magnesio stearato

Pellicola di rivestimento
Macrogol (3350)
Ipromellosa (2910)
Titanio diossido (E 171)
Ferro ossido giallo (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Compresse frantumate
Le compresse frantumate di rivaroxaban sono stabili in acqua e purea di mele fino a 4 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Scatole da 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 o 196 compresse rivestite con film in blister in PP/alluminio.
Scatole da10 x 1 o 100 x 1 compresse rivestite con film in blister in PP/alluminio divisibile per dose unitaria.
Confezioni multiple contenenti 10 confezioni da 10 x 1(100 compresse rivestite con film) in blister in PP/alluminio divisibile per dose unitaria.
Scatole contenenti 14 compresse rivestite con film in blister in PVC/PVDC/alluminio.
Flaconi in HDPE con tappo a vite in PP contenenti 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

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

EU/1/08/472/025-035, EU/1/08/472/041, EU/1/08/472/046-047

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 settembre 2008
Data del rinnovo più recente: 22 maggio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di rivaroxaban.

Eccipiente con effetti noti
Ogni compressa rivestita con film contiene 26,51 mg di lattosio (come monoidrato), vedere paragrafo 4.4.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Compresse rotonde, biconvesse, di colore rosso chiaro (diametro 6 mm, raggio di curvatura 9 mm), con la croce BAYER impressa su di un lato e "10" e un triangolo impressi sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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 Xarelto immediatamente e proseguire il giorno seguente con l'assunzione monogiornaliera abituale.

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

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

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

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

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

Per agevolare il cambio dose da 15 mg a 20 mg dopo il giorno 21, è disponibile una confezione di Xarelto per l'inizio del trattamento nelle prime 4 settimane per il trattamento della TVP/EP.

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

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

Passaggio dagli antagonisti della vitamina K (AVK) a Xarelto
Nei pazienti sottoposti a trattamento per la TVP, l'EP e la prevenzione delle recidive, il trattamento con AVK deve essere interrotto e la terapia con Xarelto iniziata quando l'INR è ≤ 2,5.

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

Passaggio da Xarelto agli antagonisti della vitamina K (AVK)
Durante la transizione da Xarelto agli AVK esiste la possibilità di un effetto anticoagulante inadeguato. Ogni qualvolta si passi ad un altro anticoagulante deve essere assicurato un livello di anticoagulazione adeguato e continuo. Si noti che Xarelto può contribuire a innalzare l'INR.

Nei pazienti che passano da Xarelto agli AVK, gli AVK devono essere somministrati in associazione fino a che l'INR sia ≥ 2,0. Nei primi due giorni della fase di transizione, la posologia degli AVK deve essere quella iniziale standard mentre, successivamente, sarà basata sull'INR. Nella fase di trattamento concomitante con Xarelto e AVK, l'INR deve essere determinato non prima che siano trascorse 24 ore dalla dose precedente di

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

Passaggio dagli anticoagulanti parenterali a Xarelto
Nei pazienti in trattamento con un anticoagulante parenterale, interrompere il trattamento con l'anticoagulante parenterale e iniziare la terapia con Xarelto da 0 a 2 ore prima del momento in cui sarebbe dovuta avvenire la successiva somministrazione del medicinale parenterale (ad es. 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 Xarelto agli anticoagulanti parenterali
Somministrare la prima dose dell'anticoagulante parenterale quando la dose successiva di Xarelto avrebbe dovuto essere somministrata.

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

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

Popolazione anziana
Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2)

Peso corporeo
Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2)

Sesso
Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2)

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Xarelto 10 mg compresse nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state valutate. Non ci sono dati disponibili. Pertanto, l'uso di Xarelto10 mg compresse non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni.

Modo di somministrazione
Xarelto 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 Xarelto può essere frantumata e mescolata con un po' d'acqua o purea di mele immediatamente prima dell'uso e somministrata per via orale. Una volta frantumata, la compressa 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 od arterioso (vedere paragrafo 4.5).

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

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Rischio emorragico
Come con gli altri anticoagulanti, i pazienti che assumono Xarelto devono essere attentamente monitorati in relazione ai segni di sanguinamento. Si raccomanda di usarlo con cautela nelle condizioni di aumentato rischio di emorragia. La somministrazione di Xarelto 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 Xarelto per la prevenzione del TEV dopo interventi di sostituzione elettiva di anca o di

ginocchio, tale monitoraggio può essere effettuato con visite mediche regolari, attento controllo del drenaggio della ferita chirurgica e determinazioni periodiche dell'emoglobina.
Ogni riduzione dell'emoglobina o della pressione arteriosa di origine sconosciuta deve essere seguita dalla ricerca di un focolaio emorragico.

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

Compromissione renale
Nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 mL/min), i livelli plasmatici di rivaroxaban possono aumentare in misura significativa (in media di 1,6 volte); ciò può aumentare il rischio emorragico. Xarelto deve essere usato con cautela nei pazienti con clearance della creatinina 15 - 29 mL/min. 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, Xarelto deve essere usato con cautela (vedere paragrafo 4.5).

Interazioni con altri medicinali
L'uso di Xarelto è sconsigliato nei pazienti trattati congiuntamente con antimicotici azolici per via sistemica (quali ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo) o inibitori delle proteasi HIV (ad es. ritonavir). 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 (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors,* SNRI). Per i pazienti a rischio di ulcera dell'apparato gastrointestinale può essere preso in considerazione un idoneo trattamento profilattico (vedere paragrafo 4.5).

Altri fattori di rischio emorragico
Come 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 transcatetere (TAVR). La sicurezza e l'efficacia di Xarelto 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 Xarelto in questa popolazione di pazienti. Il trattamento con Xarelto 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
Xarelto non è raccomandato come alternativa all'eparina non frazionata in pazienti con embolia polmonare che sono emodinamicamente instabili o che possono essere sottoposti a trombolisi od embolectomia polmonare, in quanto la sicurezza e l'efficacia di Xarelto non sono state valutate in queste condizioni cliniche.

Anestesia o puntura spinale/epidurale
In caso di anestesia neurassiale (anestesia spinale/epidurale) o puntura spinale /epidurale, i pazienti trattati con agenti antitrombotici per la prevenzione delle complicanze tromboemboliche sono esposti al rischio di ematoma epidurale o spinale, che può causare una paralisi prolungata o permanente. Questo rischio può aumentare in caso di uso post-operatorio di cateteri epidurali a permanenza o di uso congiunto di medicinali che alterano l'emostasi. Il rischio può aumentare anche in caso di puntura epidurale o spinale traumatica o ripetuta. I pazienti devono essere controllati frequentemente riguardo a segni e sintomi di alterazioni neurologiche (ad es. intorpidimento o debolezza degli arti inferiori, disfunzione intestinale o vescicale). In presenza di compromissione neurologica sono necessari una diagnosi e un trattamento immediati. Prima dell'intervento neurassiale, il medico deve valutare il rapporto tra il beneficio atteso e il rischio presente nei pazienti in terapia anticoagulante o nei pazienti per i quali è in programma una terapia anticoagulante per la profilassi antitrombotica.
Al fine di ridurre il rischio potenziale di sanguinamento associato all'uso concomitante di rivaroxaban ed anestesia neurassiale (epidurale/spinale) o puntura spinale, si prenda in considerazione il profilo farmacocinetico di rivaroxaban. E' preferibile posizionare o rimuovere un catetere epidurale o eseguire una puntura lombare quando si stima che l'effetto anticoagulante di rivaroxaban sia basso (vedere paragrafo 5.2). Devono intercorrere almeno 18 ore tra l'ultima somministrazione di rivaroxaban e la rimozione di un catetere epidurale. In seguito a rimozione del catetere, devono trascorrere almeno 6 ore prima che venga somministrata la dose successiva di rivaroxaban.
In caso di puntura traumatica, la somministrazione di rivaroxaban deve essere rimandata di 24 ore.

Raccomandazioni posologiche prima e dopo procedure invasive ed interventi chirurgici diversi dalla sostituzione elettiva d'anca o di ginocchio.
Qualora siano necessari una procedura invasiva od un intervento chirurgico, il trattamento con Xarelto 10 mg deve essere interrotto, se possibile e sulla base del giudizio clinico del medico, almeno 24 ore prima dell'intervento.
Se la procedura non può essere rimandata, l'aumentato rischio emorragico deve essere valutato in rapporto all'urgenza dell'intervento.
Il trattamento con Xarelto deve essere ripreso al più presto dopo la procedura invasiva o l'intervento chirurgico, non appena la situazione clinica lo consenta e sia stata raggiunta un'emostasi adeguata, in base alla valutazione del medico (vedere paragrafo 5.2).

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

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

Si ritiene che i principi attivi che inibiscono in misura significativa solo una delle vie metaboliche di rivaroxaban, CYP3A4 oppure P-gp, aumentino le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban in misura minore. 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.

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
La sicurezza e l'efficacia di Xarelto nelle donne in gravidanza non sono state stabilite. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Per via della potenziale tossicità riproduttiva, del rischio emorragico intrinseco e dell'evidenza che rivaroxaban attraversa la placenta, Xarelto è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).
Le donne in età fertile devono evitare di iniziare una gravidanza durante il trattamento con rivaroxaban.

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza
La sicurezza di rivaroxaban è stata determinata in 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 chirurgica 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 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 sindrome coronarica acuta (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 delle reazioni avverse selezionate" più avanti). I sanguinamenti segnalati più comunemente sono stati epistassi (4,5%) ed emorragia del tratto gastrointestinale (3,8%).

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

Indicazione	**Sanguinamenti di qualsiasi tipo**	**Anemia**
Prevenzione della TEV nei pazienti adulti sottoposti a interventi elettivi di sostituzione chirurgica 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

Elenco tabellare delle reazioni avverse
La frequenza delle reazioni avverse osservate con Xarelto 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 (≥ 1/10)
comune (≥ 1/100, < 1/10)
non comune (≥ 1/1 000, < 1/100)
raro (≥ 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
Patologie del sistema emolinfopoietico				
Anemia (incl. i rispettivi parametri di laboratorio)	Piastrinosi (incl. conta delle piastrine aumentata)[A], trombocitopenia			
Disturbi del sistema immunitario				
	Reazione allergica, dermatite allergica, angioedema ed edema allergico		Reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico	
Patologie del sistema nervoso				
Capogiro, cefalea	Emorragia cerebrale e intracranica, sincope			
Patologie dell'occhio				
Emorragia dell'occhio (incl. emorragia della congiuntiva)				
Patologie cardiache				
	Tachicardia			
Patologie vascolari				
Ipotensione, ematoma				
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
Epistassi, emottisi			Polmonite eosinofila	
Patologie gastrointestinali				
Sanguinamento gengivale, emorragia del tratto gastrointestinale (incl. emorragia rettale), dolori gastrointestinali e addominali, dispepsia, nausea, stipsi[A], diarrea, vomito[A]	Bocca secca			
Patologie epatobiliari				
Transaminasi aumentate	Compromissione epatica, bilirubina aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata[A], GGT aumentata[A]	Itterizia, bilirubina coniugata aumentata (con o senza contemporaneo aumento della ALT), colestasi, epatite (incluso traumatismo epatocellulare)		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				

Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Prurito (incl. casi non comuni di prurito generalizzato), eruzione cutanea, ecchimosi, emorragia cutanea e sottocutanea	Orticaria		Sindrome di Stevens-Johnson/ Necrolisi Epidermica Tossica, Sindrome DRESS	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				
Dolore a un arto[A]	Emartrosi	Emorragia muscolare		Sindrome compartimentale secondaria a sanguinamento
Patologie renali e urinarie				
Emorragia del tratto urogenitale (incl. ematuria e menorragia[B]), compromissione renale (incl. creatinina ematica aumentata, urea ematica aumentata)				Insufficienza renale/insufficienza renale acuta secondaria a sanguinamento tale da causare ipoperfusione, Nefropatia da anticoagulanti
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione				
Febbre[A], edema periferico, riduzione delle forze e dell'energia (incl. stanchezza e astenia)	Sensazione di star poco bene (incl. malessere)	Edema localizzato[A]		
Esami diagnostici				
	LDH aumentata[A], lipasi aumentata[A], amilasi aumentata[A]			
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura				
Emorragia post-procedurale (incl. anemia postoperatoria ed emorragia della ferita), contusione, secrezione della ferita[A]		Pseudoaneurisma vascolare[C]		

A: osservato nella prevenzione della 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 Xarelto 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 tumefazione di origine sconosciuta, dispnea e shock di origine non nota. In alcuni casi, come conseguenza dell'anemia, sono stati osservati sintomi di ischemia cardiaca come dolore toracico o angina pectoris. Con Xarelto sono state segnalate le note complicanze del sanguinamento grave, come la sindrome compartimentale e l'insufficienza 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 riportato nell'allegato V.

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
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.

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 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 tromboprofilassi 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 (≥ 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 rivaroxaban10 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 di0,67 ((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[a)] 3,6 o 12 mesi N=1.731**	**Enoxaparina/AVK[b)] 3,6 o 12 mesi N=1.718**
TEV recidivante sintomatica*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP recidivante sintomatica	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP recidivante sintomatica	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP e TVP sintomatiche	1 (0,1%)	0
EP fatale/ morte in cui l'EP non può essere esclusa	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Eventi 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[a)] 3, 6 o 12 mesi N=2.419**	**Enoxaparina/AVK[b)] 3, 6 o 12 mesi N=2.413**
TEV recidivante sintomatica*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP recidivante sintomatica	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP recidivante sintomatica	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP e TVP sintomatiche	0	2 (<0,1%)
EP fatale /morte in cui l'EP non può essere esclusa	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Eventi 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[a)] 3, 6 o 12 mesi N=4.150**	**Enoxaparina/AVK[b)] 3, 6 o 12 mesi N=4.131**
TEV recidivante sintomatica*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP recidivante sintomatica	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP recidivante sintomatica	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP e TVP sintomatiche	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
EP fatale/ morte in cui l'EP non può essere esclusa	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Eventi 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[a)] 6 o 12 mesi N = 602**	**Placebo 6 o 12 mesi N = 594**
TEV recidivante sintomatico*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP recidivante sintomatica	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP recidivante sintomatica	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP fatale/morte in cui l'EP non può essere esclusa	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Eventi 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. 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 Xarelto in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella prevenzione di eventi tromboembolici (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Rivaroxaban è assorbito rapidamente e le concentrazioni massime (C_{max}) si riscontrano 2 -4 ore dopo l'assunzione della compressa.
L'assorbimento orale di rivaroxaban è pressoché completo e la biodisponibilità orale per la compressa da 2,5 mg e 10 mg è elevata (80 -100%), indipendentemente dal digiuno o dall'assunzione di cibo. L'assunzione con il cibo non influisce su AUC o C_{max} di rivaroxaban alla dose di 2,5 mg e 10 mg. Le compresse di rivaroxaban da 2,5 mg e 10 mg possono essere assunte indipendentemente dai pasti.
La farmacocinetica del rivaroxaban è grosso modo lineare fino a circa 15 mg una volta al giorno. A dosi più elevate, rivaroxaban presenta un assorbimento limitato dalla dissoluzione, con riduzione della biodisponibilità e riduzione del tasso di assorbimento a dosi aumentate. Ciò è più marcato a digiuno che dopo i pasti. La variabilità della farmacocinetica di rivaroxaban è moderata, con una variabilità inter-individuale (CV %) compresa tra il 30 % e il 40 %, con l'eccezione del giorno dell'intervento chirurgico e del giorno successivo, quando la variabilità di esposizione è alta (70 %).
L'assorbimento di rivaroxaban dipende dalla sede di rilascio nel tratto gastrointestinale. È stata segnalata una riduzione del 29% e 56% di AUC e C_{max} in confronto alla compressa quando rivaroxaban granulato viene rilasciato nell'intestino tenue prossimale. L'esposizione si riduce ulteriormente quando rivaroxaban viene rilasciato nell'intestino tenue distale o nel colon ascendente. Pertanto, la somministrazione di rivaroxaban distalmente allo stomaco deve essere evitata, perché in tal caso l'assorbimento di rivaroxaban e quindi l'esposizione possono essere ridotti.
La biodisponibilità (AUC and C_{max}) è stata paragonabile per 20 mg di rivaroxaban somministrato per via orale come compressa frantumata mescolata con purea di mele o risospesa in acqua e somministrata tramite sonda gastrica seguita da un pasto liquido, in confronto alla compressa intera. In considerazione del profilo farmacocinetico di rivaroxaban, prevedibile e proporzionale alla dose, i risultati di biodisponibilità ottenuti in questo studio sono verosimilmente applicabili anche a dosi minori di rivaroxaban.

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

Biotrasformazione ed eliminazione
Approssimativamente 2/3 della dose somministrata di rivaroxaban subiscono una degradazione metabolica; una metà viene quindi eliminata per via renale e l'altra metà per via fecale. 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 di Xarelto nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite nell'indicazione prevenzione primaria del TEV.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi singole, fototossicità, genotossicità, carcinogenicità potenziale e tossicità nel giovane.
Gli effetti osservati negli studi sulla tossicità a dosi ripetute erano prevalentemente dovuti all'eccessiva attività farmacodinamica di rivaroxaban. Nei ratti, sono stati osservati livelli plasmatici aumentati di IgG e IgA a livelli di esposizione clinicamente rilevanti.
Nel ratto non sono stati riscontrati effetti sulla fertilità maschile o femminile. Gli studi su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva correlata alla modalità d'azione farmacologica di rivaroxaban (ad es. complicanze emorragiche). A concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti, sono state osservate tossicità embrio-fetale (perdita post-impianto, ossificazione ritardata/progredita, macchie epatiche multiple lievemente colorate), aumentata incidenza di malformazioni comuni e alterazioni placentari. Nello studio pre- e post-natale nel ratto, una riduzione della vitalità della prole è stata osservata a dosi tossiche per la madre.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Lattosio monoidrato
Ipromellosa (2910)
Sodio laurilsolfato
Magnesio stearato

Pellicola di rivestimento
Macrogol (3350)

Ipromellosa (2910)
Titanio diossido (E 171)
Ferro ossido rosso (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Compresse frantumate
Le compresse frantumate di rivaroxaban sono stabili in acqua e purea di mele fino a 4 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Scatole da 5, 10, 14, 28, 30 o 98 compresse rivestite con film in blister PP /pellicola d'alluminio.
Scatole da 10 x 1 o 100 x 1 compresse rivestite con film in blister PP /alluminio divisibile per dose unitaria.
Confezioni multiple contenenti 10 confezioni da 10 x 1 (100 compresse rivestite con film) in blister in PP/alluminio divisibile per dose unitaria.
Scatole da 5, 10 o 30 compresse rivestite con film in blister in PVC/PVDC/pellicola d'alluminio.
Flaconi in HDPE con tappo a vite in PP contenenti 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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 immediatamente dopo la somministrazione delle compresse da 10 mg.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

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

EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022, EU/1/08/472/042-045.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 settembre 2008
Data del rinnovo più recente: 22 maggio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 15 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 15 mg di rivaroxaban.

Eccipiente con effetti noti
Ogni compressa rivestita con film contiene 24,13 mg di lattosio (come monoidrato), vedere paragrafo 4.4.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Compresse rotonde, biconvesse, di colore rosso (diametro 6 mm, raggio di curvatura 9 mm), con la croce BAYER impressa su di un lato e "15" e un triangolo impressi sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

Trattamento della TVP, trattamento dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP 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 (primitiva), o in caso di anamnesi di TVP o EP recidivante.

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

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

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

Per agevolare il cambio dose da 15 mg a 20 mg dopo il giorno 21, è disponibile una confezione di Xarelto per l'inizio del trattamento nelle prime 4 settimane per il trattamento della TVP/EP.

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

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

Trattamento del TEV e prevenzione delle recidive di TEV in bambini e adolescenti
Il trattamento con Xarelto 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.
- Peso corporeo pari o superiore a 50 kg:
  è raccomandata una dose di 20 mg di rivaroxaban una volta al giorno. Questa è la dose massima giornaliera.
- Per i pazienti con peso corporeo inferiore a 30 kg fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Xarelto 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 Xarelto
- Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica:
  il trattamento con AVK deve essere interrotto e la terapia con Xarelto iniziata quando l'International Normalised Ratio (INR) è ≤ 3,0.
- Trattamento della TVP, dell'EP e 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 Xarelto iniziata quando l'INR è ≤ 2,5.

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

Passaggio da Xarelto agli antagonisti della vitamina K (AVK)
Durante la transizione da Xarelto agli AVK esiste la possibilità di un effetto anticoagulante inadeguato. Ogni qualvolta si passi ad un altro anticoagulante deve essere assicurato un livello di anticoagulazione adeguato e continuo. Si noti che Xarelto può contribuire a innalzare l'INR.
Nei pazienti che passano da Xarelto agli AVK, gli AVK devono essere somministrati in associazione fino a che l'INR sia ≥ 2,0. Nei primi due giorni della fase di transizione, la posologia degli AVK deve essere quella iniziale standard mentre, successivamente, sarà basata sull'INR. Nella fase di trattamento concomitante con Xarelto e AVK, l'INR deve essere determinato non prima che siano trascorse 24 ore dalla dose precedente di Xarelto, ma prima della dose successiva. Dopo l'interruzione di Xarelto, l'INR può essere determinato in modo affidabile dopo che siano trascorse almeno 24 ore dall'ultima dose (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Pazienti pediatrici:
I bambini che passano da Xarelto agli AVK devono continuare il trattamento con Xarelto 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 Xarelto. Si consiglia di continuare la co-somministrazione di Xarelto e AVK finché l'INR non è ≥ 2,0. Una volta che Xarelto 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 Xarelto
Nei pazienti adulti e pediatrici in trattamento con un anticoagulante parenterale, interrompere il trattamento con l'anticoagulante parenterale e iniziare la terapia con Xarelto da 0 a 2 ore prima del momento in cui sarebbe dovuta avvenire la successiva somministrazione del medicinale parenterale (ad es. 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 Xarelto agli anticoagulanti parenterali
Interrompere Xarelto e somministrare la prima dose dell'anticoagulante parenterale quando la dose successiva di Xarelto 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 Xarelto deve essere usato con cautela in questi pazienti. Si sconsiglia l''uso in pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

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

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

- Per il trattamento della TVP, il trattamento dell'EP e la prevenzione delle recidive di TVP ed EP: i pazienti devono essere trattati con 15 mg due volte al giorno nelle prime 3 settimane. Successivamente, 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^2): 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^2): Xarelto non è raccomandato in quanto non ci sono dati clinici disponibili (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica
Xarelto è controindicato nei pazienti con patologie epatiche associate a coagulopatia e rischio emorragico clinicamente significativo, compresi i pazienti cirrotici con Child Pugh B e C (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). 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 Xarelto può essere iniziato o continuato nei pazienti che necessitino di cardioversione. Per la cardioversione guidata da Ecografia Trans-Esofagea (TEE) in pazienti non precedentemente trattati con anticoagulanti, il trattamento con Xarelto deve essere iniziato almeno 4 ore prima della cardioversione per garantire un'adeguata anticoagulazione (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Per tutti i pazienti, prima d'iniziare la cardioversione è necessario avere conferma che Xarelto sia stato assunto come prescritto. Le decisioni

relative all'inizio e alla durata del trattamento devono essere prese tenendo in considerazione le raccomandazioni delle linee guida ufficiali per il trattamento anticoagulante nei pazienti sottoposti a cardioversione.

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 Xarelto una volta al giorno (o 10 mg di Xarelto una volta al giorno per pazienti con compromissione renale moderata [clearance della creatinina 30 -49 mL/min]) in aggiunta ad un inibitore di P2Y12 per un massimo di 12 mesi (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Xarelto 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
Xarelto è per uso orale.
Le compresse devono essere assunte con del cibo (vedere paragrafo 5.2).

Frantumazione delle compresse
Per i pazienti incapaci di deglutire le compresse intere, la compressa di Xarelto può essere frantumata e mescolata con un po' d'acqua o purea di mele immediatamente prima dell'uso e somministrata per via orale. Dopo la somministrazione delle compresse rivestite con film frantumate da 15 mg o 20 mg di Xarelto, la dose deve essere seguita immediatamente dall'assunzione di cibo.
Una volta frantumata, la compressa può anche essere somministrata tramite sonda gastrica (vedere paragrafi 5.2 e 6.6).

Bambini e adolescenti di peso compreso tra 30 kg e 50 kg
Xarelto è per uso orale.
Al paziente deve essere consigliato di deglutire la compressa con dei liquidi. La compressa, inoltre, deve essere assunta con del cibo (vedere paragrafo 5.2). Le compresse 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.

La compressa non deve essere divisa nel tentativo di frazionare la dose.

Frantumazione delle compresse
Per i pazienti incapaci di deglutire le compresse intere, deve essere usato Xarelto granuli per sospensione orale.
Se la sospensione orale non è immediatamente disponibile, quando sono prescritte dosi di 15 mg o 20 mg di rivaroxaban, è possibile frantumare la compressa da 15 mg o da 20 mg, mescolarla con acqua o purea di mele immediatamente prima dell'uso e somministrarla per via orale.
Una volta frantumata, la compressa può essere somministrata 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, le eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina, ecc.), i derivati dell'eparina (fondaparinux, ecc.), gli anticoagulanti orali (warfarin, dabigatran etexilato, apixaban, ecc.), tranne nel caso specifico di cambiamento di terapia anticoagulante (vedere paragrafo 4.2) o quando le eparine non frazionate siano somministrate a dosi necessarie per mantenere in efficienza un catetere centrale aperto, venoso o arterioso (vedere paragrafo 4.5).

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

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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 1,6 volte), e questo può aumentare il rischio emorragico. Xarelto deve essere usato con cautela nei pazienti con clearance della

creatinina compresa fra 15 e 29 mL/min. Non è raccomandato l'uso in pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).
Xarelto dev'essere usato con cautela anche nei pazienti con compromissione renale che stanno assumendo altri medicinali che aumentano le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban (vedere paragrafo 4.5).
Xarelto non è raccomandato in bambini e adolescenti con compromissione renale moderata o grave (tasso di filtrazione glomerulare < 50 mL/min/1,73 m^2) in quanto non ci sono dati clinici disponibili.

Interazioni con altri medicinali
L'uso di Xarelto è sconsigliato nei pazienti in trattamento concomitante con antimicotici azolici per via sistemica (quali ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo) o inibitori delle proteasi del HIV (ad es. ritonavir). Questi principi attivi sono potenti inibitori del CYP3A4 e della P-gp e possono pertanto aumentare le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban in misura clinicamente rilevante (in media 2,6 volte): ciò può essere causa di un aumento del rischio emorragico.
Non ci sono dati clinici disponibili in bambini che ricevono un trattamento sistemico concomitante con potenti inibitori del CYP 3A4 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), l'acido acetilsalicilico e gli antiaggreganti piastrinici o gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI). Per i pazienti a rischio di ulcera dell'apparato gastrointestinale può essere preso in considerazione un idoneo trattamento profilattico (vedere paragrafo 4.5).

Altri fattori di rischio emorragico
Come con altri antitrombotici, rivaroxaban non è raccomandato nei pazienti ad aumentato rischio emorragico, come in caso di:
- disturbi emorragici congeniti o acquisiti
- ipertensione arteriosa grave non controllata
- altra malattia gastrointestinale senza ulcerazione attiva che può potenzialmente portare a complicanze emorragiche (per esempio malattia infiammatoria intestinale, esofagite, gastrite e malattia da reflusso gastroesofageo)
- retinopatia vascolare
- bronchiectasia o anamnesi di emorragia polmonare

Pazienti con cancro
Pazienti con malattia maligna possono essere contemporaneamente a più alto rischio di sanguinamento e trombosi. In pazienti con cancro in fase attiva, il beneficio individuale del trattamento antitrombotico deve essere valutato rispetto al rischio di sanguinamento, in relazione a sede del tumore, terapia antineoplastica e stadio della malattia. Durante la terapia con rivaroxaban, i tumori localizzati nel tratto gastrointestinale o genitourinario sono stati associati con un aumento del rischio di sanguinamento.
In pazienti con neoplasie maligne, ad alto rischio di sanguinamento, l'uso di rivaroxaban è controindicato (vedere 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 transcatetere (TAVR). La sicurezza e l'efficacia di Xarelto 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 Xarelto in questa popolazione di pazienti. Il trattamento con Xarelto 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 (*transient ischaemic attack*, TIA).

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

Anestesia o puntura spinale /epidurale
In caso di anestesia neurassiale (anestesia spinale /epidurale) o puntura spinale/epidurale, i pazienti trattati con agenti antitrombotici per la prevenzione delle complicanze tromboemboliche sono esposti al rischio di ematoma epidurale o spinale, che può causare una paralisi prolungata o permanente. Questo rischio può aumentare in caso di uso post-operatorio di cateteri epidurali a permanenza o di uso congiunto di medicinali che alterano l'emostasi. Il rischio può aumentare anche in caso di puntura epidurale o spinale traumatica o ripetuta. I pazienti devono essere controllati frequentemente riguardo a segni e sintomi di alterazioni neurologiche (ad es. intorpidimento o debolezza degli arti inferiori, disfunzione intestinale o vescicale). In presenza di compromissione neurologica sono necessari una diagnosi e un trattamento immediati. Prima dell'intervento neurassiale, il medico deve valutare il rapporto tra il beneficio atteso e il rischio presente nei pazienti in terapia anticoagulante o nei pazienti per i quali è in programma una terapia anticoagulante per la profilassi antitrombotica.
Non vi è alcuna esperienza clinica riguardo l'uso di rivaroxaban 15 mg in queste situazioni.
Al fine di ridurre il potenziale rischio di sanguinamento associato all'uso concomitante di rivaroxaban ed anestesia neurassiale (epidurale/spinale) o puntura spinale, si prenda in considerazione il profilo farmacocinetico di rivaroxaban. E' preferibile posizionare o rimuovere un catetere epidurale o eseguire una puntura lombare quando si stima che l'effetto anticoagulante di rivaroxaban sia basso. Tuttavia, non è noto il tempo esatto per raggiungere, in ciascun paziente, un effetto anticoagulante sufficientemente basso e deve essere valutato rispetto all'urgenza 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 adulti 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.
Non ci sono dati disponibili su quando posizionare o rimuovere il catetere neurassiale in bambini che assumono Xarelto. 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 e interventi chirurgici
Qualora siano necessari una procedura invasiva o un intervento chirurgico, il trattamento con Xarelto 15 mg deve essere interrotto, se possibile e sulla base del giudizio clinico del medico, almeno 24 ore prima dell'intervento.
Se la procedura non può essere rimandata, l'aumentato rischio emorragico deve essere valutato in rapporto all'urgenza dell'intervento.
Il trattamento con Xarelto deve essere ripreso al più presto dopo la procedura invasiva o l'intervento chirurgico, non appena la situazione clinica lo consenta e sia stata raggiunta un'emostasi adeguata, in base alla valutazione del medico (vedere paragrafo 5.2).

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

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
Xarelto 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

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

Si ritiene che i principi attivi che inibiscono in misura significativa solo una delle vie metaboliche di rivaroxaban, il CYP3A4 oppure la P-gp, aumentino le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban in misura minore. La claritromicina (500 mg due volte al giorno), ad esempio, considerata un inibitore potente del CYP3A4 e un inibitore moderato della P-gp, ha indotto un aumento di 1,5 volte dell’AUC media di rivaroxaban e un aumento di 1,4 volte della C_{max}. 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 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 insufficienza renale: vedere paragrafo 4.4).

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

Anticoagulanti
Dopo somministrazione congiunta di enoxaparina (40 mg dose singola) e rivaroxaban (10 mg dose singola) è stato osservato un effetto additivo sull'attività anti-fattore Xa in assenza di altri effetti sui test della coagulazione (PT, aPTT). L'enoxaparina non ha modificato la farmacocinetica di rivaroxaban.
A causa del rischio emorragico aumentato, occorre usare cautela in caso di trattamento concomitante con qualsiasi altro anticoagulante (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

FANS / antiaggreganti piastrinici
Dopo somministrazione concomitante di rivaroxaban (15 mg) e 500 mg di dinaproxene non sono stati osservati aumenti clinicamente rilevanti del tempo di emorragia. Tuttavia, alcuni soggetti possono presentare una risposta farmacodinamica più pronunciata.
Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche clinicamente significative in caso di co-somministrazione di rivaroxaban e 500 mg di acido acetilsalicilico.
Il clopidogrel (dose di carico di 300 mg, seguita da una dose di mantenimento di 75 mg) non ha mostrato alcuna interazione farmacocinetica con rivaroxaban (15 mg), ma in una sottopopolazione di pazienti è stato osservato un aumento rilevante del tempo di emorragia, non correlato al grado di aggregazione piastrinica o ai livelli di P-selectina o del recettore GPIIb/IIIa.
Usare cautela se i pazienti sono trattati congiuntamente con FANS (compreso l'acido acetilsalicilico) e antiaggreganti piastrinici, perché questi medicinali aumentano tipicamente il rischio emorragico (vedere paragrafo 4.4).

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 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.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza
La sicurezza di rivaroxaban è stata determinata in 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 chirurgica 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 sindrome coronarica acuta (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 delle reazioni avverse selezionate" più avanti). I sanguinamenti segnalati più comunemente sono stati epistassi (4,5%) ed emorragia del tratto gastrointestinale (3,8%).

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

Indicazione	**Sanguinamenti di qualsiasi tipo**	**Anemia**
Prevenzione della TEV nei pazienti adulti sottoposti a interventi elettivi	6,8% dei pazienti	5,9% dei pazienti

Indicazione	Sanguinamenti di qualsiasi tipo	Anemia
di sostituzione chirurgica dell' anca o del ginocchio		
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

Elenco tabellare delle reazioni avverse
La frequenza delle reazioni avverse osservate con Xarelto 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 (≥ 1/10)
comune (≥ 1/100, < 1/10)
non comune (≥ 1/1 000, < 1/100)
raro(≥ 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
Patologie del sistema emolinfopoietico				
Anemia (incl. i rispettivi parametri di laboratorio)	Piastrinosi (incl. conta delle piastrine aumentata)[A] , trombocitopenia			
Disturbi del sistema immunitario				
	Reazione allergica, dermatite allergica, angioedema ed edema allergico		Reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico	
Patologie del sistema nervoso				
Capogiro, cefalea	Emorragia cerebrale e intracranica, sincope			
Patologie dell'occhio				
Emorragia dell'occhio (incl. emorragia della congiuntiva)				
Patologie cardiache				
	Tachicardia			
Patologie vascolari				
Ipotensione, ematoma				
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
Epistassi, emottisi			Polmonite eosinofila	
Patologie gastrointestinali				
Sanguinamento gengivale, emorragia del tratto gastrointestinale (incl. emorragia rettale), dolori gastrointestinali e addominali, dispepsia, nausea, stipsi[A], diarrea, vomito[A]	Bocca secca			
Patologie epatobiliari				
Transaminasi aumentate	Compromissione epatica, bilirubina aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata [A], GGT aumentata[A]	Itterizia, bilirubina coniugata aumentata (con o senza contemporaneo aumento della ALT), colestasi, epatite (incluso traumatismo epatocellulare)		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				

Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Prurito (incl. casi non comuni di prurito generalizzato), eruzione cutanea, ecchimosi, emorragia cutanea e sottocutanea	Orticaria		Sindrome di Stevens-Johnson/ Necrolisi Epidermica Tossica, Sindrome DRESS	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				
Dolore a un arto[A]	Emartrosi	Emorragia muscolare		Sindrome compartimentale secondaria a sanguinamento
Patologie renali e urinarie				
Emorragia del tratto urogenitale (incl. ematuria e menorragia[B]), compromissione renale (incl. creatininemia aumentata, urea ematica aumentata)				Insufficienza renale/insufficienza renale acuta secondaria a sanguinamento tale da causare ipoperfusione, nefropatia da anticoagulanti
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione				
Febbre[A], edema periferico, riduzione delle forze e dell'energia (incl. stanchezza e astenia)	Sensazione di star poco bene (incl. malessere)	Edema localizzato[A]		
Esami diagnostici				
	LDH aumentata[A], lipasi aumentata[A], amilasi aumentata[A]			
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura				
Emorragia post-procedurale (incl. anemia postoperatoria ed emorragia della ferita), contusione, secrezione della ferita[A]		Pseudoaneurisma vascolare[C]		

A: osservato nella prevenzione della 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 Xarelto 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 tumefazione di origine sconosciuta, dispnea e shock di origine non nota. In alcuni casi, come conseguenza dell'anemia, sono stati osservati sintomi di ischemia cardiaca come dolore toracico o angina pectoris.
Con Xarelto sono state segnalate le note complicanze del sanguinamento grave, come la sindrome compartimentale e l'insufficienza 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.

Popolazione pediatrica
Trattamento della TEV e prevenzione delle recidive di TEV

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 pediatrici 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 pediatrici, 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 pediatrici. Le reazioni avverse al farmaco nei pazienti pediatrici 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 riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Negli adulti, 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"). 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 studiato 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 tali farmaci nei bambini che assumono 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 ne è stato dimostrato alcun effetto sulle piastrine.

Effetti farmacodinamici
Nell'uomo è stata osservata un'inibizione dose-dipendente dell'attività del fattore Xa. Se il test viene effettuato con Neoplastin, il tempo di protrombina (PT) è influenzato da rivaroxaban in misura dose-dipendente, con una stretta correlazione con le concentrazioni plasmatiche (r uguale a 0,98). Con altri reagenti si ottengono risultati diversi. Il PT deve essere espresso in secondi, perché l'INR è calibrato e convalidato solo per le cumarine e non può essere usato per altri anticoagulanti.
Nei pazienti trattati con rivaroxaban per la TVP, l'EP e la prevenzione delle recidive, i percentili 5/95 per il PT (Neoplastin) 2 -4 ore dopo l'assunzione delle compresse (cioè quando l'effetto è massimo) erano compresi tra 17 e 32 s per 15 mg di rivaroxaban due volte al giorno e tra 15 e 30 s per 20 mg di rivaroxaban una volta al giorno. Quando l'effetto è minimo (8 -16 ore dopo l'assunzione della compressa) i percentili 5/95 per 15 mg due volte al giorno erano compresi tra 14 e 24 s, mentre per 20 mg una volta al giorno (18 - 30 ore dopo l'assunzione della compressa) erano compresi tra 13 e 20 s.
Nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare trattati con rivaroxaban per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica, i percentili 5/95 per il PT (Neoplastin) 1 -4 ore dopo l'assunzione della compressa (cioè al momento dell'effetto massimo) erano compresi tra 14 e 40 s nei pazienti trattati con 20 mg una volta

al giorno e tra 10 e 50 s nei pazienti con compromissione renale moderata trattati con 15 mg una volta al giorno. Quando l'effetto è minimo (16 -36 ore dopo l'assunzione della compressa) i percentili 5/95 per 20 mg una volta al giorno erano compresi tra 12 e 26 s, ed in pazienti con moderata compromissione renale trattati con 15 mg una volta al giorno erano compresi tra 12 e 26 s.
In uno studio di farmacologia clinica sulla possibilità di antagonizzare gli effetti farmacodinamici di rivaroxaban in soggetti adulti sani (n = 22), sono stati valutati gli effetti di dosi singole (50 UI/kg) di due diversi tipi di PCC, un PCC a 3 fattori (Fattori II, IX e X) e un PCC a 4 fattori (Fattori II, VII, IX e X). Il PCC a 3 fattori ha ridotto i valori medi di PT con Neoplastin di circa 1,0 secondo entro 30 minuti, rispetto alla riduzione di circa 3,5 secondi osservata con il PCC a 4 fattori. Al contrario, un PCC a 3 fattori ha avuto un maggiore e più rapido effetto complessivo di antagonizzare le variazioni nella generazione di trombina endogena rispetto al PCC a 4 fattori (vedere paragrafo4.9). Anche il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) e il HepTest sono aumentati in misura dose-dipendente; tuttavia, non sono consigliati per valutare gli effetti farmacodinamici di rivaroxaban.
Nella pratica clinica non è necessario un monitoraggio dei parametri della coagulazione durante il trattamento con rivaroxaban. Comunque, qualora clinicamente indicato, i livelli plasmatici di rivaroxaban possono essere misurati mediante un test quantitativo anti-fattore Xa opportunamente calibrato (vedere paragrafo5.2).

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 clinica e sicurezza
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) Eventi per 100 pz/anno**	**Warfarin titolato per un INR target di 2,5 (intervallo terapeutico da 2,0 a 3,0) Eventi per 100 pz/anno**	**HR (IC 95%) p-value, test per superiorità**
Ictus ed embolia sistemica non a carico del SNC	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 -1,03) 0,117
Ictus, embolia sistemica non a carico del SNC e morte vascolare	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 -1,05) 0,265
Ictus, embolia sistemica non a carico del SNC, morte vascolare e infarto del miocardio	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 -1,03) 0,158
Ictus	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 -1,07) 0,221
Embolia sistemica non a carico del SNC	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 -1,32) 0,308
Infarto del miocardio	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 -1,16) 0,464

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

Popolazione in studio	**Pazienti con fibrillazione atriale non valvolare[a)]**		
Dose 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**
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 era 1,9 per il $CHADS_2$ e 2,0 per l'HAS-BLED nello studio XANTUS, mentre nello studio ROCKET AF i valori medi per $CHADS_2$ 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 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; IC 95 % 0,15-1,73; popolazione ITT modificata). Il risultato principale di sicurezza (sanguinamento maggiore) si è verificato in 6 (0,6 %) e 4 (0,8 %) pazienti rispettivamente nel gruppo rivaroxaban (n = 988) e nel gruppo AVK (n = 499), (RR 0,76; IC 95% 0,21-2,67; popolazione di sicurezza). Questo studio esplorativo ha mostrato un profilo di efficacia e sicurezza comparabile tra i gruppi di trattamento con rivaroxaban e AVK nel contesto della cardioversione.

Pazienti con fibrillazione atriale non valvolare sottoposti a PCI con posizionamento di uno stent
Uno studio clinico randomizzato, in aperto, multicentrico (PIONEER AF-PCI) è stato condotto con lo scopo di confrontare due regimi di trattamento con rivaroxaban ed uno con AVK in 2124 pazienti con fibrillazione atriale non valvolare che erano stati sottoposti a PCI con posizionamento di stent per malattia aterosclerotica primaria. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto1:1:1 per una terapia complessiva di 12 mesi. Pazienti con pregresso ictus/TIA erano esclusi.
Il Gruppo 1 ha ricevuto rivaroxaban 15 mg una volta al giorno (10 mg una volta al giorno per pazienti con clearance della creatinina 30 --49 mL/min) più un inibitore del P2Y12. Il Gruppo 2 ha ricevuto rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno più DAPT (doppia terapia anti-aggregante, ad esempio clopidogrel 75 mg [o un inibitore del P2Y12 alternativo] più acido acetilsalicilico [ASA] a basso dosaggio) per 1, 6 o 12 mesi, seguiti da rivaroxaban 15 mg (o 10 mg per pazienti con clearance della creatinina 30 --49 mL/min) una volta al giorno più ASA a basse dosi. Il Gruppo 3 ha ricevuto una dose aggiustata di AVK più DAPT per 1, 6 o 12 mesi seguiti da una dose aggiustata di AVK più ASA a basse dosi.
L'endpoint primario di sicurezza, eventi di sanguinamento clinicamente rilevanti, si 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 eradi 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 (≥ 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 rivaroxaban10 mg una volta al giorno sono stati paragonati a 100 mg di acido acetilsalicilico una volta al giorno.

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

Nello studio Einstein DVT (vedere Tabella 6) è stato dimostrato che rivaroxaban non è inferiore a enoxaparina/AVK per l'endpoint di efficacia primario ($p < 0,0001$ (test di non inferiorità); HR: 0,680 (0,443 --1,042), $p = 0,076$ (test di superiorità)). Per il beneficio clinico netto prespecificato (endpoint di efficacia primario più eventi 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 sicurezza dello studio di fase III Einstein DVT

Popolazione in studio	**3.449 pazienti con trombosi venosa profonda acuta sintomatica**	
Dose e durata del trattamento	**Rivaroxaban[a)] 3, 6 o 12 mesi N=1.731**	**Enoxaparina/AVK[b)] 3, 6 o 12 mesi N=1.718**
TEV recidivante sintomatica*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP recidivante sintomatica	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP recidivante sintomatica	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP e TVP sintomatiche	1 (0,1%)	0
EP fatale /morte in cui l'EP non può essere esclusa	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Eventi 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 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%, and 65% del tempo nei gruppi la cui durata di trattamento prevista era di 3, 6 e 12 mesi. Nel gruppo trattato con enoxaparina/AVK non c'era una chiara relazione tra il livello medio di TTR del centro (Time in Target INR Range tra 2,0 e 3,0) nei terzili di eguali dimensioni e l'incidenza della TEV recidivante (p=0,082 per interazione). All'interno del terzile più alto in base al centro, il 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 sicurezza dello studio di fase III Einstein PE

Popolazione in studio	**4.832 pazienti con EP sintomatica acuta**	
Dose e durata del trattamento	**Rivaroxaban[a)] 3, 6 o 12 mesi N=2.419**	**Enoxaparina/AVK[b)] 3, 6 o 12 mesi N=2.413**
TEV recidivante sintomatica*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP recidivante sintomatica	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP recidivante sintomatica	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP e TVP sintomatiche	0	2 (<0,1%)
EP fatale/morte in cui l'EP non può essere esclusa	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Eventi 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 8).

Tabella 8: Risultati di efficacia e 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[a)] 3, 6 o 12 mesi N=4.150**	**Enoxaparina/AVK[b)] 3, 6 o 12 mesi N=4.131**
TEV recidivante sintomatica*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP recidivante sintomatica	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP recidivante sintomatica	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP e TVP sintomatiche	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
EP fatale/ morte in cui l'EP non può essere esclusa	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Eventi 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 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**	
Posologia e durata del trattamento	**Rivaroxaban[a)]** **6 o 12 mesi** **N = 602**	**Placebo** **6 o 12 mesi** **N = 594**
TEV recidivante sintomatico*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP recidivante sintomatica	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP recidivante sintomatica	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP fatale/morte in cui l'EP non può esclusa	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Eventi 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 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	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, recidive di TVE e morti per qualsiasi causa sono stati per rivaroxaban rispettivamente lo 0,7%, 1,4% e 0,5%. I pazienti presentavano al basale delle differenze tra cui l'età, la presenza/assenza di cancro e la compromissione della funzionalità renale. L'analisi statistica pre-specificata e stratificata tramite 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, 85/165 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

Evento	**Rivaroxaban N=335***	**Confronto N=165***
Recidiva di TEV (endpoint di efficacia primario)	4 (1,2%, IC 95% 0,4% - 3,0%)	5 (3,0%, IC 95% 1,2% - 6,6%)
Composito: TEV recidivante sintomatico + peggioramento asintomatico alla ripetizione dell'imaging	5 (1,5%, IC 95% 0,6% - 3,4%)	6 (3,6%, IC 95% 1,6% - 7,6%)
Composito: TEV recidivante sintomatico + peggioramento asintomatico + nessuna variazione alla ripetizione dell'imaging	21 (6,3%, IC 95% 4,0% - 9,2%)	19 (11,5%, IC 95% 7,3% - 17,4%)
Normalizzazione alla ripetizione dell'imaging	128 (38,2%, IC 95% 33,0% - 43,5%)	43 (26,1%, IC 95% 19,8% - 33,0%)
Composito: TEV recidivante sintomatico + emorragia maggiore (beneficio clinico netto)	4 (1,2%, IC 95% 0,4% - 3,0%)	7 (4,2%, IC 95% 2,0% - 8,4%)
Embolia polmonare fatale o non fatale	1 (0,3%, IC 95% 0,0% - 1,6%)	1 (0,6%, IC 95% 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

	Rivaroxaban N=329*	**Confronto N=162***
Composito: Emorragia maggiore + CRNMB (endpoint di sicurezza primario)	10 (3,0%, IC 95% 1,6% - 5,5%)	3 (1,9%, IC 95% 0,5% - 5,3%)
Emorragia maggiore	0 (0,0%, IC 95% 0,0% - 1,1%)	2 (1,2%, IC 95% 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. 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 Xarelto in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella prevenzione di eventi tromboembolici (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
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 compressa.
L'assorbimento orale di rivaroxaban è pressoché completo e la biodisponibilità orale per la compressa da 2,5 mg e 10 mg è elevata (80 -100%), indipendentemente dal digiuno o dall'assunzione di cibo. L'assunzione con il cibo non influisce sulla AUC o sulla C_{max} di rivaroxaban alla dose di 2,5 mg e 10 mg.
A causa di un assorbimento ridotto, per la compressa da 20 mg è stata determinata una biodisponibilità orale del 66% in condizioni di digiuno. In caso di assunzione delle compresse di 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 compresse di rivaroxaban da 15 mg e 20 mg devono essere assunte con il cibo (vedere paragrafo 4.2).
La farmacocinetica di rivaroxaban è grosso modo lineare fino a circa 15 mg una volta al giorno in condizioni di digiuno. Con l'assunzione di cibo, per le compresse di 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 and C_{max}) è stata paragonabile per 20 mg di rivaroxaban somministrato per via orale come compressa frantumata mescolata con purea di mele o risospesa in acqua e somministrata tramite sonda gastrica seguita da un pasto liquido, in confronto alla compressa intera. In considerazione del profilo farmacocinetico di rivaroxaban, prevedibile e proporzionale alla dose, i risultati di biodisponibilità ottenuti in questo studio sono verosimilmente applicabili anche a dosi minori di rivaroxaban.

Popolazione pediatrica
I bambini hanno ricevuto le compresse 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 delle formulazioni in compresse o granuli per sospensione orale. Non sono state osservate differenze nella velocità di assorbimento né nella sua entità tra la formulazione in compresse e quella 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.
Rivaroxaban 15 mg compresse deve essere assunto con l'alimentazione o con il cibo (vedere paragrafo 4.2).

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

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 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.

Popolazione pediatrica
Nei bambini, fra gruppi di differenti età, e nel confronto con la popolazione adulta, i dati *in vitro* non indicano differenze rilevanti sul legame di rivaroxaban con le proteine plasmatiche. Non ci sono dati PK disponibili in seguito a somministrazione endovenosa di rivaroxaban ai bambini. La CL stimata attraverso modellizzazione PK di popolazione (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 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
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 rìvaroxaban nei bambini.

Differenze interetniche
Negli adulti, non sono state osservate differenze interetniche clinicamente rilevanti fra pazienti caucasici, afroamericani, ispanici, giapponesi o cinesi riguardo alla farmacocinetica e alla 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 cirrotici adulti 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).
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, sulla base della determinazione della clearance della creatinina. Nei soggetti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina 50 -80 mL/min), moderata (clearance della creatinina 30 -49 mL/min) e grave (clearance della creatinina 15 -29 mL/min), le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban (AUC) sono risultate aumentate, rispettivamente, di 1,4, 1,5 e 1,6 volte. Gli aumenti corrispondenti degli effetti farmacodinamici erano più pronunciati. Nei soggetti con compromissione renale lieve, moderata e grave, l'inibizione globale dell'attività del fattore Xa è risultata aumentata, rispettivamente, di 1,5, 1,9 e 2,0 volte in confronto ai volontari sani; similmente, il PT è risultato aumentato, rispettivamente, di 1,3, 2,2 e 2,4 volte. Non sono disponibili dati in pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min.
A causa dell'elevato legame con le proteine plasmatiche, non si prevede che rivaroxaban sia dializzabile.
Si sconsiglia l'uso in pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min. Rivaroxaban deve essere usato con cautela nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 15 - 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^2).

<u>Dati farmacocinetici nei pazienti</u>
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

Intervalli temporali								
o.d.	**N**	**12-< 18 anni**	**N**	**6-< 12 anni**				
2,5-4 h post	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 h post	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
b.i.d.	**N**	**6-< 12 anni**	**N**	**2-< 6 anni**	**N**	**0,5-< 2 anni**		
2,5-4 h post	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16 h post	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
t.i.d.	**N**	**2-< 6 anni**	**N**	**Nascita-< 2 anni**	**N**	**0,5-< 2 anni**	**N**	**Nascita-< 0,5 anni**
0,5-3 h post	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 h post	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	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 viene descritto al meglio tramite un modello E_{max}. Per il PT, il modello di regressione lineare generalmente descrive meglio i dati. A seconda dei differenti reagenti usati, lo slope differisce considerevolmente. Quando è stato usato Neoplastin per il PT, il PT basale era di circa 13 s e lo slope di circa 3-4 s/(100 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 stabilite nell'indicazione prevenzione dell'ictus e dell'embolia polmonare nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare.

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.

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

Nucleo della compressa:
Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Lattosio monoidrato
Ipromellosa (2910)
Sodio laurilsolfato
Magnesio stearato

Pellicola di rivestimento:
Macrogol (3350)
Ipromellosa (2910)
Titanio diossido (E 171)
Ferro ossido rosso (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Compresse frantumate
Le compresse frantumate di rivaroxaban sono stabili in acqua e purea di mele fino a 4 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Scatole da 10, 14, 28, 42 o 98 compresse rivestite con film in blister in PP/alluminio.
Scatole da10 x 1 o 100 x 1 compresse rivestite con film in blister PP/alluminio divisibile per dose unitaria.
Confezioni multiple contenenti 10 confezioni da 10 x 1 (100 compresse rivestite con film) in blister PP/alluminio divisibile per dose unitaria.
Scatole da 14 compresse rivestite con film in blister in PVC/PVDC/alluminio.
Flaconi in HDPE con tappo a vite in PP contenenti 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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. Dopo la somministrazione di una compressa frantumata di rivaroxaban da 15 mg o 20 mg, la dose deve essere seguita immediatamente da nutrizione enterale.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

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

EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023, EU/1/08/472/036, EU/1/08/472/038, EU/1/08/472/048.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 settembre 2008
Data del rinnovo più recente: 22 maggio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di rivaroxaban.

Eccipiente con effetti noti
Ogni compressa rivestita con film contiene 21,76 mg di lattosio (come monoidrato), vedere paragrafo 4.4.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)
Compresse rotonde, biconvesse, di colore rosso marrone (diametro 6 mm, raggio di curvatura 9 mm), con la croce BAYER impressa su di un lato e "20" e un triangolo impressi sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

Trattamento della TVP, trattamento dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP 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 (primitiva), o in caso di anamnesi di TVP o EP recidivante.

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

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

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

Per agevolare il cambio dose da 15 mg a 20 mg dopo il giorno 21, è disponibile una confezione di Xarelto per l'inizio del trattamento nelle prime 4 settimane per il trattamento della TVP/EP.

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

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

Trattamento del TEV e prevenzione delle recidive di TEV in bambini e adolescenti
Il trattamento con Xarelto 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 pari o superiore a 50 kg:
  è raccomandata una dose di 20 mg di rivaroxaban una volta al giorno. Questa è la dose massima giornaliera.
- 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 i pazienti con peso corporeo inferiore a 30 kg fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Xarelto 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 Xarelto

- Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica:
  il trattamento con AVK deve essere interrotto e la terapia con Xarelto iniziata quando l'International Normalised Ratio (INR) è ≤ 3,0.
- Trattamento della TVP, dell'EP e 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 Xarelto iniziata quando l'INR è ≤ 2,5.

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

Passaggio da Xarelto agli antagonisti della vitamina K (AVK)

Durante la transizione da Xarelto agli AVK esiste la possibilità di un effetto anticoagulante inadeguato. Ogni qualvolta si passi ad un altro anticoagulante deve essere assicurato un livello di anticoagulazione adeguato e continuo. Si noti che Xarelto può contribuire a innalzare l'INR.
Nei pazienti che passano da Xarelto agli AVK, gli AVK devono essere somministrati in associazione fino a che l'INR sia ≥ 2,0. Nei primi due giorni della fase di transizione, la posologia degli AVK deve essere quella iniziale standard mentre, successivamente, sarà basata sull'INR. Nella fase di trattamento concomitante con Xarelto e AVK, l'INR deve essere determinato non prima che siano trascorse 24 ore dalla dose precedente di Xarelto, ma prima della dose successiva. Dopo l'interruzione di Xarelto, l'INR può essere determinato in modo affidabile dopo che siano trascorse almeno 24 ore dall'ultima dose (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Pazienti pediatrici:
I bambini che passano da Xarelto agli AVK devono continuare il trattamento con Xarelto 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 Xarelto. Si consiglia di continuare la co-somministrazione di Xarelto e AVK finché l'INR non è ≥ 2,0. Una volta che Xarelto 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 Xarelto

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

Interrompere Xarelto e somministrare la prima dose dell'anticoagulante parenterale quando la dose successiva di Xarelto 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 Xarelto deve essere usato con cautela in questi pazienti. Si sconsiglia l'uso in pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

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

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

- Per il trattamento della TVP, il trattamento dell'EP e la prevenzione delle recidive di TVP ed EP: i pazienti devono essere trattati con 15 mg due volte al giorno nelle prime 3 settimane. Successivamente, 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 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^2): 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^2): Xarelto non è raccomandato in quanto non ci sono dati clinici disponibili (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica
Xarelto è controindicato nei pazienti con patologie epatiche associate a coagulopatia e rischio emorragico clinicamente significativo, compresi i pazienti cirrotici con Child Pugh B e C (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). 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 Xarelto può essere iniziato o continuato nei pazienti che necessitino di cardioversione. Per la cardioversione guidata da Ecografia Trans-Esofagea (TEE) in pazienti non precedentemente trattati con anticoagulanti, il trattamento con Xarelto deve essere iniziato almeno 4 ore prima della cardioversione per garantire un'adeguata anticoagulazione (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Per tutti i pazienti, prima d'iniziare la cardioversione è necessario avere conferma che Xarelto sia stato assunto come prescritto. Le decisioni relative all'inizio e alla durata del trattamento devono essere prese tenendo in considerazione le raccomandazioni delle linee guida ufficiali per il trattamento anticoagulante nei pazienti sottoposti a cardioversione.

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 Xarelto una volta al giorno (o 10 mg di Xarelto una volta al giorno per pazienti con compromissione renale moderata [clearance della creatinina 30 - 49 mL/min]) in aggiunta ad un inibitore di P2Y12 per un massimo di 12 mesi (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Xarelto 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
Xarelto è per uso orale.
Le compresse devono essere assunte con del cibo (vedere paragrafo 5.2).

Frantumazione delle compresse
Per i pazienti incapaci di deglutire le compresse intere, la compressa di Xarelto può essere frantumata e mescolata con un po' d'acqua o purea di mele immediatamente prima dell'uso e somministrata per via orale. Dopo la somministrazione delle compresse rivestite con film frantumate da 15 mg o 20 mg di Xarelto, la dose deve essere seguita immediatamente dall'assunzione di cibo.
Una volta frantumata, la compressa può anche essere somministrata tramite sonda gastrica (vedere paragrafi 5.2 e 6.6).

Bambini e adolescenti di peso superiore a 50 kg
Xarelto è per uso orale.
Al paziente deve essere consigliato di deglutire la compressa con dei liquidi. La compressa, inoltre, deve essere assunta con del cibo (vedere paragrafo 5.2). Le compresse 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.

La compressa non deve essere divisa nel tentativo di frazionare la dose.

Frantumazione delle compresse
Per i pazienti incapaci di deglutire le compresse intere, deve essere usato Xarelto granuli per sospensione orale. Se la sospensione orale non è immediatamente disponibile, quando sono prescritte dosi di 15 mg o 20 mg di rivaroxaban, è possibile frantumare la compressa da 15 mg o da 20 mg, mescolarla con acqua o purea di mele immediatamente prima dell'uso e somministrarla per via orale.
Una volta frantumata, la compressa può essere somministrata 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, le eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina, ecc.), i derivati dell'eparina (fondaparinux, ecc.), gli anticoagulanti orali (warfarin, dabigatran etexilato, apixaban, ecc.), tranne nel caso specifico di cambiamento di terapia anticoagulante (vedere paragrafo 4.2) o quando le eparine non frazionate siano somministrate a dosi necessarie per mantenere in efficienza un catetere centrale aperto, venoso o arterioso (vedere paragrafo 4.5).

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

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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 1,6 volte), e questo può aumentare il rischio emorragico. Xarelto deve essere usato con cautela nei pazienti con clearance della creatinina compresa fra 15 e 29 mL/min. Non è raccomandato l'uso in pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Xarelto dev'essere usato con cautela anche nei pazienti con compromissione renale che stanno assumendo altri medicinali che aumentano le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban (vedere paragrafo 4.5).
Xarelto non è raccomandato in bambini e adolescenti con compromissione renale moderata o grave (tasso di filtrazione glomerulare < 50 mL/min/1,73 m^2) in quanto non ci sono dati clinici disponibili.

Interazioni con altri medicinali
L'uso di Xarelto è sconsigliato nei pazienti in trattamento concomitante con antimicotici azolici per via sistemica (quali ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo) o inibitori delle proteasi del HIV (ad es. ritonavir). Questi principi attivi sono potenti inibitori del CYP3A4 e della P-gp e possono pertanto aumentare le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban in misura clinicamente rilevante (in media 2,6 volte): ciò può essere causa di un aumento del rischio emorragico. Non ci sono dati clinici disponibili in bambini che ricevono un trattamento sistemico concomitante con potenti inibitori del CYP 3A4 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), l'acido acetilsalicilico e gli antiaggreganti piastrinici o gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI). Per i pazienti a rischio di ulcera dell'apparato gastrointestinale può essere preso in considerazione un idoneo trattamento profilattico (vedere paragrafo 4.5).

Altri fattori di rischio emorragico
Come con altri antitrombotici, rivaroxaban non è raccomandato nei pazienti ad aumentato rischio emorragico, come in caso di:
- disturbi emorragici congeniti o acquisiti
- ipertensione arteriosa grave non controllata
- altra malattia gastrointestinale senza ulcerazione attiva che può potenzialmente portare a complicanze emorragiche (per esempio malattia infiammatoria intestinale, esofagite, gastrite e malattia da reflusso gastroesofageo)
- retinopatia vascolare
- bronchiectasia o anamnesi di emorragia polmonare

Pazienti con cancro
Pazienti con malattia maligna possono essere contemporaneamente a più alto rischio di sanguinamento e trombosi. In pazienti con cancro in fase attiva, il beneficio individuale del trattamento antitrombotico deve essere valutato rispetto al rischio di sanguinamento, in relazione a sede del tumore, terapia antineoplastica e stadio della malattia. Durante la terapia con rivaroxaban, i tumori localizzati nel tratto gastrointestinale o genitourinario sono stati associati con un aumento del rischio di sanguinamento.
In pazienti con neoplasie maligne, ad alto rischio di sanguinamento, l'uso di rivaroxaban è controindicato (vedere 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 transcatetere (TAVR). La sicurezza e l'efficacia di Xarelto 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 Xarelto in questa popolazione di pazienti. Il trattamento con Xarelto 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 pazienti con pregresso ictus/attacco ischemico transitorio (*transient ischaemic attack*, TIA).

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

Anestesia o puntura spinale /epidurale
In caso di anestesia neurassiale (anestesia spinale /epidurale) o puntura spinale /epidurale, i pazienti trattati con agenti antitrombotici per la prevenzione delle complicanze tromboemboliche sono esposti al rischio di ematoma epidurale o spinale, che può causare una paralisi prolungata o permanente. Questo rischio può aumentare in caso di uso post-operatorio di cateteri epidurali a permanenza o di uso congiunto di medicinali che alterano l'emostasi. Il rischio può aumentare anche in caso di puntura epidurale o spinale traumatica o ripetuta. I pazienti devono essere controllati frequentemente riguardo a segni e sintomi di alterazioni neurologiche (ad es. intorpidimento o debolezza degli arti inferiori, disfunzione intestinale o vescicale). In presenza di compromissione neurologica sono necessari una diagnosi e un trattamento immediati. Prima dell'intervento neurassiale, il medico deve valutare il rapporto tra il beneficio atteso e il rischio presente nei pazienti in terapia anticoagulante o nei pazienti per i quali è in programma una terapia anticoagulante per la profilassi antitrombotica.
Non vi è alcuna esperienza clinica riguardo l'uso di rivaroxaban 20 mg in queste situazioni.
Al fine di ridurre il potenziale rischio di sanguinamento associato all'uso concomitante di rivaroxaban ed anestesia neurassiale (epidurale/spinale) o puntura spinale, si prenda in considerazione il profilo farmacocinetico di rivaroxaban. E' preferibile posizionare o rimuovere un catetere epidurale o eseguire una puntura lombare quando si stima che l'effetto anticoagulante di rivaroxaban sia basso. Tuttavia, non è noto il tempo esatto per raggiungere, in ciascun paziente, un effetto anticoagulante sufficientemente basso, e deve essere valutato rispetto all'urgenza 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 adulti 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.
Non ci sono dati disponibili su quando posizionare o rimuovere il catetere neurassiale in bambini che assumono Xarelto. 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 e interventi chirurgici
Qualora siano necessari una procedura invasiva o un intervento chirurgico, il trattamento con Xarelto 20 mg deve essere interrotto, se possibile e sulla base del giudizio clinico del medico, almeno 24 ore prima dell'intervento.
Se la procedura non può essere rimandata, l'aumentato rischio emorragico deve essere valutato in rapporto all'urgenza dell'intervento.
Il trattamento con Xarelto deve essere ripreso al più presto dopo la procedura invasiva o l'intervento chirurgico, non appena la situazione clinica lo consenta e sia stata raggiunta un'emostasi adeguata, in base alla valutazione del medico (vedere paragrafo 5.2).

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

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
Xarelto 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

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

Si ritiene che i principi attivi che inibiscono in misura significativa solo una delle vie metaboliche di rivaroxaban, il CYP3A4 oppure la P-gp, aumentino le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban in misura minore. La claritromicina (500 mg due volte al giorno), ad esempio, considerata un inibitore potente del CYP3A4 e un inibitore moderato della P-gp, ha indotto un aumento di 1,5 volte dell’AUC media di rivaroxaban e un aumento di 1,4 volte della C_{max}. 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 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 insufficienza renale: vedere paragrafo 4.4).

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

Anticoagulanti
Dopo somministrazione congiunta di enoxaparina (40 mg dose singola) e rivaroxaban (10 mg dose singola) è stato osservato un effetto additivo sull'attività anti-fattore Xa in assenza di altri effetti sui test della coagulazione (PT, aPTT). L'enoxaparina non ha modificato la farmacocinetica di rivaroxaban.
A causa del rischio emorragico aumentato, occorre usare cautela in caso di trattamento concomitante con qualsiasi altro anticoagulante (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

FANS / antiaggreganti piastrinici
Dopo somministrazione concomitante di rivaroxaban (15 mg) e 500 mg di naproxene non sono stati osservati aumenti clinicamente rilevanti del tempo di emorragia. Tuttavia, alcuni soggetti possono presentare una risposta farmacodinamica più pronunciata.
Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche clinicamente significative in caso di co-somministrazione di rivaroxaban e 500 mg di acido acetilsalicilico.
Il clopidogrel (dose di carico di 300 mg, seguita da una dose di mantenimento di 75 mg) non ha mostrato alcuna interazione farmacocinetica con rivaroxaban (15 mg), ma in una sottopopolazione di pazienti è stato osservato un aumento rilevante del tempo di emorragia, non correlato al grado di aggregazione piastrinica o ai livelli di P-selectina o del recettore GPIIb/IIIa.
Usare cautela se i pazienti sono trattati congiuntamente 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_{valle}) di rivaroxaban (24 ore dopo l'assunzione precedente di rivaroxaban) perché, in quel momento, tale test è influenzato in misura minima da rivaroxaban.
Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra warfarin e rivaroxaban.

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

Altre terapie concomitanti
Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche clinicamente significative in caso di somministrazione concomitante di rivaroxaban e midazolam (substrato del CYP3A4), digossina (substrato

della P-gp), atorvastatina (substrato del CYP3A4 e della P-gp) od omeprazolo (inibitore della pompa protonica). Rivaroxaban non inibisce né induce alcuna delle isoforme principali del CYP, come il CYP3A4.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza
La sicurezza di rivaroxaban è stata determinata in 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 chirurgica 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 sindrome coronarica acuta (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 delle reazioni avverse selezionate" più avanti). I sanguinamenti segnalati più comunemente sono stati epistassi (4,5%) ed emorragia del tratto gastrointestinale (3,8%).

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

Indicazione	**Sanguinamenti di qualsiasi tipo**	**Anemia**
Prevenzione della TEV nei pazienti adulti sottoposti a interventi elettivi di sostituzione chirurgica 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

Elenco tabellare delle reazioni avverse
La frequenza delle reazioni avverse osservate con Xarelto 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 (≥ 1/10)
comune (≥ 1/100, < 1/10)
non comune (≥ 1/1 000, < 1/100)
raro (≥ 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
Patologie del sistema emolinfopoietico				
Anemia (incl. i rispettivi parametri di laboratorio)	Piastrinosi (incl. conta delle piastrine aumentata)[A], trombocitopenia			
Disturbi del sistema immunitario				
	Reazione allergica, dermatite allergica, angioedema ed edema allergico		Reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico	
Patologie del sistema nervoso				
Capogiro, cefalea	Emorragia cerebrale e intracranica, sincope			
Patologie dell'occhio				
Emorragia dell'occhio (incl. Emorragia della congiuntiva)				
Patologie cardiache				
	Tachicardia			
Patologie vascolari				
Ipotensione, ematoma				
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
Epistassi, emottisi			Polmonite eosinofila	
Patologie gastrointestinali				
Sanguinamento gengivale, emorragia del tratto gastrointestinale (incl. emorragia rettale), dolori gastrointestinali e addominali, dispepsia, nausea, stipsi[A], diarrea, vomito[A]	Bocca secca			
Patologie epatobiliari				
Transaminasi aumentate	Compromissione epatica, bilirubina aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata [A],GGT aumentata[A]	Itterizia, bilirubina coniugata aumentata (con o senza contemporaneo aumento della ALT), colestasi, epatite (incluso traumatismo epatocellulare)		

Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				
Prurito (incl. casi non comuni di prurito generalizzato), eruzione cutanea, ecchimosi, emorragia cutanea e sottocutanea	Orticaria		Sindrome di Stevens-Johnson/ Necrolisi Epidermica Tossica, Sindrome DRESS	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				
Dolore a un arto[A]	Emartrosi	Emorragia muscolare		Sindrome compartimentale secondaria a sanguinamento
Patologie renali e urinarie				
Emorragia del tratto urogenitale (incl. ematuria e menorragia[B]), compromissione renale (incl. creatininemia aumentata, urea ematica aumentata)				Insufficienza renale/insufficienza renale acuta secondaria a sanguinamento tale da causare ipoperfusione, nefropatia da anticoagulanti
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione				
Febbre[A], edema periferico, riduzione delle forze e dell'energia (incl. stanchezza e astenia)	Sensazione di star poco bene (incl. malessere)	Edema localizzato[A]		
Esami diagnostici				
	LDH aumentata[A], lipasi aumentata[A], amilasi aumentata[A]			
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura				
Emorragia post-procedurale (incl. anemia postoperatoria ed emorragia della ferita), contusione, secrezione della ferita[A]		Pseudoaneurisma vascolare[C]		

A: osservato nella prevenzione della 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 Xarelto 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 tumefazione di origine sconosciuta, dispnea e shock di origine non nota. In alcuni casi, come conseguenza dell'anemia, sono stati osservati sintomi di ischemia cardiaca come dolore toracico o angina pectoris.
Con Xarelto sono state segnalate le note complicanze del sanguinamento grave, come la sindrome compartimentale e l'insufficienza 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.

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 pediatrici 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 pediatrici 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 pediatrici. Le reazioni avverse al farmaco nei pazienti pediatrici 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 riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Negli adulti, 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"). I dati disponibili nei bambini sono in numero limitato. 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 tali farmaci nei bambini che assumono 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: Agente antitrombotico inibitore diretto del fattore Xa, codice ATC: B01AF01

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

Effetti farmacodinamici
Nell'uomo è stata osservata un'inibizione dose-dipendente dell'attività del fattore Xa. Se il test viene effettuato con Neoplastin, il tempo di protrombina (PT) è influenzato da rivaroxaban in misura dose-dipendente, con una stretta correlazione con le concentrazioni plasmatiche (r uguale a 0,98). Con altri reagenti si ottengono risultati diversi. Il PT deve essere espresso in secondi, perché l'INR è calibrato e convalidato solo per le cumarine e non può essere usato per altri anticoagulanti.
Nei pazienti trattati con rivaroxaban per la TVP, l'EP e la prevenzione delle recidive, i percentili 5/95 per il PT (Neoplastin) 2 - 4 ore dopo l'assunzione delle compresse (cioè quando l'effetto è massimo) erano compresi tra 17 e 32 s per 15 mg di rivaroxaban due volte al giorno e tra 15 e 30 s per 20 mg di rivaroxaban una volta al giorno. Quando l'effetto è minimo (8 - 16 ore dopo l'assunzione della compressa) i percentili 5/95 per 15 mg due volte al giorno erano compresi tra 14 e 24 s, mentre per 20 mg una volta al giorno (18 - 30 ore dopo l'assunzione della compressa) erano compresi tra 13 e 20 s.
Nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare trattati con rivaroxaban per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica, i percentili 5/95 per il PT (Neoplastin) 1 - 4 ore dopo l'assunzione della compressa (cioè al momento dell'effetto massimo) erano compresi tra 14 e 40 s nei pazienti trattati con 20 mg una volta

al giorno e tra 10 e 50 s nei pazienti con compromissione renale moderata trattati con 15 mg una volta al giorno. Quando l'effetto è minimo (16 - 36 ore dopo l'assunzione della compressa) i percentili 5/95 per 20 mg una volta al giorno erano compresi tra 12 e 26 s, ed in pazienti con moderata compromissione renale trattati con 15 mg una volta al giorno erano compresi tra 12 e 26 s.
In uno studio di farmacologia clinica sulla possibilità di antagonizzare gli effetti farmacodinamici di rivaroxaban in soggetti adulti sani (n = 22), sono stati valutati gli effetti di dosi singole (50 UI/kg) di due diversi tipi di PCC, un PCC a 3 fattori (Fattori II, IX e X) e un PCC a 4 fattori (Fattori II, VII, IX e X). Il PCC a 3 fattori ha ridotto i valori medi di PT con Neoplastin di circa 1,0 secondo entro 30 minuti, rispetto alla riduzione di circa 3,5 secondi osservata con il PCC a 4 fattori. Al contrario, un PCC a 3 fattori ha avuto un maggiore e più rapido effetto complessivo di antagonizzare le variazioni nella generazione di trombina endogena rispetto al PCC a 4 fattori (vedere paragrafo 4.9).
Anche il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) e il HepTest sono aumentati in misura dose-dipendente; tuttavia, non sono consigliati per valutare gli effetti farmacodinamici di rivaroxaban.
Nella pratica clinica non è necessario un monitoraggio dei parametri della coagulazione durante il trattamento con rivaroxaban. Comunque, qualora clinicamente indicato, i livelli plasmatici di rivaroxaban possono essere misurati mediante un test 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 clinica e sicurezza
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) Eventi per 100 pz/anno**	**Warfarin titolato per un INR target di 2,5 (intervallo terapeutico da 2,0 a 3,0) Eventi per 100 pz/anno**	**HR (IC 95%) p-value, test per superiorità**
Ictus ed embolia sistemica non a carico del SNC	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
Ictus, embolia sistemica non a carico del SNC e morte vascolare	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Ictus, embolia sistemica non a carico del SNC, morte vascolare e infarto del miocardio	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
Ictus	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Embolia sistemica non a carico del SNC	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Infarto del miocardio	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

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

Popolazione in studio	**Pazienti con fibrillazione atriale non valvolare[a)]**		
Dose 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**
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 $CHADS_2$ 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 $CHADS_2$ 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 1504 pazienti (nuovi o già in trattamento con terapia anticoagulante orale) con fibrillazione atriale non valvolare a cui è stata programmata cardioversione. Lo scopo dello studio è stato di confrontare rivaroxaban con AVK a dose aggiustata (randomizzazione 2:1) per la prevenzione di eventi cardiovascolari. Le strategie utilizzate sono state cardioversione guidata da TEE (1-5 giorni di pre-trattamento) o cardioversione convenzionale (almeno tre settimane di pre-trattamento). L'esito primario di efficacia (tutti i tipi di ictus, attacco ischemico transitorio, embolismo sistemico non centrale, infarto 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 2124 pazienti con fibrillazione atriale non valvolare che erano stati sottoposti a PCI con posizionamento di stent per malattia aterosclerotica primaria. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 per una terapia complessiva di 12 mesi. Pazienti con pregresso ictus/TIA erano esclusi.
Il Gruppo 1 ha ricevuto rivaroxaban 15 mg una volta al giorno (10 mg una volta al giorno per pazienti con clearance della creatinina 30 - 49 mL/min) più un inibitore del P2Y12. Il Gruppo 2 ha ricevuto rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno più DAPT (doppia terapia anti-aggregante, ad esempio clopidogrel 75 mg [o un inibitore del P2Y12 alternativo] più acido acetilsalicilico [ASA] a basso dosaggio) per 1, 6 o 12 mesi, seguiti da rivaroxaban 15 mg (o 10 mg per pazienti con clearance della creatinina 30 - 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 (≥ 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); 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 sicurezza dello studio di fase III Einstein DVT

Popolazione in studio	**3.449 pazienti con trombosi venosa profonda acuta sintomatica**	
Dose e durata del trattamento	**Rivaroxaban[a)] 3, 6 o 12 mesi N=1.731**	**Enoxaparina/AVK[b)] 3, 6 o 12 mesi N=1.718**
TEV recidivante sintomatica*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP recidivante sintomatica	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP recidivante sintomatica	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP e TVP sintomatiche	1 (0,1%)	0
EP fatale/ morte in cui 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 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%, and 65% del tempo nei gruppi la cui durata di trattamento prevista era di 3, 6 e 12 mesi. Nel gruppo trattato con enoxaparina/AVK non c'era una chiara relazione tra il livello medio di TTR del centro (Time in Target INR Range tra 2,0 e 3,0) nei terzili di eguali dimensioni e l'incidenza della TEV recidivante (p=0,082 per interazione). All'interno del terzile più alto in base al centro, il 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 sicurezza dello studio di fase III Einstein PE

Popolazione in studio	**4.832 pazienti con EP sintomatica acuta**	
Dose e durata del trattamento	**Rivaroxaban[a)] 3, 6 o 12 mesi N=2.419**	**Enoxaparina/AVK[b)] 3, 6 o 12 mesi N=2.413**
TEV recidivante sintomatica*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP recidivante sintomatica	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP recidivante sintomatica	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP e TVP sintomatiche	0	2 (<0,1%)
EP fatale/ morte in cui l'EP non può essere esclusa	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Eventi 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 8).

Tabella 8: Risultati di efficacia e 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[a)] 3, 6 o 12 mesi N=4.150**	**Enoxaparina/AVK[b)] 3, 6 o 12 mesi N=4.131**
TEV recidivante sintomatica*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP recidivante sintomatica	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP recidivante sintomatica	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP e TVP sintomatiche	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
EP fatale/morte in cui l'EP non può essere esclusa	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Eventi 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 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**	
Posologia e durata del trattamento	**Rivaroxaban[a)] 6 o 12 mesi N = 602**	**Placebo 6 o 12 mesi N = 594**
TEV recidivante sintomatico*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP recidivante sintomatica	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP recidivante sintomatica	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP fatale/morte in cui l'EP non può essere esclusa	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Eventi 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 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 rivaroxaban20 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	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, recidive di TVE e morti per qualsiasi causa sono stati per rivaroxaban rispettivamente lo 0,7%, 1,4% e 0,5%. I pazienti presentavano al basale delle differenze tra cui l'età, la presenza/assenza di cancro e la compromissione della funzionalità renale. L'analisi statistica pre-specificata e stratificata tramite 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, 85/165 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 o 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 segnalato 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

Evento	**Rivaroxaban N=335***	**Confronto N=165***
Recidiva di TEV (endpoint di efficacia primario)	4 (1,2%, IC 95% 0,4% - 3,0%)	5 (3,0%, IC 95% 1,2% - 6,6%)
Composito: TEV recidivante sintomatico + peggioramento asintomatico alla ripetizione dell'imaging	5 (1,5%, IC 95% 0,6% - 3,4%)	6 (3,6%, IC 95% 1,6% - 7,6%)
Composito: TEV recidivante sintomatico + peggioramento asintomatico + nessuna variazione alla ripetizione dell'imaging	21 (6,3%, IC 95% 4,0% - 9,2%)	19 (11,5%, IC 95% 7,3% - 17,4%)
Normalizzazione alla ripetizione dell'imaging	128 (38,2%, IC 95% 33,0% - 43,5%)	43 (26,1%, IC 95% 19,8% - 33,0%)
Composito: TEV recidivante sintomatico + emorragia maggiore (beneficio clinico netto)	4 (1,2%, IC 95% 0,4% - 3,0%)	7 (4,2%, IC 95% 2,0% - 8,4%)
Embolia polmonare fatale o non fatale	1 (0,3%, IC 95% 0,0% - 1,6%)	1 (0,6%, IC 95% 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

	Rivaroxaban N=329*	**Confronto N=162***
Composito: Emorragia maggiore + CRNMB (endpoint di sicurezza primario)	10 (3,0%, IC 95% 1,6% - 5,5%)	3 (1,9%, IC 95% 0,5% - 5,3%)
Emorragia maggiore	0 (0,0%, IC 95% 0,0% - 1,1%)	2 (1,2%, IC 95% 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. 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 Xarelto in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella prevenzione di eventi tromboembolici (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
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 compressa.
L'assorbimento orale di rivaroxaban è pressoché completo e la biodisponibilità orale per la compressa da 2,5 mg e 10 mg è elevata (80 - 100%), indipendentemente dal digiuno o dall'assunzione di cibo.
L'assunzione con il cibo non influisce sulla AUC o sulla C_{max} di rivaroxaban alla dose di 2,5 mg e 10 mg.
A causa di un assorbimento ridotto, per la compressa da 20 mg è stata determinata una biodisponibilità orale del 66% in condizioni di digiuno. In caso di assunzione delle compresse di 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 compresse di rivaroxaban da 15 mg e 20 mg devono essere assunte con il cibo (vedere paragrafo 4.2).
La farmacocinetica di rivaroxaban è grosso modo lineare fino a circa 15 mg una volta al giorno in condizioni di digiuno. Con l'assunzione di cibo, per le compresse di 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 and C_{max}) è stata paragonabile per 20 mg di rivaroxaban somministrato per via orale come compressa frantumata mescolata con purea di mele o risospesa in acqua e somministrata tramite sonda gastrica seguita da un pasto liquido, in confronto alla compressa intera. In considerazione del profilo farmacocinetico di rivaroxaban, prevedibile e proporzionale alla dose, i risultati di biodisponibilità ottenuti in questo studio sono verosimilmente applicabili anche a dosi minori di rivaroxaban.

Popolazione pediatrica
I bambini hanno ricevuto le compresse 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 delle formulazioni in compresse o granuli per sospensione orale. Non sono state osservate differenze nella velocità di assorbimento né nella sua entità tra la formulazione in compresse e quella 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.

Rivaroxaban 20 mg compresse deve essere assunto con l'alimentazione o con il cibo (vedere paragrafo 4.2).

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

Popolazione pediatrica
Nei bambini, fra gruppi di differenti età, e nel confronto con la popolazione adulta, i dati *in vitro* non indicano differenze rilevanti sul legame di rivaroxaban con le 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 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.

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 (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 rispettivamente di 0,5-< 2 anni e di meno di 0,5 anni.

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 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
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 fra pazienti caucasici, afroamericani, ispanici, giapponesi o cinesi riguardo alla farmacocinetica e alla 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 cirrotici adulti 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).
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, sulla base della determinazione della clearance della creatinina. Nei soggetti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina 50 - 80 mL/min), moderata (clearance della creatinina 30 - 49 mL/min) e grave (clearance della creatinina 15 - 29 mL/min), le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban (AUC) sono risultate aumentate, rispettivamente, di 1,4, 1,5 e 1,6 volte. Gli aumenti corrispondenti degli effetti farmacodinamici erano più pronunciati. Nei soggetti con compromissione renale lieve, moderata e grave, l'inibizione globale dell'attività del fattore Xa è risultata aumentata, rispettivamente, di 1,5, 1,9 e 2,0 volte in confronto ai volontari sani; similmente, il PT è risultato aumentato, rispettivamente, di 1,3, 2,2 e 2,4 volte. Non sono disponibili dati in pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min.
A causa dell'elevato legame con le proteine plasmatiche, non si prevede che rivaroxaban sia dializzabile.
Si sconsiglia l'uso in pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min. 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^2).

<u>Dati farmacocinetici nei pazienti</u>
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

Intervalli temporali								
o.d.	**N**	**12-< 18 anni**	**N**	**6-< 12 anni**				
2,5-4 h post	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 h post	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
b.i.d.	**N**	**6-< 12 anni**	**N**	**2-< 6 anni**	**N**	**0,5-< 2 anni**		
2,5-4 h post	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16 h post	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
t.i.d.	**N**	**2-< 6 anni**	**N**	**Nascita-< 2 anni**	**N**	**0,5-< 2 anni**	**N**	**Nascita-< 0,5 anni**
0,5-3 h post	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 h post	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	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 viene descritto al meglio tramite un modello E_{max}. Per il PT, il modello di regressione lineare generalmente descrive meglio i dati. A seconda dei differenti reagenti usati, lo slope differisce considerevolmente. Quando è stato usato Neoplastin per il PT, il PT basale era di circa 13 s e lo slope di circa 3-4 s/(100 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 stabilite nell'indicazione prevenzione dell'ictus e dell'embolia polmonare nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare.

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.

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 incremento non dose correlato nell'emorragia periinsulare. Non sono state osservate evidenze di tossicità specifica per gli organi bersaglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Lattosio monoidrato
Ipromellosa (2910)
Sodio laurilsolfato
Magnesio stearato

Pellicola di rivestimento:
Macrogol (3350)
Ipromellosa (2910)
Titanio diossido (E 171)
Ferro ossido rosso (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Compresse frantumate
Le compresse frantumate di rivaroxaban sono stabili in acqua e purea di mele fino a 4 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Scatole da 10, 14, 28 o 98 compresse rivestite con film in blister in PP/alluminio.
Scatole da 10 x 1 o 100 x 1 compresse rivestite con film in blister in PP/alluminio divisibile per dose unitaria.
Confezioni multiple contenenti 10 confezioni da 10 x 1 (100 compresse rivestite con film) in blister in PP/alluminio divisibile per dose unitaria.
Scatole da 14 compresse rivestite con film in blister in PVC/PVDC/alluminio.
Flaconi in HDPE con tappo a vite in PP contenenti 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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. Dopo la somministrazione di una compressa frantumata di rivaroxaban da 15 mg o 20 mg, la dose deve essere seguita immediatamente da nutrizione enterale.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

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

EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/24, EU/1/08/472/037, EU/1/08/472/039,
EU/1/08/472/049.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 settembre 2008
Data del rinnovo più recente: 22 maggio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Confezione di inizio trattamento

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 15 mg compresse rivestite con film
Xarelto 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film da 15 mg contiene 15 mg di rivaroxaban.
Ogni compressa rivestita con film da 20 mg contiene 20 mg di rivaroxaban.

Eccipiente con effetti noti
Ogni compressa rivestita con film da 15 mg contiene 24,13 mg di lattosio (come monoidrato), vedere paragrafo 4.4.
Ogni compressa rivestita con film da 20 mg contiene 21,76 mg di lattosio (come monoidrato), vedere paragrafo 4.4.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Compressa rivestita con film da 15 mg: compresse di colore rosso, rotonde, biconvesse (diametro 6 mm, raggio di curvatura 9 mm), con la croce BAYER impressa su di un lato e "15" e un triangolo impressi sull'altro lato.
Compressa rivestita con film da 20 mg: compresse di colore rosso marrone, rotonde, biconvesse (diametro 6 mm, raggio di curvatura 9 mm), con la croce BAYER impressa su di un lato e "20" e un triangolo impressi sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

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

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

La confezione di inizio trattamento di 4 settimane di Xarelto è indirizzata ai pazienti che cambieranno dose da 15 mg due volte al giorno a 20 mg una volta al giorno a partire dal giorno 22 (vedere paragrafo 6.5).
Per pazienti con compromissione della funzionalità renale moderata o grave, per i quali si è deciso un dosaggio dopo il giorno 22 di 15 mg una volta al giorno, sono disponibili altre confezioni contenenti solo compresse rivestite con film da 15 mg (vedere le istruzioni sul dosaggio nella sezione di seguito "Popolazioni Particolari").

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

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

Passaggio dagli antagonisti della vitamina K (AVK) a Xarelto
Nei pazienti sottoposti a trattamento per la TVP, l'EP e la prevenzione delle recidive, il trattamento con AVK deve essere interrotto e la terapia con Xarelto iniziata quando l'International Normalised Ratio (INR) è $\leq 2,5$.
Nei pazienti che passano dagli AVK a Xarelto, dopo l'assunzione di Xarelto i valori dell'INR saranno falsamente elevati. L'INR non è indicato per misurare l'attività anticoagulante di Xarelto e quindi non deve essere utilizzato (vedere paragrafo 4.5).

Passaggio da Xarelto agli antagonisti della vitamina K (AVK)
Durante la transizione da Xarelto agli AVK esiste la possibilità di un effetto anticoagulante inadeguato. Ogni qualvolta si passi ad un altro anticoagulante deve essere assicurato un livello di anticoagulazione adeguato e continuo. Si noti che Xarelto può contribuire a innalzare l'INR.
Nei pazienti che passano da Xarelto agli AVK, gli AVK devono essere somministrati in associazione fino a che l'INR sia $\geq 2,0$. Nei primi due giorni della fase di transizione, la posologia degli AVK deve essere quella iniziale standard mentre, successivamente, sarà basata sull'INR. Nella fase di trattamento concomitante con Xarelto e AVK, l'INR deve essere determinato non prima che siano trascorse 24 ore dalla dose precedente di Xarelto, ma prima della dose successiva. Dopo l'interruzione di Xarelto, l'INR può essere determinato in modo affidabile dopo che siano trascorse almeno 24 ore dall'ultima dose (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Passaggio dagli anticoagulanti parenterali a Xarelto
Nei pazienti in trattamento con un anticoagulante parenterale, interrompere il trattamento con l'anticoagulante parenterale e iniziare la terapia con Xarelto da 0 a 2 ore prima del momento in cui sarebbe dovuta avvenire la successiva somministrazione del medicinale parenterale (ad es. 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 Xarelto agli anticoagulanti parenterali
Somministrare la prima dose dell'anticoagulante parenterale quando la dose successiva di Xarelto avrebbe dovuto essere somministrata.

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

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

- Per il trattamento della TVP, trattamento dell'EP e la prevenzione delle recidive di TVP ed EP, i pazienti devono essere trattati con 15 mg due volte al giorno nelle prime 3 settimane. Successivamente, 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
Xarelto è controindicato nei pazienti con patologie epatiche associate a coagulopatia e rischio emorragico clinicamente significativo, compresi i pazienti cirrotici con Child Pugh B e C (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Popolazione anziana
Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2)

Peso corporeo
Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2)

Sesso
Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2)

Popolazione pediatrica
La confezione di inizio trattamento di Xarelto non deve essere usata in bambini di età compresa tra 0 e 18 anni perché è progettata specificatamente per il trattamento di pazienti adulti e non è appropriata per l'uso in pazienti pediatrici.

Modo di somministrazione
Xarelto è per uso orale.
Le compresse devono essere assunte con del cibo (vedere paragrafo 5.2).

Frantumazione delle compresse
Per i pazienti incapaci di deglutire le compresse intere, la compressa di Xarelto può essere frantumata e mescolata con un po' d'acqua o purea di mele immediatamente prima dell'uso e somministrata per via orale. Dopo la somministrazione delle compresse rivestite con film frantumate da 15 mg o 20 mg di Xarelto, la dose deve essere seguita immediatamente dall'assunzione di cibo.
Una volta frantumata, la compressa può anche essere somministrata tramite sonda gastrica (vedere paragrafi 5.2 e 6.6).

4.3 Controindicazioni

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

Emorragie clinicamente significative in atto.

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

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

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

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

<u>Rischio emorragico</u>
Come con gli altri anticoagulanti, i pazienti che assumono Xarelto devono essere attentamente monitorati in relazione ai segni di sanguinamento. Si raccomanda di usarlo con cautela nelle condizioni di aumentato rischio di emorragia. La somministrazione di Xarelto 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 sintomi di complicanze emorragiche e anemia dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.8).
Una riduzione dell'emoglobina o della pressione arteriosa di origine sconosciuta deve indurre a ricercare un focolaio emorragico.

Anche se il trattamento con rivaroxaban non richiede il monitoraggio continuo dell'esposizione, la misurazione dei livelli di rivaroxaban con un dosaggio quantitativo calibrato anti-fattore Xa può essere utile

in situazioni eccezionali, quando la conoscenza dell'esposizione a rivaroxaban può essere d'aiuto nel prendere una decisione clinica, come nei casi di sovradosaggio e di chirurgia d'emergenza (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione renale
Nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 mL/min), i livelli plasmatici di rivaroxaban possono aumentare in misura significativa (in media 1,6 volte), e questo può aumentare il rischio emorragico. Xarelto deve essere usato con cautela nei pazienti con clearance della creatinina compresa fra 15 e 29 mL/min. Non è raccomandato l'uso in pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).
Xarelto dev'essere usato con cautela anche nei pazienti con compromissione renale che stanno assumendo altri medicinali che aumentano le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban (vedere paragrafo 4.5).

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

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

Altri fattori di rischio emorragico
Come con altri antitrombotici, rivaroxaban non è raccomandato nei pazienti ad aumentato rischio emorragico, come in caso di:
- disturbi emorragici congeniti o acquisiti
- ipertensione arteriosa grave non controllata
- altra malattia gastrointestinale senza ulcerazione attiva che può potenzialmente portare a complicanze emorragiche (per esempio malattia infiammatoria intestinale, esofagite, gastrite e malattia da reflusso gastroesofageo)
- retinopatia vascolare
- bronchiectasia o anamnesi di emorragia polmonare

Pazienti con cancro
Pazienti con malattia maligna possono essere contemporaneamente a più alto rischio di sanguinamento e trombosi. In pazienti con cancro in fase attiva, il beneficio individuale del trattamento antitrombotico deve essere valutato rispetto al rischio di sanguinamento, in relazione a sede del tumore, terapia antineoplastica e stadio della malattia. Durante la terapia con rivaroxaban, i tumori localizzati nel tratto gastrointestinale o genitourinario sono stati associati con un aumento del rischio di sanguinamento.
In pazienti con neoplasie maligne, ad alto rischio di sanguinamento, l'uso di rivaroxaban è controindicato (vedere 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 transcatetere (TAVR). La sicurezza e l'efficacia di Xarelto 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 Xarelto in questa popolazione di pazienti. Il trattamento con Xarelto 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 EP emodinamicamente instabili o pazienti che necessitano di trombolisi od embolectomia polmonare
Xarelto non è raccomandato come alternativa all'eparina non frazionata in pazienti con embolia polmonare che sono emodinamicamente instabili o che possono essere sottoposti a trombolisi od embolectomia polmonare, in quanto la sicurezza e l'efficacia di Xarelto non sono state valutate in queste condizioni cliniche.

Anestesia o puntura spinale /epidurale
In caso di anestesia neurassiale (anestesia spinale /epidurale) o puntura spinale/epidurale, i pazienti trattati con agenti antitrombotici per la prevenzione delle complicanze tromboemboliche sono esposti al rischio di ematoma epidurale o spinale, che può causare una paralisi prolungata o permanente. Questo rischio può aumentare in caso di uso post-operatorio di cateteri epidurali a permanenza o di uso congiunto di medicinali che alterano l'emostasi. Il rischio può aumentare anche in caso di puntura epidurale o spinale traumatica o ripetuta. I pazienti devono essere controllati frequentemente riguardo a segni e sintomi di alterazioni neurologiche (ad es. intorpidimento o debolezza degli arti inferiori, disfunzione intestinale o vescicale). In presenza di compromissione neurologica sono necessari una diagnosi e un trattamento immediati. Prima dell'intervento neurassiale, il medico deve valutare il rapporto tra il beneficio atteso e il rischio presente nei pazienti in terapia anticoagulante o nei pazienti per i quali è in programma una terapia anticoagulante per la profilassi antitrombotica. Non vi è alcuna esperienza clinica riguardo l'uso di rivaroxaban 15 mg o 20 mg in queste situazioni.
Al fine di ridurre il potenziale rischio di sanguinamento associato all'uso concomitante di rivaroxaban ed anestesia neurassiale (epidurale/spinale) o puntura spinale, si prenda in considerazione il profilo farmacocinetico di rivaroxaban. E' preferibile posizionare o rimuovere un catetere epidurale o eseguire una puntura lombare quando si stima che l'effetto anticoagulante di rivaroxaban sia basso. Tuttavia, non è noto il tempo esatto per raggiungere, in ciascun paziente, un effetto anticoagulante sufficientemente basso.
Per la rimozione di un catetere epidurale tenuto conto delle caratteristiche PK generali deve trascorrere almeno il doppio dell'emivita, ovvero almeno 18 ore nei pazienti giovani e 26 ore nei pazienti anziani, dopo l'ultima somministrazione di rivaroxaban (vedere paragrafo 5.2).
In seguito a rimozione del catetere, devono trascorrere almeno 6 ore prima che venga somministrata la dose successiva di rivaroxaban.
In caso di puntura traumatica, la somministrazione di rivaroxaban deve essere rimandata di 24 ore.

Raccomandazioni posologiche prima e dopo procedure invasive e interventi chirurgici
Qualora siano necessari una procedura invasiva o un intervento chirurgico, il trattamento con Xarelto 15 mg/Xarelto 20 mg deve essere interrotto, se possibile e sulla base del giudizio clinico del medico, almeno 24 ore prima dell'intervento.
Se la procedura non può essere rimandata, l'aumentato rischio emorragico deve essere valutato in rapporto all'urgenza dell'intervento.
Il trattamento con Xarelto deve essere ripreso al più presto dopo la procedura invasiva o l'intervento chirurgico, non appena la situazione clinica lo consenta e sia stata raggiunta un'emostasi adeguata, in base alla valutazione del medico (vedere paragrafo 5.2).

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

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
Xarelto 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 C_{max} media di rivaroxaban, con aumento significativo degli effetti farmacodinamici: ciò può essere causa di un aumento del rischio emorragico. Pertanto, l’uso di Xarelto è sconsigliato nei pazienti in trattamento concomitante per via sistemica con antimicotici azolici, quali ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo, o con inibitori delle proteasi del HIV. Questi principi attivi sono inibitori potenti del CYP3A4 e della P-gp (vedere paragrafo 4.4).

Si ritiene che i principi attivi che inibiscono in misura significativa solo una delle vie metaboliche di rivaroxaban, il CYP3A4 oppure la P-gp, aumentino le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban in misura minore. La claritromicina (500 mg due volte al giorno), ad esempio, considerata un inibitore potente del CYP3A4 e un inibitore moderato della P-gp, ha indotto un aumento di 1,5 volte dell’AUC media di rivaroxaban e un aumento di 1,4 volte della C_{max}. 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 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 insufficienza renale: vedere paragrafo 4.4).

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

Anticoagulanti
Dopo somministrazione congiunta di enoxaparina (40 mg dose singola) e rivaroxaban (10 mg dose singola) è stato osservato un effetto additivo sull'attività anti-fattore Xa in assenza di altri effetti sui test della coagulazione (PT, aPTT). L'enoxaparina non ha modificato la farmacocinetica di rivaroxaban.
A causa del rischio emorragico aumentato, occorre usare cautela in caso di trattamento concomitante con qualsiasi altro anticoagulante (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

FANS/antiaggreganti piastrinici
Dopo somministrazione concomitante di rivaroxaban(15 mg) e 500 mg di naproxene non sono stati osservati aumenti clinicamente rilevanti del tempo di emorragia. Tuttavia, alcuni soggetti possono presentare una risposta farmacodinamica più pronunciata.
Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche clinicamente significative in caso di co-somministrazione di rivaroxaban e 500 mg di acido acetilsalicilico.
Il clopidogrel (dose di carico di 300 mg, seguita da una dose di mantenimento di 75 mg) non ha mostrato alcuna interazione farmacocinetica con rivaroxaban (15 mg), ma in una sottopopolazione di pazienti è stato osservato un aumento rilevante del tempo di emorragia, non correlato al grado di aggregazione piastrinica o ai livelli di P-selectina o del recettore GPIIb/IIIa.
Usare cautela se i pazienti sono trattati congiuntamente 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_{valle}) di rivaroxaban (24 ore dopo l'assunzione precedente di rivaroxaban) perché, in quel momento, tale test è influenzato in misura minima da rivaroxaban.
Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra warfarin e rivaroxaban.

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza
La sicurezza di rivaroxaban è stata determinata in 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 chirurgica 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 sindrome coronarica acuta (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 delle reazioni avverse selezionate" più avanti). I sanguinamenti segnalati più comunemente sono stati epistassi (4,5%) ed emorragia del tratto gastrointestinale (3,8%).

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

Indicazione	**Sanguinamenti di qualsiasi tipo**	**Anemia**
Prevenzione della TEV nei pazienti adulti sottoposti a interventi elettivi di sostituzione chirurgica 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

Elenco tabellare delle reazioni avverse
La frequenza delle reazioni avverse osservate con Xarelto 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 (≥ 1/10)
comune (≥ 1/100, < 1/10)
non comune (≥ 1/1 000, < 1/100)
raro(≥ 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
Patologie del sistema emolinfopoietico				
Anemia (incl. i rispettivi parametri di laboratorio)	Piastrinosi (incl. conta delle piastrine aumentata)[A], trombocitopenia			
Disturbi del sistema immunitario				
	Reazione allergica, dermatite allergica, angioedema ed edema allergico		Reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico	
Patologie del sistema nervoso				
Capogiro, cefalea	Emorragia cerebrale e intracranica, sincope			
Patologie dell'occhio				
Emorragia dell'occhio (incl. emorragia della congiuntiva)				
Patologie cardiache				
	Tachicardia			
Patologie vascolari				
Ipotensione, ematoma				
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
Epistassi, emottisi			Polmonite eosinofila	
Patologie gastrointestinali				
Sanguinamento gengivale, emorragia del tratto gastrointestinale (incl. emorragia rettale), dolori gastrointestinali e addominali, dispepsia, nausea, stipsi[A], diarrea, vomito[A]	Bocca secca			
Patologie epatobiliari				
Transaminasi aumentate	Compromissione epatica, bilirubina aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata [A], GGT aumentata[A]	Itterizia, bilirubina coniugata aumentata (con o senza contemporaneo aumento della ALT), colestasi, epatite (incluso traumatismo epatocellulare)		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				

Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Prurito (incl. casi non comuni di prurito generalizzato), eruzione cutanea, ecchimosi, emorragia cutanea e sottocutanea	Orticaria		Sindrome di Stevens-Johnson/ Necrolisi Epidermica Tossica, Sindrome DRESS	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				
Dolore a un arto[A]	Emartrosi	Emorragia muscolare		Sindrome compartimentale secondaria a sanguinamento
Patologie renali e urinarie				
Emorragia del tratto urogenitale (incl. ematuria e menorragia[B]), compromissione renale (incl. creatininemia aumentata, urea ematica aumentata)				Insufficienza renale/insufficienza renale acuta secondaria a sanguinamento tale da causare ipoperfusione, nefropatia da anticoagulanti
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione				
Febbre[A], edema periferico, riduzione delle forze e dell'energia (incl. stanchezza e astenia)	Sensazione di star poco bene (incl. malessere)	Edema localizzato[A]		
Esami diagnostici				
	LDH aumentata[A], lipasi aumentata[A], amilasi aumentata[A]			
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura				
Emorragia post-procedurale (incl. anemia postoperatoria ed emorragia della ferita), contusione, secrezione della ferita[A]		Pseudoaneurisma vascolare[C]		

A: osservato nella prevenzione della 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 Xarelto 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 tumefazione di origine sconosciuta, dispnea e shock di origine non nota. In alcuni casi, come conseguenza dell'anemia, sono stati osservati sintomi di ischemia cardiaca come dolore toracico o angina pectoris.
Con Xarelto sono state segnalate le note complicanze del sanguinamento grave, come la sindrome compartimentale e l'insufficienza renale dovuta a ipoperfusione o 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 riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati rari casi di sovradosaggio fino a 1.960 mg. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere osservato attentamente per complicanze emorragiche o altre reazioni avverse (vedere paragrafo "Gestione delle emorragie"). A causa dell'assorbimento limitato, ci si attende un effetto tetto senza ulteriori aumenti dell'esposizione plasmatica media a dosi sovraterapeutiche di 50 mg di rivaroxaban o superiori.
Uno specifico agente antagonista (andexanet alfa) che contrasta l'effetto farmacodinamico di rivaroxaban è disponibile (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di andexanet alfa).
In caso di sovradosaggio di rivaroxaban può essere preso in considerazione l'uso di carbone vegetale attivo per ridurre l'assorbimento.

Gestione dell'emorragia
Qualora si verificasse una complicanza emorragica in un paziente trattato con rivaroxaban, la successiva somministrazione di rivaroxaban 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 ne è stato dimostrato alcun effetto sulle piastrine.

Effetti farmacodinamici
Nell'uomo è stata osservata un'inibizione dose-dipendente dell'attività del fattore Xa. Se il test viene effettuato con Neoplastin, il tempo di protrombina (PT) è influenzato da rivaroxaban in misura dose-dipendente, con una stretta correlazione con le concentrazioni plasmatiche (r uguale a 0,98). Con altri reagenti si ottengono risultati diversi. Il PT deve essere espresso in secondi, perché l'INR è calibrato e convalidato solo per le cumarine e non può essere usato per altri anticoagulanti.
Nei pazienti trattati con rivaroxaban per la TVP, l'EP e la prevenzione delle recidive, i percentili 5/95 per il PT (Neoplastin) 2 - 4 ore dopo l'assunzione delle compresse (cioè quando l'effetto è massimo) erano compresi tra 17 e 32 s per 15 mg di rivaroxaban due volte al giorno e tra 15 e 30 s per 20 mg di rivaroxaban una volta al giorno. Quando l'effetto è minimo (8 - 16 ore dopo l'assunzione della compressa) i percentili 5/95 per 15 mg due volte al giorno erano compresi tra 14 e 24 s, mentre per 20 mg una volta al giorno (18 - 30 ore dopo l'assunzione della compressa) erano compresi tra 13 e 20 s.
Nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare trattati con rivaroxaban per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica, i percentili 5/95 per il PT (Neoplastin) 1 - 4 ore dopo l'assunzione della compressa (cioè al momento dell'effetto massimo) erano compresi tra 14 e 40 s nei pazienti trattati con 20 mg una volta al giorno e tra 10 e 50 s nei pazienti con compromissione renale moderata trattati con 15 mg una volta al giorno. Quando l'effetto è minimo (16 - 36 ore dopo l'assunzione della compressa) i percentili 5/95 per 20 mg una volta al giorno erano compresi tra 12 e 26 s, ed in pazienti con moderata compromissione renale trattati con 15 mg una volta al giorno erano compresi tra 12 e 26 s.
In uno studio di farmacologia clinica sulla possibilità di antagonizzare gli effetti farmacodinamici di rivaroxaban in soggetti adulti sani (n = 22), sono stati valutati gli effetti di dosi singole (50 UI/kg) di due diversi tipi di PCC, un PCC a 3 fattori (Fattori II, IX e X) e un PCC a 4 fattori (Fattori II, VII, IX e X). Il PCC a 3 fattori ha ridotto i valori medi di PT con Neoplastin di circa 1,0 secondo entro 30 minuti, rispetto alla riduzione di circa 3,5 secondi osservata con il PCC a 4 fattori. Al contrario, un PCC a 3 fattori ha avuto un maggiore e più rapido effetto complessivo di antagonizzare le variazioni nella generazione di trombina endogena rispetto al PCC a 4 fattori (vedere paragrafo 4.9). Anche il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) e il HepTest sono aumentati in misura dose-dipendente; tuttavia, non sono consigliati per valutare gli effetti farmacodinamici di rivaroxaban.
Nella pratica clinica non è necessario un monitoraggio dei parametri della coagulazione durante il trattamento con rivaroxaban. Comunque, qualora clinicamente indicato, i livelli plasmatici di rivaroxaban possono essere misurati mediante un test quantitativo anti-fattore Xa opportunamente calibrato (vedere paragrafo 5.2).

Efficacia clinica e sicurezza
Trattamento della TVP, dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP
Il programma clinico di 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 eradi 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 (≥ 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). Rivaroxban 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 4) 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 4: Risultati di efficacia e sicurezza dello studio di fase III Einstein DVT

Popolazione in studio	**3.449 pazienti con trombosi venosa profonda acuta sintomatica**	
Dose e durata del trattamento	**Rivaroxaban[a)] 3,6 o 12 mesi N=1.731**	**Enoxaparina/AVK[b)] 3,6 o 12 mesi N=1.718**
TEV recidivante sintomatica*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP recidivante sintomatica	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP recidiva sintomatica	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP e TVP sintomatiche	1 (0,1%)	0
EP fatale/ morte in cui 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 5) 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%, and 65% del tempo nei gruppi la cui durata di trattamento prevista era di 3, 6 e 12 mesi. Nel gruppo trattato con enoxaparina/AVK non c'era una chiara relazione tra il livello medio di TTR del centro (Time in Target INR Range tra 2,0 e 3,0) nei terzili di eguali dimensioni e l'incidenza della TEV recidivante (p=0,082 per interazione). All'interno del terzile più alto in base al centro, il 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 5: Risultati di efficacia e sicurezza dello studio di fase III Einstein PE

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

Tabella 6: Risultati di efficacia e 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[a)] 3, 6 o 12 mesi N=4.150**	**Enoxaparina/AVK[b)] 3, 6 o 12 mesi N=4.131**
TEV recidivante sintomatica*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP recidivante sintomatica	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP recidivante sintomatica	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP e TVP sintomatiche	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
EP fatale/morte in cui l'EP non può essere esclusa	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Eventi 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 7), 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 7: Risultati di efficacia e sicurezza dello studio di fase III Einstein Extension

Popolazione in studio	**1.197 pazienti hanno proseguito il trattamento e la prevenzione del tromboembolismo venoso recidivante**	
Dose e durata del trattamento	**Rivaroxaban[a)] 6 o 12 mesi N = 602**	**Placebo 6 o 12 mesi N = 594**
TEV recidivante sintomatico*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP recidivante sintomatica	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP recidivante sintomatica	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP fatale/morte in cui l'EP non può essere esclusa	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Eventi 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 8), 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 8: 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, recidive di TVE e morti per qualsiasi causa sono stati per rivaroxaban rispettivamente lo 0,7%, 1,4% e 0,5%. I pazienti presentavano al basale delle differenze tra cui l'età, la presenza/assenza di cancro e la compromissione della funzionalità renale. L'analisi statistica pre-specificata e stratificata tramite propensity-score è stata utilizzata al fine di ridurre le differenze al basale, sebbene dei fattori confondenti possono, nonostante tutto, influenzare il risultato. I rapporti di rischio nel confronto tra rivaroxaban e la terapia standard of care corretti per sanguinamenti maggiori, recidive di TVE e morti per qualsiasi causa erano rispettivamente 0,77 (IC 95% 0,40 - 1,50), 0,91 (IC 95% 0,54 - 1,54) e 0,51 (IC 95% 0,24 - 1,07).
Questi risultati in pazienti osservati nella pratica clinica sono coerenti con il profilo di sicurezza definito per questa indicazione.

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

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

Popolazione pediatrica
La confezione di inizio trattamento di Xarelto è progettata specificatamente per il trattamento di pazienti adulti e non è appropriata per l'uso in pazienti pediatrici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Rivaroxaban è assorbito rapidamente e le concentrazioni massime (C_{max}) si riscontrano 2 - 4 ore dopo l'assunzione della compressa.
L'assorbimento orale di rivaroxaban è pressoché completo e la biodisponibilità orale per la compressa da 2,5 mg e 10 mg è elevata (80 - 100%), indipendentemente dal digiuno o dall'assunzione di cibo.
L'assunzione con il cibo non influisce sulla AUC o sulla C_{max} di rivaroxaban alla dose di 2,5 mg e 10 mg.
A causa di un assorbimento ridotto, per la compressa da 20 mg è stata determinata una biodisponibilità orale del 66% in condizioni di digiuno. In caso di assunzione delle compresse di 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 compresse di rivaroxaban da 15 mg e 20 mg devono essere assunte con il cibo (vedere paragrafo 4.2).
La farmacocinetica di rivaroxaban è grosso modo lineare fino a circa 15 mg una volta al giorno in condizioni di digiuno. Con l'assunzione di cibo, per le compresse di 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 and C_{max}) è stata paragonabile per 20 mg di rivaroxaban somministrato per via orale come compressa frantumata mescolata con purea di mele o risospesa in acqua e somministrata tramite sonda gastrica seguita da un pasto liquido, in confronto alla compressa intera. In considerazione del profilo farmacocinetico di rivaroxaban, prevedibile e proporzionale alla dose, i risultati di biodisponibilità ottenuti in questo studio sono verosimilmente applicabili anche a dosi minori di rivaroxaban.

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

Biotrasformazione ed eliminazione
Approssimativamente i 2/3 della dose somministrata di rivaroxaban subiscono una degradazione metabolica; una metà viene poi eliminata per via renale e l'altra metà per via fecale. Il rimanente 1/3 della dose

somministrata viene escreto direttamente per via renale come principio attivo immodificato nelle urine, principalmente per secrezione renale attiva.
Rivaroxaban viene metabolizzato tramite il CYP3A4, il CYP2J2 e con meccanismi indipendenti dal CYP. La degradazione ossidativa del gruppo morfolinone e l'idrolisi dei legami ammidici sono i siti principali di biotrasformazione. In base ai dati ottenuti *in vitro*, rivaroxaban è un substrato delle proteine di trasporto P-gp (glicoproteina P) e Bcrp (breast cancer resistance protein).
Rivaroxaban immodificato è il composto principale presente nel plasma umano, nel quale non si rilevano metaboliti importanti o attivi circolanti. Con una clearance sistemica di circa 10 l/h, rivaroxaban può essere definito una sostanza a bassa clearance. Dopo somministrazione endovenosa di una dose di 1 mg, l'emivita di eliminazione è di circa 4,5 ore. Dopo somministrazione orale, l'eliminazione viene ad essere limitata dal tasso di assorbimento. L'eliminazione di rivaroxaban dal plasma avviene con un'emivita terminale di 5 - 9 ore nei soggetti giovani e di 11 - 13 ore negli anziani.

Popolazioni particolari

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

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

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

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

Compromissione epatica
Nei pazienti cirrotici con lieve compromissione epatica (classificati come Child Pugh A) sono state osservate solo lievi variazioni della farmacocinetica di rivaroxaban (aumento medio di 1,2 volte dell'AUC di rivaroxaban), pressoché paragonabili a quelle del gruppo sano di controllo. Nei pazienti cirrotici con moderata compromissione epatica (classificati come Child Pugh B), l'AUC media di rivaroxaban è risultata significativamente aumentata di 2,3 volte rispetto ai volontari sani. L'AUC del farmaco non legato è risultata aumentata di 2,6 volte. Questi pazienti presentavano anche ridotta eliminazione renale di rivaroxaban, similmente ai pazienti con moderata compromissione renale. Non sono disponibili dati relativi ai pazienti con grave compromissione epatica.
L'inibizione dell'attività del fattore Xa è risultata aumentata di 2,6 volte nei pazienti con moderata compromissione epatica rispetto ai volontari sani; anche il prolungamento del PT è risultato aumentato di 2,1 volte. I pazienti con moderata compromissione epatica sono risultati più sensibili a rivaroxaban, con conseguente aumento dell'inclinazione della retta di correlazione PK/PD tra concentrazione e PT.
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.
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 viene descritto al meglio tramite un modello E_{max}. Per il PT, il modello di regressione lineare generalmente descrive meglio i dati. A seconda dei differenti reagenti usati, lo slope differisce considerevolmente. Quando è stato usato Neoplastin per il PT, il PT basale era di circa 13 s e lo slope di circa 3-4 s/(100 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 confezione di inizio trattamento di Xarelto è progettata specificatamente per il trattamento di pazienti adulti e non è appropriata per l'uso in pazienti pediatrici.

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:
Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Lattosio monoidrato
Ipromellosa (2910)
Sodio laurilsolfato
Magnesio stearato

Pellicola di rivestimento:
Macrogol (3350)
Ipromellosa (2910)
Titanio diossido (E 171)
Ferro ossido rosso (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Compresse frantumate
Le compresse frantumate di rivaroxaban sono stabili in acqua e purea di mele fino a 4 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione iniziale di trattamento per le prime 4 settimane di trattamento:
Un contenitore a portafoglio contenente 49 compresse rivestite con film in blister in PP/alluminio:
42 compresse rivestite con film da15 mg e 7 compresse rivestite con film da 20 mg.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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. Dopo la somministrazione di una compressa frantumata di rivaroxaban da 15 mg o 20 mg, la dose deve essere immediatamente seguita da nutrizione enterale.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

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

EU/1/08/472/040

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 settembre 2008
Data del rinnovo più recente: 22 maggio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto1 mg/mL granuli per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

I granuli contengono 19,7 mg di rivaroxaban per grammo.
Ogni flacone contiene 51,7 mg di rivaroxaban o 103,4 mg di rivaroxaban.
Dopo la ricostituzione, la sospensione orale contiene 1 mg di rivaroxaban per mL.

Eccipiente con effetti noti
Ogni mL della sospensione orale ricostituita contiene 1,8 mg di sodio benzoato (E 211), vedere paragrafo 4.4.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Granuli per sospensione orale
Granuli bianchi

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del tromboembolismo venoso (TEV) e prevenzione delle recidive di TEV nei neonati a termine, nei lattanti e bambini piccoli, nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni dopo almeno 5 giorni di trattamento anticoagulante parenterale iniziale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
La dose e la frequenza di somministrazione sono determinate in base al peso corporeo (Tabella 1).

Tabella 1: Dose raccomandata di Xarelto in pazienti pediatrici dai neonati a termine (dopo almeno 10 giorni di nutrizione orale e di peso pari ad almeno 2,6 kg) ai bambini di età inferiore a 18 anni

Peso corporeo [kg]		**Regime Dose di rivaroxaban**			**Dose giornaliera totale**	**Siringa blu adatta**
		(1 mg di rivaroxaban corrisponde a 1 mL di sospensione)				
Min	**Max**	**una volta al giorno**	**2 volte al giorno**	**3 volte al giorno**		
2,6	< 3			0,8 mg	2,4 mg	1 mL
3	< 4			0,9 mg	2,7 mg	1 mL
4	< 5			1,4 mg	4,2 mg	5 mL
5	< 7			1,6 mg	4,8 mg	5 mL
7	< 8			1,8 mg	5,4 mg	5 mL
8	< 9			2,4 mg	7,2 mg	5 mL
9	< 10			2,8 mg	8,4 mg	5 mL
10	< 12			3,0 mg	9,0 mg	5 mL
12	< 30		5 mg		10 mg	5 mL o 10 mL
30	< 50	15 mg			15 mg	10 mL
≥ 50		20 mg			20 mg	10 mL

Il peso del bambino deve essere monitorato e la dose riesaminata regolarmente, specialmente per i bambini di peso inferiore a 12 kg 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.

Frequenza di somministrazione:

- *Per il regime di una volta al giorno*
  Le dosi devono essere prese a distanza di 24 ore circa l'una dall'altra.
- *Per il regime di due volte al giorno*
  Le dosi devono essere prese a distanza di 12 ore circa l'una dall'altra.
- *Per il regime di tre volte al giorno*
  Le dosi devono essere prese a distanza di 8 ore circa l'una dall'altra.

Per i pazienti di peso corporeo superiore a 2,6 kg e inferiore a 30 kg, deve essere usata solo la sospensione orale. Non suddividere le compresse di Xarelto o usare le compresse di Xarelto a dosaggio più basso nel tentativo di fornire dosi ai bambini di peso corporeo inferiore a 30 kg.
Per i pazienti di peso corporeo pari ad almeno 30 kg, possono essere somministrate una volta al giorno la sospensione orale o le compresse di Xarelto da 15 mg o 20 mg di dosaggio.

La sospensione orale di Xarelto è fornita con le siringhe blu da 1 mL, 5 mL o 10 mL (siringa di somministrazione orale) con il relativo adattatore. Per garantire un dosaggio accurato si raccomanda di usare le siringhe blu nel modo seguente (vedere Tabella 1):

- La siringa blu da 1 mL (con tacche di misura ogni 0,1 mL) per pazienti di peso inferiore a 4 kg
- La siringa blu da 5 mL (con tacche di misura ogni 0,2 mL) per pazienti di peso superiore a 4 kg e inferiore a 30 kg
- La siringa blu da 10 mL (con tacche di misura ogni 0,5 mL) per pazienti di peso pari o superiore a 12 kg

Per i pazienti di peso superiore a 12 kg e inferiore a 30 kg possono essere usate le siringhe blu da 5 mL o da 10 mL.
Si raccomanda all'operatore sanitario di consigliare al paziente o al caregiver quale siringa blu utilizzare per assicurarsi che venga somministrato il volume corretto.
L'opuscolo delle Istruzioni per l'uso è fornito insieme al medicinale.

Inizio del trattamento

- *Pazienti pediatrici da neonati a termine a meno di 6 mesi di età*
  Il trattamento dei pazienti pediatrici da neonati a termine a meno di 6 mesi di età, che sono nati ad almeno 37 settimane di gestazione, di un peso di almeno 2,6 kg e sono stati nutriti per via orale per almeno 10 giorni, devono iniziare seguendo almeno 5 giorni di trattamento anticoagulante parenterale iniziale (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Xarelto è dosato in base al peso corporeo usando la formulazione in sospensione orale (vedere Tabella 1).

- *Pazienti pediatrici da 6 mesi a meno di 18 anni di età*
  Il trattamento dei pazienti pediatrici da 6 mesi a meno di 18 anni di età deve essere iniziato dopo almeno 5 giorni di trattamento anticoagulante parenterale iniziale (vedere paragrafo 5.1). Xarelto è dosato in base al peso corporeo (vedere Tabella 1).

Durata del trattamento

- *Tutti i bambini, eccetto quelli di età inferiore a 2 anni con trombosi correlata al catetere*
  La terapia deve essere continuata per almeno 3 mesi. Il trattamento può essere esteso fino a un massimo di 12 mesi quando clinicamente necessario. Non ci sono dati disponibili nei bambini a supporto di una riduzione della dose 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 trombosi ricorrente rispetto al potenziale rischio di sanguinamento.

- *Bambini di età inferiore a 2 anni con trombosi correlata al catetere*
  La terapia deve essere continuata per almeno 1 mese. Il trattamento può essere esteso fino a un massimo di 3 mesi quando clinicamente necessario. Il rapporto beneficio-rischio della prosecuzione della terapia dopo 1 mese deve essere valutato su base individuale tenendo conto del rischio di recidiva di trombosi rispetto al potenziale rischio di sanguinamento.

Dosi dimenticate

- *Regime di una volta al giorno*
  Se assunta una volta al giorno, una 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 dose dimenticata.

- *Regime di due volte al giorno*
  Se assunta due volte al giorno, una dose mattutina dimenticata deve essere presa immediatamente dopo essersene accorti, anche insieme alla dose serale. Una dose serale dimenticata può solo essere persa la sera stessa, il paziente non deve prendere due dosi il mattino successivo.

- *Regime di tre volte al giorno*
  Se assunta tre volte al giorno, il programma di somministrazione tre volte al giorno a circa 8 ore di intervallo deve semplicemente essere ripreso alla successiva dose programmata senza compensare la dimenticanza della dose.

Il giorno successivo, il bambino deve continuare il proprio regime normale di una, due o tre volte al giorno.

Passaggio dagli anticoagulanti parenterali a Xarelto
Per i pazienti in trattamento con un anticoagulante parenterale, iniziare la terapia con Xarelto da 0 a 2 ore prima del momento in cui era programmata la somministrazione successiva del medicinale parenterale (ad es. eparina a basso peso molecolare) o del momento dell'interruzione di un medicinale parenterale somministrato in modo continuo (ad es. eparina non frazionata endovenosa).

Passaggio da Xarelto agli anticoagulanti parenterali
Interrompere Xarelto e somministrare la prima dose dell'anticoagulante parenterale quando la dose successiva di Xarelto avrebbe dovuto essere somministrata.

Passaggio dagli antagonisti della vitamina K (AVK) a Xarelto
Il trattamento con AVK deve essere interrotto e la terapia con Xarelto iniziata quando l'International Normalised Ratio (INR) è ≤ 2,5.
Nei pazienti che passano dagli AVK a Xarelto, dopo l'assunzione di Xarelto i valori dell'INR saranno falsamente elevati. L'INR non è indicato per misurare l'attività anticoagulante di Xarelto e quindi non deve essere utilizzato (vedere paragrafo 4.5).

Passaggio da Xarelto agli antagonisti della vitamina K (AVK)
Durante la transizione da Xarelto agli AVK esiste la possibilità di un effetto anticoagulante inadeguato. Ogni qualvolta si passi ad un altro anticoagulante deve essere assicurato un livello di anticoagulazione adeguato e continuo. Si noti che Xarelto può contribuire a innalzare l'INR.
I bambini che passano da Xarelto agli AVK devono continuare Xarelto 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 Xarelto. Si consiglia di continuare la co-somministrazione di Xarelto e AVK finché l'INR non è ≥ 2,0. Una volta che Xarelto 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).

Popolazioni particolari
Compromissione renale
- Bambini di età pari o superiore a 1 anno con compromissione renale lieve (tasso di filtrazione glomerulare 50 - 80 mL/min/1,73 m^2): non è richiesto alcun aggiustamento della dose, in base ai dati ottenuti negli adulti e ai dati limitati sui pazienti pediatrici (vedere paragrafo 5.2).
- 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^2): Xarelto non è raccomandato in quanto non ci sono dati clinici disponibili (vedere paragrafo 4.4).
- Bambini di età inferiore a 1 anno: la funzione renale deve essere determinata soltanto usando la creatinina sierica. Xarelto non è raccomandato in bambini di età inferiore a 1 anno con creatinina sierica al di sopra del 97,5° percentile (vedere Tabella 2), in quanto non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 2: Valori di riferimento della creatinina sierica in bambini di età inferiore a 1 anno (Boer et al, 2010)

Età	97,5° percentile di creatinina (µmol/L)	97,5° percentile di creatinina (mg/dL)
Giorno 1	81	0,92
Giorno 2	69	0,78
Giorno 3	62	0,70
Giorno 4	58	0,66
Giorno 5	55	0,62
Giorno 6	53	0,60
Giorno 7	51	0,58
Settimana 2	46	0,52
Settimana 3	41	0,46
Settimana 4	37	0,42
Mese 2	33	0,37
Mese 3	30	0,34
Mese 4-6	30	0,34
Mese 7-9	30	0,34
Mese 10-12	32	0,36

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

Peso corporeo
Per i bambini la dose è determinata in base al peso corporeo (vedere sopra Posologia).

Sesso
Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2)

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Xarelto nei bambini di età compresa tra 0 e < 18 anni non sono state stabilite in indicazioni diverse dal trattamento del tromboembolismo venoso (TEV) e della prevenzione delle recidive di TEV. Non ci sono o sono insufficienti i dati disponibili per le altre indicazioni (vedere anche paragrafo 5.1). Pertanto, l'uso di Xarelto 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
Xarelto è per uso orale.
La sospensione orale deve essere assunta con l'alimentazione o con del cibo (vedere paragrafo 5.2).

Per dettagli sulla preparazione e la somministrazione della sospensione orale vedere paragrafo 6.6.

La sospensione orale può essere somministrata tramite sonda nasogastrica o gastrica (vedere paragrafi 5.2 e 6.6).

Ogni dose deve essere immediatamente seguita dall'assunzione di una porzione tipica di liquidi. Questa porzione tipica può includere il volume di liquido usato per l'alimentazione.
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.

Se la sospensione orale non è immediatamente disponibile, quando sono prescritte dosi di 15 mg o 20 mg di rivaroxaban, è possibile frantumare la compressa da 15 mg o da 20 mg e mescolarla con acqua o purea di mele immediatamente prima dell'uso e somministrarla per via orale (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.

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

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

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

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Nelle seguenti popolazioni di pazienti il dosaggio di rivaroxaban non può essere determinato in modo affidabile e non è stato studiato. Non è quindi raccomandato in bambini di età inferiore a 6 mesi che:
- sono nati a meno di 37 settimane di gestazione, oppure
- hanno un peso corporeo inferiore a 2,6 kg, oppure
- sono stati nutriti per via orale per meno di 10 giorni.

Rischio emorragico
Come con gli altri anticoagulanti, i pazienti che assumono Xarelto devono essere attentamente monitorati in relazione ai segni di sanguinamento. Si raccomanda di usarlo con cautela nelle condizioni di aumentato rischio di emorragia. La somministrazione di Xarelto 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, 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 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).

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
Xarelto non è raccomandato 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^2) in quanto non ci sono dati clinici disponibili.
Xarelto non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 1 anno con creatinina sierica superiore al 97,5° percentile, in quanto non ci sono dati clinici disponibili.

Interazioni con altri medicinali
Non ci sono dati clinici disponibili in bambini che ricevono un trattamento sistemico concomitante con potenti inibitori del CYP3A4 e della P-gp.
Xarelto è sconsigliato nei pazienti in trattamento concomitante con antimicotici azolici per via sistemica (quali ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo) o inibitori delle proteasi del HIV (ad es. ritonavir). Questi principi attivi sono potenti inibitori del CYP3A4 e della P-gp e possono pertanto aumentare le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban in misura clinicamente rilevante (in media 2,6 volte) che può essere causa di un aumento del rischio emorragico (vedere paragrafo 4.5).

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

Altri fattori di rischio emorragico
Come con altri antitrombotici, rivaroxaban non è raccomandato nei pazienti ad aumentato rischio emorragico, come in caso di:
- disturbi emorragici congeniti o acquisiti
- ipertensione arteriosa 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 transcatetere (TAVR). La sicurezza e l'efficacia di Xarelto 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 questo medicinale in questa popolazione di pazienti. Il trattamento con Xarelto 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 EP emodinamicamente instabili o pazienti che necessitano di trombolisi od embolectomia polmonare
Xarelto non è raccomandato come alternativa all'eparina non frazionata in pazienti con embolia polmonare che sono emodinamicamente instabili o che possono essere sottoposti a trombolisi od embolectomia polmonare, in quanto la sicurezza e l'efficacia di Xarelto non sono state valutate in queste condizioni cliniche.

Anestesia spinale /epidurale o puntura lombare
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 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 lombare, 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, che deve essere valutato rispetto all'urgenza di una procedura diagnostica.
Non ci sono dati disponibili su quando posizionare o rimuovere il catetere neurassiale in bambini che assumono Xarelto. 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 e interventi chirurgici
Qualora siano necessari una procedura invasiva o un intervento chirurgico, il trattamento con Xarelto deve essere interrotto, se possibile e sulla base del giudizio clinico del medico, almeno 24 ore prima dell'intervento.

Se la procedura non può essere rimandata, l'aumentato rischio emorragico deve essere valutato in rapporto all'urgenza dell'intervento.
Il trattamento con Xarelto deve essere ripreso al più presto dopo la procedura invasiva o l'intervento chirurgico, non appena la situazione clinica lo consenta e sia stata raggiunta un'emostasi adeguata, in base alla valutazione del medico (vedere paragrafo 5.2).

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
Xarelto granuli per sospensione orale contiene 1,8 mg di sodio benzoato (E 211) per mL di sospensione orale. Il sodio benzoato può aumentare l'ittero (ingiallimento della pelle e degli occhi) nei neonati (di età inferiore a 4 settimane). L'aumento della bilirubinemia a seguito del suo distacco dall'albumina può aumentare l'ittero neonatale che può svilupparsi in kernicterus (depositi di bilirubina non coniugata nel tessuto cerebrale).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per millilitro, cioè è essenzialmente "senza 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 del CYP3A4 e della P-gp
La somministrazione concomitante di rivaroxaban e ketoconazolo (400 mg una volta al giorno) o ritonavir (600 mg due volte al giorno) ha indotto un aumento di 2,6 / 2,5 volte dell'AUC media di rivaroxaban e un aumento di 1,7 / 1,6 volte della C_{max} media di rivaroxaban, con aumento significativo degli effetti farmacodinamici che può essere causa di un aumento del rischio emorragico. Pertanto, l'uso di Xarelto è sconsigliato nei pazienti in trattamento concomitante per via sistemica con antimicotici azolici, quali ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo, o con inibitori delle proteasi del HIV. Questi principi attivi sono inibitori potenti del CYP3A4 e della P-gp (vedere paragrafo 4.4).

Si ritiene che i principi attivi che inibiscono in misura significativa solo una delle vie metaboliche di rivaroxaban, il CYP3A4 oppure la P-gp, aumentino le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban in misura minore. La claritromicina (500 mg due volte al giorno), ad esempio, considerata un inibitore potente del CYP3A4 e un inibitore moderato della P-gp, ha indotto un aumento di 1,5 volte dell'AUC media di rivaroxaban e un aumento di 1,4 volte della C_{max}. 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 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 insufficienza renale: vedere paragrafo 4.4).

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

Anticoagulanti
Dopo somministrazione congiunta di enoxaparina (40 mg dose singola) e rivaroxaban (10 mg dose singola) è stato osservato un effetto additivo sull'attività anti-fattore Xa in assenza di altri effetti sui test della coagulazione (PT, aPTT). L'enoxaparina non ha modificato la farmacocinetica di rivaroxaban.
A causa del rischio emorragico aumentato, occorre usare cautela in caso di trattamento concomitante con qualsiasi altro anticoagulante (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

FANS / antiaggreganti piastrinici
Dopo somministrazione concomitante di rivaroxaban (15 mg) e 500 mg di naproxene non sono stati osservati aumenti clinicamente rilevanti del tempo di emorragia. Tuttavia, alcuni soggetti possono presentare una risposta farmacodinamica più pronunciata.
Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche clinicamente significative in caso di co-somministrazione di rivaroxaban e 500 mg di acido acetilsalicilico.
Il clopidogrel (dose di carico di 300 mg, seguita da una dose di mantenimento di 75 mg) non ha mostrato alcuna interazione farmacocinetica con rivaroxaban (15 mg), ma in una sottopopolazione di pazienti è stato osservato un aumento rilevante del tempo di emorragia, non correlato al grado di aggregazione piastrinica, ai livelli di P-selectina o del recettore GPIIb/IIIa.
Usare cautela se i pazienti sono trattati congiuntamente con FANS (compreso l'acido acetilsalicilico) e antiaggreganti piastrinici, perché questi medicinali aumentano tipicamente il rischio emorragico (vedere paragrafo 4.4).

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 di pazienti dall'antagonista della vitamina K warfarin (INR compreso tra 2,0 e 3,0) a rivaroxaban (20 mg) o da rivaroxaban (20 mg) a warfarin (INR compreso tra 2,0 e 3,0) ha indotto un aumento del tempo di protrombina/INR (Neoplastin) più che additivo (possono essere osservati valori singoli di INR fino a 12), mentre gli effetti su aPTT, inibizione dell'attività del fattore Xa e potenziale endogeno di trombina (ETP) sono risultati additivi.
Se si desidera verificare gli effetti farmacodinamici di rivaroxaban durante il periodo di transizione, possono essere utilizzati i test per l'attività anti-fattore Xa, PiCT e Heptest, perché non sono influenzati da warfarin. Il quarto giorno dopo l'ultima dose di warfarin, tutti i test (compresi PT, aPTT, inibizione dell'attività del fattore Xa ed ETP) rispecchiano esclusivamente l'effetto di rivaroxaban.
Se si desidera verificare gli effetti farmacodinamici di warfarin durante il periodo di transizione, si può usare l'INR in corrispondenza della concentrazione minima (C_{valle}) di rivaroxaban (24 ore dopo l'assunzione precedente di rivaroxaban) perché, in quel momento, tale test è influenzato in misura minima da rivaroxaban.
Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra warfarin e rivaroxaban.

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza
La sicurezza di rivaroxaban è stata determinata in tredici studi pivotal di fase III (vedere Tabella 3).

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 3: 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 chirurgica 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 sindrome coronarica acuta (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 (vedere paragrafo 4.4. e "Descrizione delle reazioni avverse selezionate" sotto) (Tabella 4). I sanguinamenti segnalati più comunemente sono stati epistassi (4,5%) ed emorragia del tratto gastrointestinale (3,8%).

Tabella 4: Percentuali degli eventi di sanguinamento* e anemia in pazienti esposti a rivaroxaban negli studi di fase III completati su adulti e bambini

Indicazione	**Sanguinamenti di qualsiasi tipo**	**Anemia**
Prevenzione della TEV nei pazienti adulti sottoposti a interventi elettivi di sostituzione chirurgica 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

Elenco tabellare delle reazioni avverse
La frequenza delle reazioni avverse osservate con Xarelto in pazienti adulti e pediatrici sono riportate di seguito nella Tabella 5, classificate per sistemi e organi (secondo MedDRA) e per frequenza.

Le frequenze sono definite come segue:
molto comune (≥ 1/10)
comune (≥ 1/100, < 1/10)
non comune (≥ 1/1 000, < 1/100)
raro (≥ 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 5: 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
Patologie del sistema emolinfopoietico				
Anemia (incl. i rispettivi parametri di laboratorio)	Piastrinosi (incl. conta delle piastrine aumentata)[A], trombocitopenia			
Disturbi del sistema immunitario				
	Reazione allergica, dermatite allergica, angioedema ed edema allergico		Reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico	
Patologie del sistema nervoso				
Capogiro, cefalea	Emorragia cerebrale e intracranica, sincope			
Patologie dell'occhio				
Emorragia dell'occhio (incl. emorragia della congiuntiva)				
Patologie cardiache				
	Tachicardia			
Patologie vascolari				
Ipotensione, ematoma				
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
Epistassi, emottisi			Polmonite eosinofila	
Patologie gastrointestinali				
Sanguinamento gengivale, emorragia del tratto gastrointestinale (incl. emorragia rettale), dolori gastrointestinali e addominali, dispepsia, nausea, stipsi[A], diarrea, vomito[A]	Bocca secca			

Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie epatobiliari				
Transaminasi aumentate	Compromissione epatica, bilirubina aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata [A] , GGT aumentata[A]	Itterizia, bilirubina coniugata aumentata (con o senza contemporaneo aumento della ALT), colestasi, epatite (incluso traumatismo epatocellulare)		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				
Prurito (incl. casi non comuni di prurito generalizzato), eruzione cutanea, ecchimosi, emorragia cutanea e sottocutanea	Orticaria		Sindrome di Stevens-Johnson/Necrolisi Epidermica Tossica, sindrome DRESS	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				
Dolore a un arto[A]	Emartrosi	Emorragia muscolare		Sindrome compartimentale secondaria a sanguinamento
Patologie renali e urinarie				
Emorragia del tratto urogenitale (incl. ematuria e menorragia[B]), compromissione renale (incl. Creatinina ematica aumentata, urea ematica aumentata)				Insufficienza renale/insufficienza renale acuta secondaria a sanguinamento tale da causare ipoperfusione, nefropatia da anticoagulanti
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione				
Febbre[A], edema periferico, riduzione delle forze e dell'energia (incl. stanchezza e astenia)	Sensazione di star poco bene (incl. malessere)	Edema localizzato[A]		
Esami diagnostici				
	LDH aumentata[A], lipasi aumentata[A], amilasi aumentata[A]			

Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura				
Emorragia post-procedurale (incl. anemia postoperatoria ed emorragia della ferita), contusione, secrezione della ferita[A]		Pseudoaneurisma vascolare[C]		

A: osservato nella prevenzione della 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 Xarelto 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 tumefazione di origine sconosciuta, dispnea e shock di origine non nota. In alcuni casi, come conseguenza dell'anemia, sono stati osservati sintomi di ischemia cardiaca come dolore toracico o angina pectoris.
Con Xarelto sono state segnalate le note complicanze del sanguinamento grave, come la sindrome compartimentale e l'insufficienza 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.

Pazienti pediatrici
Trattamento della VTE e prevenzione delle recidive di 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 pediatrici 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 pediatrici 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 pediatrici. Le reazioni avverse al farmaco nei pazienti pediatrici 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 riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Negli adulti, 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"). I dati disponibili nei bambini sono in numero limitato. 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 che contrasta l'effetto farmacodinamico di rivaroxaban non è stato stabilito nei bambini.
In caso di sovradosaggio di rivaroxaban può essere preso in considerazione l'uso di carbone vegetale attivo per ridurre l'assorbimento. A causa dell'elevato legame con le proteine plasmatiche, è improbabile che rivaroxaban sia dializzabile.

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 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 (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 tali farmaci nei bambini che assumono rivaroxaban. Non esistono né un razionale scientifico di un possibile beneficio né esperienze con l'emostatico sistemico desmopressina nei soggetti trattati con rivaroxaban.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agente antitrombotico inibitore diretto del fattore Xa, codice ATC: B01AF01

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

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

Effetti farmacodinamici
Nell'uomo è stata osservata un'inibizione dose-dipendente dell'attività del fattore Xa. Se il test viene effettuato con Neoplastin, il tempo di protrombina (PT) è influenzato da rivaroxaban in misura dose-dipendente, con una stretta correlazione con le concentrazioni plasmatiche (r uguale a 0,98). Con altri reagenti si ottengono risultati diversi. Il PT deve essere espresso in secondi, perché l'INR è calibrato e convalidato solo per le cumarine e non può essere usato per altri anticoagulanti.
Nei pazienti trattati con rivaroxaban per la TVP, l'EP e la prevenzione delle recidive, i percentili 5/95 per il PT (Neoplastin) 2 - 4 ore dopo l'assunzione delle compresse (cioè quando l'effetto è massimo) erano compresi tra 17 e 32 s per 15 mg di rivaroxaban due volte al giorno e tra 15 e 30 s per 20 mg di rivaroxaban una volta al giorno. Quando l'effetto è minimo (8 - 16 ore dopo l'assunzione della compressa) i percentili 5/95 per 15 mg due volte al giorno erano compresi tra 14 e 24 s, mentre per 20 mg una volta al giorno (18 - 30 ore dopo l'assunzione della compressa) erano compresi tra 13 e 20 s.
Nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare trattati con rivaroxaban per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica, i percentili 5/95 per il PT (Neoplastin) 1 - 4 ore dopo l'assunzione della compressa (cioè al momento dell'effetto massimo) erano compresi tra 14 e 40 s nei pazienti trattati con 20 mg una volta al giorno e tra 10 e 50 s nei pazienti con compromissione renale moderata trattati con 15 mg una volta al giorno. Quando l'effetto è minimo (16 - 36 ore dopo l'assunzione della compressa) i percentili 5/95 per 20 mg una volta al giorno erano compresi tra 12 e 26 s, ed in pazienti con moderata compromissione renale trattati con 15 mg una volta al giorno erano compresi tra 12 e 26 s.
In uno studio di farmacologia clinica sulla possibilità di antagonizzare gli effetti farmacodinamici di rivaroxaban in soggetti adulti sani (n = 22), sono stati valutati gli effetti di dosi singole (50 UI/kg) di due diversi tipi di PCC, un PCC a 3 fattori (Fattori II, IX e X) e un PCC a 4 fattori (Fattori II, VII, IX e X). Il PCC a 3 fattori ha ridotto i valori medi di PT con Neoplastin di circa 1,0 secondo entro 30 minuti, rispetto alla riduzione di circa 3,5 secondi osservata con il PCC a 4 fattori. Al contrario, un PCC a 3 fattori ha avuto un maggiore e più rapido effetto complessivo di antagonizzare le variazioni nella generazione di trombina endogena rispetto al PCC a 4 fattori (vedere paragrafo 4.9).
Anche il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) e il HepTest sono aumentati in misura dose-dipendente; tuttavia, non sono consigliati per valutare gli effetti farmacodinamici di rivaroxaban.
Nella pratica clinica di routine non è necessario un monitoraggio dei parametri della coagulazione durante il trattamento con rivaroxaban. Comunque, qualora clinicamente indicato, i livelli plasmatici di rivaroxaban possono essere misurati mediante un test 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 8 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 clinica e sicurezza
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, 85/165 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 6 e 7 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 segnalato 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 6: Risultati relativi all'efficacia al termine del periodo di trattamento principale

Evento	**Rivaroxaban N=335***	**Confronto N=165***
Recidiva di TEV (endpoint di efficacia primario)	4 (1,2%, IC 95% 0,4% - 3,0%)	5 (3,0%, IC 95% 1,2% - 6,6%)
Composito: TEV recidivante sintomatico + peggioramento asintomatico alla ripetizione dell'imaging	5 (1,5%, IC 95% 0,6% - 3,4%)	6 (3,6%, IC 95% 1,6% - 7,6%)

Composito: TEV recidivante sintomatico + peggioramento asintomatico + nessuna variazione alla ripetizione dell'imaging	21 (6,3%, IC 95% 4,0% - 9,2%)	19 (11,5%, IC 95% 7,3% - 17,4%)
Normalizzazione alla ripetizione dell'imaging	128 (38,2%, IC 95% 33,0% - 43,5%)	43 (26,1%, IC 95% 19,8% - 33,0%)
Composito: TEV recidivante sintomatico + emorragia maggiore (beneficio clinico netto)	4 (1,2%, IC 95% 0,4% - 3,0%)	7 (4,2%, IC 95% 2,0% - 8,4%)
Embolia polmonare fatale o non fatale	1 (0,3%, IC 95% 0,0% - 1,6%)	1 (0,6%, IC 95% 0,0% - 3,1%)

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

Tabella 7: Risultati relativi alla sicurezza al termine del periodo di trattamento principale

	Rivaroxaban N=329*	**Confronto N=162*)**
Composito: Emorragia maggiore + CRNMB (endpoint di sicurezza primario)	10 (3,0%, IC 95% 1,6% - 5,5%)	3 (1,9%, IC 95% 0,5% - 5,3%)
Emorragia maggiore	0 (0,0%, IC 95% 0,0% - 1,1%)	2 (1,2%, IC 95% 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.

Tromboprofilassi in pazienti pediatrici con malattia cardiaca congenita dopo l'intervento di Fontan
L'efficacia e la sicurezza di rivaroxaban per la tromboprofilassi in 110 pazienti pediatrici con cardiopatia congenita sottoposti all'intervento di Fontan entro 4 mesi prima dell'arruolamento sono state valutate in uno studio prospettico, in aperto, in 2 parti (parte B con controllo attivo) (UNIVERSE) in cui rivaroxaban è stato utilizzato per la tromboprofilassi per 12 mesi rispetto all'acido acetilsalicilico nei bambini di età compresa tra 2 e 8 anni con fisiologia tipo ventricolo unico che erano stati sottoposti all'intervento di Fontan. I pazienti hanno ricevuto dosi di rivaroxaban adattate al peso corporeo ([n=76], esposizioni corrispondenti a quelle della dose giornaliera di 10 mg negli adulti) o acido acetilsalicilico ([n=34] circa 5 mg/kg). Il dosaggio studiato in UNIVERSE per la tromboprofilassi era quindi inferiore e non può essere derivato dalla dose pediatrica approvata per il trattamento del TEV.
Nello studio UNIVERSE sono stati osservati pochi eventi tromboembolici (gruppo rivaroxaban (1 [1,6%]) rispetto al gruppo acido acetilsalicilico (3 [8,8%])) e la quantità di eventi emorragici è stata simile tra i bracci dello studio con 5 (7,8%) sanguinamenti clinicamente rilevanti (incluso 1 maggiore) nel gruppo rivaroxaban rispetto a 3 (8,8%; nessuno dei quali maggiore) nel gruppo acido acetilsalicilico.

<u>Pazienti con sindrome antifosfolipidica triplo-positivi ad alto rischio</u>
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 3 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.

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 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. A causa di un assorbimento ridotto, per la compressa da 20 mg è stata determinata una biodisponibilità orale del 66% in condizioni di digiuno. In caso di assunzione delle compresse di 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.
La farmacocinetica di rivaroxaban è grosso modo lineare fino a circa 15 mg una volta al giorno in condizioni di digiuno. Con l'assunzione di cibo, per le compresse di 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.
È stata dimostrata la bioequivalenza tra la formulazione in granuli per sospensione orale e le compresse commercializzate alla dose di 10 mg a digiuno e alla dose di 20 mg a stomaco pieno.
La variabilità della farmacocinetica di rivaroxaban è moderata, con una variabilità inter-individuale (CV %) compresa tra il 30% e il 40%.
L'assorbimento di rivaroxaban dipende dalla sede di rilascio nel tratto gastrointestinale. È stata segnalata una riduzione del 29% e 56% di AUC e C_{max} in confronto alla compressa quando rivaroxaban granulato viene rilasciato nell'intestino tenue prossimale. L'esposizione si riduce ulteriormente quando rivaroxaban viene rilasciato nell'intestino tenue distale o nel colon ascendente. Pertanto, la somministrazione di rivaroxaban distalmente allo stomaco deve essere evitata, perché in tal caso l'assorbimento di rivaroxaban e quindi l'esposizione possono essere ridotti.
La biodisponibilità (AUC and C_{max}) è stata paragonabile per 20 mg di rivaroxaban somministrato per via orale come compressa frantumata mescolata con purea di mele o risospesa in acqua e somministrata tramite sonda gastrica seguita da un pasto liquido, in confronto alla compressa intera. In considerazione del profilo farmacocinetico di rivaroxaban, prevedibile e proporzionale alla dose, i risultati di biodisponibilità ottenuti in questo studio sono verosimilmente applicabili anche a dosi minori di rivaroxaban.

Popolazione pediatrica
I bambini hanno ricevuto le compresse 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 delle formulazioni in compresse o granuli per sospensione orale. Non sono state osservate differenze nella velocità di assorbimento né nella sua entità tra la formulazione in compresse e quella 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.
Rivaroxaban sospensione orale deve essere assunto con l'alimentazione o con il cibo (vedere paragrafo 4.2).

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

Popolazione pediatrica
Nei bambini, fra gruppi di differente età, e nel confronto con la popolazione adulta, i dati *in vitro* non indicano differenze rilevanti sul legame di rivaroxaban con le proteine plasmatiche. Non ci sono dati PK disponibili a seguito di somministrazione endovenosa di rivaroxaban a 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 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.

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 (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 rispettivamente di 0,5-< 2 anni e di meno di 0,5 anni.

Popolazioni particolari
Compromissione epatica
Non ci sono dati clinici disponibili in bambini con compromissione epatica. Negli adulti, i 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
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^2) o in bambini di età inferiore a 1 anno con creatinina sierica superiore al 97,5° percentile (vedere paragrafo 4.4).
Negli adulti, 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.

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.

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 %). 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 rìvaroxaban nei bambini.

Differenze interetniche
Negli adulti, non sono state osservate differenze interetniche clinicamente rilevanti fra pazienti caucasici, afroamericani, ispanici, giapponesi o cinesi riguardo alla farmacocinetica e alla 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.

<u>Dati farmacocinetici nei pazienti</u>
Nei pazienti pediatrici con TEV acuto che ricevono rivaroxaban aggiustato per il peso corporeo con conseguente esposizione simile a quella nei 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 8.

Tabella 8: Statistiche riassuntive (media geometrica (intervallo 90%)) delle concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di rivaroxaban (mcg/L) per regime di dosaggio ed età

Intervalli temporali								
o.d.	**N**	**12-< 18 anni**	**N**	**6-< 12 anni**				
2,5-4 h post	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 h post	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,4245,5)				
b.i.d.	**N**	**6-< 12 anni**	**N**	**2-< 6 anni**	**N**	**0,5-< 2 anni**		
2,5-4 h post	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n,c,		
10-16 h post	33	26,0 (7,99 94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n,c,-n,c,)		
t.i.d.	**N**	**2-< 6 anni**	**N**	**Nascita-< 2 anni**	**N**	**0,5 -< 2 anni**	**N**	**Nascita-< 0,5 anni**
0,5-3 h post	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 h post	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	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 viene descritto al meglio tramite un modello E_{max}. Per il PT, il modello di regressione lineare generalmente descrive meglio i dati. A seconda dei differenti reagenti usati, lo slope differisce considerevolmente. Quando è stato usato Neoplastin per il PT, il PT basale era di circa 13 s e lo slope di circa 3-4 s/(100 mcg/L). I risultati delle analisi di FC/FD in fase II e III sono comparabili con i dati ottenuti nei soggetti sani.

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.

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 dose correlato. Non sono state osservate evidenze di tossicità specifica per gli organi bersaglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico, anidro (E 330)
Ipromellosa (2910)
Mannitolo (E 421)
Cellulosa microcristallina e carmellosa sodica
Sodio benzoato (E 211)
Sucralosio (E 955)
Gomma di xantano (E 415)
Aroma dolce e cremoso: aromatizzanti, maltodestrina (di mais), glicole propilenico (E 1520) e gomma di acacia (E 414).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni
Dopo la ricostituzione la sospensione è stabile per 14 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.
Non congelare.
Conservare la sospensione preparata in posizione verticale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Xarelto 1 mg/mL granuli per sospensione orale è confezionato in una scatola contenente:

- Per bambini con peso corporeo **inferiore a 4 kg:**

  – 2,625 g di granuli, corrispondenti a 51,7 mg di rivaroxaban, in 1 flacone in vetro marrone, per la ricostituzione in 50 mL di acqua, chiuso con un tappo a vite a prova di bambino.
  – 2 siringhe blu da 1 mL con tacche di misura ogni 0,1 mL
  – 1 adattatore per flaconi e siringhe blu
  – 1 siringa per l'acqua da 50 mL con tacche di misura ogni 1 mL

oppure

- Bambini con peso corporeo di **4 kg o superiore**:
  – 5,25 g di granuli, corrispondenti a 103,4 mg di rivaroxaban,1 flacone in vetro marrone, per la ricostituzione in 100 mL di acqua, chiuso con un tappo a vite a prova di bambino
  – 2 siringhe blu da 5 mL con tacche di misura ogni 0,2 mL
  – 2 siringhe blu da 10 mL con tacche di misura ogni 0,5 mL
  – 1 adattatore per flaconi e siringhe blu
  – 1 siringa per l'acqua da 100 mL con tacche di misura ogni 2 mL

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

<u>Sospensione</u>

Prima della somministrazione i granuli devono essere sospesi in una sospensione omogenea con acqua non gassata dando una concentrazione finale di 1 mg per mL. Il quantitativo di acqua da usare è:
- 50 mL per il flacone contenente 2,625 g granuli (51,7 mg di rivaroxaban), che dopo la ricostituzione avranno un volume totale di 51,7 mL
- 100 mL per il flacone contenente 5,25 g granuli (103,4 mg di rivaroxaban), che dopo la ricostituzione avranno un volume totale di 103,4 mL

Il flacone deve essere agitato per 60 secondi dopo la ricostituzione e prima di ogni dose per 10 secondi.
Dopo ricostituzione il medicinale è una sospensione da bianca a biancastra.
Per la dose da somministrare dopo la ricostituzione, sono fornite le siringhe blu (1 mL, 5 mL o 10 mL) (vedere paragrafo 4.2, Tabella 1).
I dettagli completi sulla preparazione e la somministrazione della sospensione orale sono riportati nelle Istruzioni per l'uso fornite con il medicinale o nel video educazionale al quale si può accedere attraverso il codice QR riportato sulla Tessera per il paziente che è fornita insieme al medicinale.

La sospensione può essere somministrata attraverso una sonda nasogastrica o gastrica. Il posizionamento nello stomaco della sonda deve essere confermato prima della somministrazione di Xarelto. Poiché l'assorbimento di rivaroxaban dipende dal sito di rilascio del principio attivo, evitare 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, la sonda deve essere risciacquata con acqua. Questa azione deve essere seguita immediatamente da nutrizione nasogastrica o gastrica.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

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

EU/1/08/472/050-051

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 settembre 2008
Data del rinnovo più recente: 22 maggio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Germania

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Italia

Bayer Bitterfeld GmbH
OrtsteilGreppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) per il rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire prima del lancio un materiale educazionale da inviare a tutti i medici che ci si aspetta possano prescrivere/utilizzare Xarelto.
Il materiale educazionale ha lo scopo di accrescere la consapevolezza sui potenziali rischi di sanguinamento durante il trattamento con Xarelto, e di fornire una guida su come gestire questi rischi.
Il materiale educazionale per il medico deve contenere:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- La Guida alla Prescrizione
- La Tessera per il Paziente [testo incluso nell'Allegato III]
- La Tessera per il Paziente (Xarelto granuli per sospensione orale) [testo incluso nell'Allegato III]

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e l'aspetto grafico della Guida alla prescrizione, oltre al piano di comunicazione, con l'autorità competente di ogni stato membro prima della distribuzione del materiale educazionale sul territorio.
La Guida alla prescrizione deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Dettagli sulla popolazione potenzialmente a più alto rischio di sanguinamento
- Raccomandazioni per la riduzione della dose nella popolazione a rischio
- Indicazioni sul passaggio da o verso il trattamento con rivaroxaban
- La necessità di assumere le compresse da 15 e 20 mg con del cibo
- Gestione delle situazioni di sovradosaggio
- Uso dei test di coagulazione ed interpretazione dei risultati
- L'informazione che tutti i pazienti devono essere sensibilizzati su:
  - Segni o sintomi di sanguinamento, e quando è necessario rivolgersi ad un operatore sanitario
  - Importanza dell'aderenza al trattamento prescritto
  - Necessità di assumere le compresse da 15 e 20 mg con del cibo
  - Necessità che il paziente porti sempre con sé la tessera che è presente in ogni confezione
  - L'importanza che il paziente informi gli operatori sanitari che sta assumendo Xarelto, nel caso debba subire un intervento od una procedura invasiva.
- Che tutti i genitori/caregiver di pazienti pediatrici e tutti i pazienti pediatrici trattati con Xarelto granuli per sospensione orale devono essere consigliati riguardo:
  - ricostituzione e dosaggio della sospensione orale

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve anche fornire una Tessera per il paziente in ogni confezione di medicinale, il cui testo è incluso nell'Allegato III.

Per assicurare la corretta ricostituzione ed il corretto uso di Xarelto granuli, un video di formazione per gli operatori sanitari e per i caregiver sarà reso disponibile dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in formato elettronico sulla pagina web aziendale (secondo i requisiti locali del paese). Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio invia le notifiche ai potenziali prescrittori in linea con il piano di comunicazione concordato con l'autorità nazionale competente, specificando l'ubicazione del video di formazione, la necessità di formazione e la documentazione della formazione.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO PER 2,5 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 2,5 mg compresse rivestite con film
rivaroxaban

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
20 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film
168 compresse rivestite con film
196 compresse rivestite con film
10 x 1 compresse rivestite con film
100 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

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

EU/1/08/472/025	14 compresse rivestite con film	(Blister PP/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/026	28 compresse rivestite con film	(Blister PP/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/027	56 compresse rivestite con film	(Blister PP/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/028	60 compresse rivestite con film	(Blister PP/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/029	98 compresse rivestite con film	(Blister PP/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/030	168 compresse rivestite con film	(Blister PP/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/031	196 compresse rivestite con film	(Blister PP/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/032	10 x 1 compresse rivestite con film	(Blister PP/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/033	100 x 1 compresse rivestite con film	(Blister PP/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/035	30 film-coated tablets	(Blister PP/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/041	20 compresse rivestite con film	(Blister PP/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/047	14 compresse rivestite con film	(Blister PVC/PVDC/pellicola d'alluminio)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xarelto 2,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFENZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO DI CONFEZIONE MULTIPLA (INCLUSA BLU BOX) DA 2,5 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 2,5 mg compresse rivestite con film
rivaroxaban

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 100 compresse rivestite con film (10 confezioni da 10 x 1).

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

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

EU/1/08/472/034 100 compresse rivestite con film (confezione multipla)(10 x 10 x 1) (Blister PP/pellicola d'alluminio)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xarelto 2,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE INTERMEDIO DI CONFEZIONE MULTIPLA (ESCLUSA BLU BOX) DA 2,5 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 2,5 mg compresse rivestite con film
rivaroxaban

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 x 1 compresse rivestite con film.
Parte di una confezione multipla, non può essere venduta separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

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

EU/1/08/472/034 100 compresse rivestite con film (confezione multipla)(10 x 10 x 1) (Blister PP/pellicola d'alluminio)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xarelto 2,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER PER DOSE UNITARIA (10 x 1 COMPRESSA) DA 2,5 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 2,5 mg compresse
rivaroxaban

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer (logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DA 10 COMPRESSE DA 2,5 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 2,5 mg compresse
rivaroxaban

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer (logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DA 14 COMPRESSE DA 2,5 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 2,5 mg compresse
rivaroxaban

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer (logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

Simbolo del sole
Simbolo della luna

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO ED ETICHETTA PER FLACONE IN HPDE DA 2,5 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 2,5 mg compresse rivestite con film
rivaroxaban

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

100 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

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

EU/1/08/472/046 100 compresse rivestite con film (Flacone in HDPE)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica. (applicabile solo per l'etichetta del flacone, non pertinente per l'imballaggio esterno)

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xarelto 2.5 mg (applicabile solo per l'imballaggio esterno, non applicabile per l'etichetta del flacone)

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso. (applicabile solo per l'imballaggio esterno, non applicabile per l'etichetta del flacone)

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC (applicabile solo per l'imballaggio esterno, non applicabile per l'etichetta del flacone)
SN (applicabile solo per l'imballaggio esterno, non applicabile per l'etichetta del flacone)
NN (applicabile solo per l'imballaggio esterno, non applicabile per l'etichetta del flacone)

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO DA 10 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 10 mg compresse rivestite con film
rivaroxaban

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di rivaroxaban.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 compresse rivestite con film
10 compresse rivestite con film
14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film
10 x 1 compresse rivestite con film
100 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

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

EU/1/08/472/001	5 compresse rivestite con film	(blister PVC/PVDC/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/002	10 compresse rivestite con film	(blister PVC/PVDC/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/003	30 compresse rivestite con film	(blister PVC/PVDC/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/004	100 x 1 compresse rivestite con film	(blister PVC/PVDC/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/005	5 compresse rivestite con film	(blister PP/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/006	10 compresse rivestite con film	(blister PP/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/007	30 compresse rivestite con film	(blister PP/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/008	100 x 1 compresse rivestite con film	(blister PP/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/009	10 x 1 compresse rivestite con film	(blister PVC/PVDC/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/010	10 x 1 compresse rivestite con film	(blister PP/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/042	14 compresse rivestite con film	(blister PP/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/043	28 compresse rivestite con film	(blister PP/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/044	98 compresse rivestite con film	(blister PP/pellicola d'alluminio)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xarelto 10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO DI CONFEZIONE MULTIPLA (INCLUSA BLUE BOX) DA 10 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 10 mg compresse rivestite con film
rivaroxaban

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di rivaroxaban.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 100 compresse rivestite con film (10 confezioni da 10 x 1).

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

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

EU/1/08/472/022 100 compresse rivestite con film (10 x 10 x 1) (confezione multipla) (blister PP/pellicola d'alluminio)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xarelto 10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE INTERMEDIO DI CONFEZIONE MULTIPLA (ESCLUSA BLUE BOX) DA 10 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 10 mg compresse rivestite con film
rivaroxaban

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di rivaroxaban.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 x 1 compresse rivestite con film.
Parte di una confezione multipla, non può essere venduta separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

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

EU/1/08/472/022 100 compresse rivestite con film (10 x 10 x 1) (confezione multipla) (blister PP/pellicola d'alluminio)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xarelto 10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER CON 10 COMPRESSE DA 10 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 10 mg compresse
rivaroxaban

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer (logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER CON 14 COMPRESSE DA 10 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 10 mg compresse
rivaroxaban

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer (logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO ED ETICHETTA PER FLACONE IN HPDE DA 10 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 10 mg compresse rivestite con film
rivaroxaban

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di rivaroxaban.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

100 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

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

EU/1/08/472/045 100 compresse rivestite con film (Flacone in HDPE)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica. (applicabile solo per l'etichetta del flacone, non pertinente per l'imballaggio esterno)

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xarelto 10 mg (applicabile solo per l'imballaggio esterno, non applicabile per l'etichetta del flacone)

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso. (applicabile solo per l'imballaggio esterno, non applicabile per l'etichetta del flacone)

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC (applicabile solo per l'imballaggio esterno, non applicabile per l'etichetta del flacone)
SN (applicabile solo per l'imballaggio esterno, non applicabile per l'etichetta del flacone)
NN (applicabile solo per l'imballaggio esterno, non applicabile per l'etichetta del flacone)

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO PER LA CONFEZIONE UNITARIA DA 15 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 15 mg compresse rivestite con film
rivaroxaban

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 15 mg di rivaroxaban.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 compresse rivestite con film
14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
42 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film
10 x 1 compresse rivestite con film
100 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

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

EU/1/08/472/011	14 compresse rivestite con film	(blister PP/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/012	28 compresse rivestite con film	(blister PP/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/013	42 compresse rivestite con film	(blister PP/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/014	98 compresse rivestite con film	(blister PP/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/015	10 x 1 compresse rivestite con film	(blister PP/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/016	100 x 1 compresse rivestite con film	(blister PP/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/038	10 compresse rivestite con film	(blister PP/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/048	14 compresse rivestite con film	(blister PVC/PVDC/pellicola d'alluminio)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xarelto 15 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO DI CONFEZIONE MULTIPLA (INCLUSA BLUE BOX) DA 15 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 15 mg compresse rivestite con film
rivaroxaban

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 15 mg di rivaroxaban.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 100 compresse rivestite con film (10 confezioni da 10 x 1).

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

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

EU/1/08/472/023 100 compresse rivestite con film (10 x 10 x 1) (confezione multipla) (blister PP/pellicola d'alluminio)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xarelto 15 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE INTERMEDIO DI CONFEZIONE MULTIPLA (ESCLUSA BLUE BOX) DA 15 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 15 mg compresse rivestite con film
rivaroxaban

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 15 mg di rivaroxaban.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 x 1 compresse rivestite con film.
Parte di una confezione multipla, non può essere venduta separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

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

EU/1/08/472/023 100 compresse rivestite con film (10 x 10 x 1) (confezione multipla) (blister PP/pellicola d'alluminio)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xarelto 15 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER PER DOSE UNITARIA (10 X 1 COMPRESSE) DA 15 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 15 mg compresse
rivaroxaban

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer (logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DA 14 COMPRESSE DA 15 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 15 mg compresse
rivaroxaban

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer (logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER PER 10 COMPRESSE DA 15 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 15 mg compresse
rivaroxaban

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer (logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO ED ETICHETTA PER FLACONE IN HPDE DA 15 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 15 mg compresse rivestite con film
rivaroxaban

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 15 mg di rivaroxaban.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

100 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

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

EU/1/08/472/036 100 compresse rivestite con film (Flacone in HDPE)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.(applicabile solo per l'etichetta del flacone, non pertinente per l'imballaggio esterno)

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xarelto 15 mg (applicabile solo per l'imballaggio esterno, non applicabile per l'etichetta del flacone)

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso. (applicabile solo per l'imballaggio esterno, non applicabile per l'etichetta del flacone)

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC (applicabile solo per l'imballaggio esterno, non applicabile per l'etichetta del flacone)
SN (applicabile solo per l'imballaggio esterno, non applicabile per l'etichetta del flacone)
NN (applicabile solo per l'imballaggio esterno, non applicabile per l'etichetta del flacone)

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO PER LA CONFEZIONE UNITARIA DA 20 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 20 mg compresse rivestite con film
rivaroxaban

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di rivaroxaban.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 compresse rivestite con film
14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film
10 x 1 compresse rivestite con film
100 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

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

EU/1/08/472/017	14 compresse rivestite con film	(blister PP/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/018	28 compresse rivestite con film	(blister PP/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/019	98 compresse rivestite con film	(blister PP/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/020	10 x 1 compresse rivestite con film	(blister PP/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/021	100 x 1 compresse rivestite con film	(blister PP/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/039	10 compresse rivestite con film	(blister PP/pellicola d'alluminio)
EU/1/08/472/049	14 compresse rivestite con film	(blister PVC/PVDC/pellicola d'alluminio)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xarelto 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO DI CONFEZIONE MULTIPLA (INCLUSA BLUE BOX) DA 20 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 20 mg compresse rivestite con film
rivaroxaban

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di rivaroxaban.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 100 compresse rivestite con film (10 confezioni da 10 x 1).

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

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

EU/1/08/472/024 100 compresse rivestite con film (10 x 10 x 1) (confezione multipla) (blister PP/pellicola d'alluminio)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xarelto 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE INTERMEDIO DI CONFEZIONE MULTIPLA (ESCLUSA BLUE BOX) DA 20 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 20 mg compresse rivestite con film
rivaroxaban

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di rivaroxaban.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 x 1 compresse rivestite con film.
Parte di una confezione multipla, non può essere venduta separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

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

EU/1/08/472/024 100 compresse rivestite con film (10 x 10 x 1) (confezione multipla) (blister PP/pellicola d'alluminio)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xarelto 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER PER DOSE UNITARIA (10 X 1 COMPRESSE) DA 20 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 20 mg compresse
rivaroxaban

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer (logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DA 14 COMPRESSE DA 20 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 20 mg compresse
rivaroxaban

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer (logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER PER 10 COMPRESSE DA 20 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 20 mg compresse
rivaroxaban

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer (logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO ED ETICHETTA PER IL FLACONE DA 20 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 20 mg compresse rivestite con film
rivaroxaban

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di rivaroxaban.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

100 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

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

EU/1/08/472/037 100 compresse rivestite con film (Flacone in HDPE)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.(applicabile solo per l'etichetta del flacone, non applicabile per l'imballaggio esterno)

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xarelto 20 mg (applicabile solo per imballaggio esterno, non applicabile per l'etichetta del flacone)

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso. (applicabile solo per imballaggio esterno, non applicabile per l'etichetta del flacone)

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC (applicabile solo per imballaggio esterno, non applicabile per l'etichetta del flacone)
SN (applicabile solo per imballaggio esterno, non applicabile per l'etichetta del flacone)
NN (applicabile solo per imballaggio esterno, non applicabile per l'etichetta del flacone)

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO PER CONFEZIONE INIZIALE DI TRATTAMENTO (42 COMPRESSE DA 15 MG E 7 COMPRESSE DA 20 MG) (INCLUSA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 15 mg
Xarelto 20 mg
compresse rivestite con film
rivaroxaban

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rossa rivestita con film per la 1°, 2° e 3° settimana contiene 15 mg di rivaroxaban.
Ogni compressa rosso marrone rivestita con film per la 4° settimana contiene 20 mg di rivaroxaban.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Ogni confezione da 49 compresse rivestite con film contiene:
42 compresse rivestite con film da 15 mg di rivaroxaban
7 compresse rivestite con film da 20 mg di rivaroxaban

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

Confezione di inizio trattamento

Questa confezione di inizio trattamento è solo per le prime 4 settimane di trattamento.

DOSAGGIO:
Dal giorno 1 al giorno 21: 1 compressa da 15 mg 2 volte al giorno (1 compressa da 15 mg al mattino e 1 alla sera) assunta con del cibo.
Dal giorno 22: 1 compressa da 20 mg al giorno (assunta ogni giorno alla stessa ora) con del cibo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

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

EU/1/08/472/040 42 compresse rivestite con film da 15 mg di rivaroxaban e 7 compresse rivestite con film da 20 mg di rivaroxaban (confezione di inizio trattamento)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xarelto 15 mg
Xarelto 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONTENITORE A PORTAFOGLIO DELLA CONFEZIONE INIZIALE DI TRATTAMENTO (42 COMPRESSE DA 15 MG E 7 COMPRESSE DA 20 MG) (SENZA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 15 mg
Xarelto 20 mg
compresse rivestite con film
rivaroxaban

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rossa rivestita con film per la 1°, 2° e 3° settimana contiene 15 mg di rivaroxaban.
Ogni compressa rosso marrone rivestita con film per la 4° settimana contiene 20 mg di rivaroxaban.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Ogni confezione da 49 compresse rivestite con film contiene:
42 compresse rivestite con film da 15 mg di rivaroxaban
7 compresse rivestite con film da 20 mg di rivaroxaban

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

Confezione di inizio trattamento
Questa confezione di inizio trattamento è solo per le prime 4 settimane di trattamento.

Lato posteriore e anteriore

DOSAGGIO e SCHEMA DI DOSAGGIO
Dal giorno 1 al giorno 21: 1 compressa da 15 mg 2 volte al giorno (1 compressa da 15 mg al mattino e 1 alla sera) con del cibo.
Dal giorno 22: 1 compressa da 20 mg al giorno (presa ogni giorno alla stessa ora) con del cibo.

Trattamento iniziale Xarelto 15 mg 2 volte al giorno Prime 3 settimane
Trattamento continuativo Xarelto 20 mg 1 volta al giorno Dalla 4° settimana in avanti Consulti il medico per assicurare un trattamento continuativo.
Assumere con del cibo.

Xarelto 15 mg
Inizio della terapia

15 mg
2 volte al giorno
Data di inizio
SETTIMANA 1, SETTIMANA 2, SETTIMANA 3
GIORNO 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

Sole come simbolo
Luna come simbolo

Cambio dose
Xarelto 20 mg
20 mg
1 volta al giorno
presa ogni giorno alla stessa ora
Data del cambio dose
SETTIMANA 4
GIORNO 22 GIORNO 23 GIORNO 24 GIORNO 25 GIORNO 26 GIORNO 27 GIORNO 28

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

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

EU/1/08/472/040	42 compresse rivestite con film da 15 mg di rivaroxaban e 7 compresse rivestite con film da 20 mg di rivaroxaban (confezione di inizio trattamento)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Accettata la giustificazione per non includere il Braille

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
BLISTER CONFEZIONE DI INIZIO TRATTAMENTO IN CONTENITORE A PORTAFOGLIO (42 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 15 MG E 7 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 20 MG)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 15 mg tablets
Xarelto 20 mg tablets
rivaroxaban

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer (logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA DEL FLACONE IN VETRO DA 100 ML (GRANULI) (INCLUSA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 1 mg/mL granuli per sospensione orale
rivaroxaban
Per bambini di peso inferiore a 4 kg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

I granuli contengono 19,69 mg di rivaroxaban per grammo.
Il flacone di vetro contiene 51,7 mg di rivaroxaban.
Dopo la ricostituzione, la sospensione orale contiene 1 mg di rivaroxaban per mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sodio benzoato (E 211). Per maggiori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Granuli per sospensione orale
Il flacone contiene 2,625 g di granuli da risospendere in 50 mL d'acqua.

1 flacone con granuli
1 siringa per l'acqua da 50 mL
2 siringhe blu da 1 mL
1 adattatore

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Chiedere al farmacista o al medico di compilare le informazioni di prescrizione:
Peso corporeo del bambino: kg
Dose per il bambino: mL
Questa dose deve essere somministrata al bambino tre volte al giorno

Agitare dopo la preparazione per almeno 60 secondi.
Agitare prima di ogni uso per almeno 10 secondi.

Uso orale solo dopo ricostituzione.
Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo e le istruzioni per l'uso.

51,7 mg di rivaroxaban in 51,7 mL di volume totale (una volta ricostituiti con 50 mL d'acqua)

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DELLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo la ricostituzione la sospensione è stabile per 14 giorni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C. Non congelare. Conservare la soluzione preparata in posizione verticale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

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

EU/1/08/472/050

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xarelto 1 mg/mL

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE IN VETRO DA 100 ML (GRANULI) (ESCLUSA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 1 mg/mL granuli per sospensione orale
rivaroxaban

Per bambini di peso inferiore a 4 kg.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

I granuli contengono 19,69 mg di rivaroxaban per grammo.
Il flacone contiene 51,7 mg di rivaroxaban.
Dopo la ricostituzione, la sospensione orale contiene 1 mg di rivaroxaban per mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sodio benzoato (E 211). Per maggiori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Granuli per sospensione orale
2,625 g di granuli da risospendere in 50 mL d'acqua.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Agitare dopo la preparazione per almeno 60 secondi.
Agitare prima di ogni uso per almeno 10 secondi.

Uso orale solo dopo ricostituzione.
Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo e le istruzioni per l'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DELLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Data di scadenza (= data di preparazione + 14 giorni):

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C. Non congelare. Conservare la sospensione preparata in posizione verticale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

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

EU/1/08/472/050

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17.	IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18.	IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA ESTERNA DEL FLACONE IN VETRO DA 250 ML (GRANULI) (INCLUSA LA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 1 mg/mL granuli per sospensione orale
rivaroxaban
Per bambini di peso pari o superiore a 4 kg.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

I granuli contengono 19,69 mg di rivaroxaban per grammo.
Il flacone di vetro contiene 103,4 mg di rivaroxaban.
Dopo la ricostituzione, la sospensione orale contiene 1 mg di rivaroxaban per mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sodio benzoato (E 211). Per maggiori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Granuli per sospensione orale
Il flacone contiene 5,25 g di granuli da risospendere in 100 mL di acqua.

1 flacone con granuli
1 siringa per l'acqua da 100 mL
2 siringhe blu da 5 mL
2 siringhe blu da 10 mL
1 adattatore

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Chiedere al farmacista o al medico di compilare le informazioni di prescrizione:
Peso corporeo del bambino: kg
Dose per il bambino: mL
Questa dose deve essere somministrata al bambino (spuntare la casella):
□ Una volta al giorno
□ Due volte al giorno
□ Tre volte al giorno

Agitare dopo la preparazione per almeno 60 secondi.
Agitare prima di ogni uso per almeno 10 secondi.

Uso orale solo dopo ricostituzione.
Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo e le istruzioni per l'uso.

103,4 mg di rivaroxaban in 103,4 mL di volume totale (una volta ricostituiti con 100 mL d'acqua)

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DELLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo la ricostituzione la sospensione è stabile per 14 giorni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C. Non congelare. Conservare la sospensione preparata in posizione verticale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

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

EU/1/08/472/051

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xarelto 1 mg/mL

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE IN VETRO DA 250 ML (GRANULI) (ESCLUSA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xarelto 1 mg/mL granuli per sospensione orale
rivaroxaban

Per bambini di peso pari o superiore a 4 kg.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

I granuli contengono 19,69 mg di rivaroxaban per grammo.
Il flacone contiene 103,4 mg di rivaroxaban.
Dopo la ricostituzione, la sospensione orale contiene 1 mg di rivaroxaban per mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sodio benzoato (E 211). Per maggiori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Granuli per sospensione orale
5,25 g di granuli da risospendere in 100 mL di acqua.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Agitare dopo la preparazione per almeno 60 secondi.
Agitare prima di ogni uso per almeno 10 secondi.

Uso orale solo dopo ricostituzione.
Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo e le istruzioni per l'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DELLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Data di scadenza (= data di preparazione + 14 giorni):

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C. Non congelare. Conservare la sospensione preparata in posizione verticale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

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

EU/1/08/472/051

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

TESSERA PER IL PAZIENTE
[Xarelto compresse 2,5 mg / 10 mg / 15 mg / 20 mg / confezione iniziale di trattamento]

Tessera per il Paziente
Bayer (logo)

Xarelto 2,5 mg (spuntare la casella per spuntare la dose prescritta)
Xarelto 10 mg (spuntare la casella per spuntare la dose prescritta)
Xarelto 15 mg (spuntare la casella per spuntare la dose prescritta)
Xarelto 20 mg (spuntare la casella per spuntare la dose prescritta)

♦ **Tenga sempre questa scheda con sè**
♦ **Mostri questa scheda ad ogni medico o dentista prima di un trattamento**

Io sono in trattamento anticoagulante con Xarelto (rivaroxaban)
Nome:
Indirizzo:
Data di nascita:
Peso:
Altri medicinali / condizioni:

In caso di emergenza informi per cortesia:
Nome del medico:
Telefono del medico:
Timbro del medico:

Informi per cortesia anche:
Nome:
Telefono:
Tipo di relazione:

Informazioni per il personale sanitario:
♦ I valori di INR non devono essere considerati perchè non sono un valore che dipende dall'attività anticoagulante di Xarelto.

Cosa devo sapere su Xarelto?
♦ Xarelto fluidifica il sangue, prevenendo la formazione di pericolosi coaguli.
♦ Xarelto deve essere preso esattamente secondo quanto prescritto dal medico. Per assicurare una protezione ottimale dai coaguli, **non saltare mai una dose.**
♦ Non deve mai smettere di prendere Xarelto senza parlarne prima col medico, perchè il rischio di formazione di coaguli può aumentare.
♦ Informi il personale sanitario se sta assumendo, ha recentemente assunto o ha intenzione di assumere qualsiasi altro medicinale, prima di prendere Xarelto.
♦ Informi il personale sanitario che sta assumendo Xarelto prima di ogni intervento chirurgico o procedura invasiva.

Quando devo chiedere consiglio al personale sanitario?
Quando si prende un fluidificante del sangue come Xarelto è importante essere informati sui possibili effetti indesiderati. Il sanguinamento rappresenta l'effetto indesiderato più comune. Non cominci a prendere Xarelto se sa di essere a rischio di insoliti sanguinamenti senza averne prima discusso col medico. Informi immediatamente il personale sanitario se ha segni o sintomi di sanguinamento come ad esempio i seguenti:
♦ dolore
♦ gonfiore o disagio
♦ mal di testa, capogiro o debolezza
♦ lividi insoliti, sanguinamento dal naso, dalle gengive o da tagli che impiegano molto tempo a smettere di sanguinare
♦ flusso mestruale o sanguinamento vaginale più intensi del solito
♦ sangue nelle urine che possono risultare rosa o marroni, feci rosse o nere
♦ tosse con sangue, o vomito con sangue o con materiale che sembra fondo di caffè

Come prendo Xarelto?
♦ Per assicurare una protezione ottimale, Xarelto
- 2,5 mg può essere preso con o senza cibo
- 10 mg può essere preso con o senza cibo
- 15 mg dev'essere preso durante i pasti
- 20 mg dev'essere preso durante i pasti

TESSERA PER IL PAZIENTE
[Xarelto 1 mg/mL granuli per sospensione orale]

Tessera per il Paziente
Bayer (logo)

Xarelto 1 mg/mL granuli per sospensione orale

Informazioni per caregivers/pazienti:
♦ **Tenga sempre questa scheda con sè**
♦ **Mostri questa scheda ad ogni medico o dentista prima di un trattamento del paziente.**

[codice QR], [indirizzo web]
Guardi il video educazionale che mostra come preparare e somministrare la sospensione orale.

Il paziente che è in trattamento anticoagulante con Xarelto (rivaroxaban)
Nome:
Indirizzo:
Data di nascita:
Peso:
Altri medicinali / condizioni:

In caso di emergenza informi per cortesia:
Nome del medico:
Telefono del medico:
Timbro del medico:

Informi per cortesia anche:
Nome:
Telefono:
Tipo di relazione:

Informazioni per il personale sanitario:
♦ I valori di INR non devono essere considerati perchè non sono un valore che dipende dall'attività anticoagulante di Xarelto.

Cosa devo sapere su Xarelto?
♦ Xarelto fluidifica il sangue, prevenendo la formazione di pericolosi coaguli.
♦ Xarelto deve essere preso esattamente secondo quanto prescritto dal medico. Per assicurare una protezione ottimale dai coaguli, **non saltare mai una dose.**
♦ Non deve mai smettere di dare/prendere Xarelto senza parlarne prima con il medico, perchè il rischio di formazione di coaguli può aumentare.
♦ Informi il personale sanitario se il bambino sta/lei sta assumendo, ha recentemente assunto o ha intenzione di assumere qualsiasi altro medicinale, prima di iniziare Xarelto.
♦ Informi il personale sanitario che il bambino sta/ lei sta assumendo Xarelto prima di ogni intervento chirurgico o procedura invasiva.

Quando devo chiedere un consiglio al personale sanitario?
Quando si prende un fluidificante del sangue come Xarelto è importante essere informati sui possibili effetti indesiderati. Il sanguinamento rappresenta l'effetto indesiderato più comune. Non cominci a dare Xarelto al bambino/ prendere Xarelto se sa che il bambino è/ lei è a rischio di sanguinamenti senza averne prima discusso con il medico. Informi immediatamente il personale sanitario se il bambino ha/ lei ha segni o sintomi di sanguinamento come ad esempio i seguenti:
♦ dolore
♦ gonfiore o disagio
♦ mal di testa, capogiro o debolezza
♦ lividi insoliti, sanguinamento dal naso, dalle gengive o da tagli che impiegano molto tempo a smettere di sanguinare
♦ flusso mestruale o sanguinamento vaginale più intensi del solito
♦ sangue nelle urine che possono risultare rosa o marroni, feci rosse o nere
♦ tosse con sangue, o vomito con sangue o con materiale che sembra fondo di caffè

Come dare Xarelto al bambino?/Come prendo Xarelto?
♦ Per assicurare una protezione ottimale, Xarelto1 mg/mL deve essere dato/preso con l'alimentazione (latte materno o latte artificiale) o con il pasto.

Può essere somministrato attraverso un tubo di alimentazione nasogastrico o gastrico.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Xarelto 2,5 mg compresse rivestite con film
rivaroxaban

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Xarelto e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Xarelto
3. Come prendere Xarelto
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xarelto
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Xarelto e a cosa serve

Xarelto le è stato somministrato perché

- le è stata diagnosticata una sindrome coronarica acuta (un insieme di condizioni che include attacco di cuore e angina instabile, una forma grave di dolore toracico) ed è stato riscontrato un aumento di alcuni marcatori cardiaci negli esami del sangue.
  Negli adulti, Xarelto riduce il rischio di un altro attacco di cuore o il rischio di morire a causa di una malattia correlata al cuore o ai vasi sanguigni.
  Xarelto non le verrà somministrato da solo. Il medico le prescriverà anche:
  - acido acetilsalicilico oppure
  - acido acetilsalicilico più clopidogrel o ticlopidina.

  oppure

- le è stato diagnosticato un rischio elevato di formazione di coaguli di sangue a causa di una malattia delle arterie coronariche o di una malattia delle arterie periferiche che causa dei sintomi.
  Xarelto riduce negli adulti il rischio che si formino coaguli (eventi aterotrombotici).
  Xarelto non le verrà somministrato da solo. Il medico le prescriverà anche acido acetilsalicilico.
  In alcuni casi, se deve prendere Xarelto in seguito ad una procedura utilizzata per dilatare un'arteria della gamba ristretta od ostruita al fine di ripristinare il flusso sanguigno, il medico potrà prescriverle anche clopidogrel, che dovrà assumere per un breve periodo in associazione all'acido acetilsalicilico.

Xarelto contiene il principio attivo rivaroxaban e appartiene a un gruppo di medicinali chiamati agenti antitrombotici. La sua azione è dovuta al blocco di un fattore della coagulazione (fattore Xa) a cui fa seguito una ridotta tendenza del sangue a formare coaguli.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Xarelto

Non prenda Xarelto
- se è allergico a rivaroxaban o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se ha emorragie (sanguinamenti) eccessive
- se ha una malattia o una condizione in una parte del corpo che aumenta il rischio di gravi sanguinamenti (ad es. ulcere dello stomaco, ferite o sanguinamenti nel cervello, recenti interventi chirurgici al cervello o agli occhi)
- se sta prendendo medicinali per prevenire la coagulazione (ad es. warfarin, dabigatran, apixaban od eparine), tranne nel caso di cambiamento di terapia anticoagulante o quando sta ricevendo eparine attraverso un catetere venoso od arterioso per tenerlo aperto
- se ha una sindrome coronarica acuta e precedentemente ha avuto un sanguinamento o un coagulo di sangue nel cervello (ictus)
- se ha una malattia delle arterie coronarie o una malattia delle arterie periferiche e ha precedentemente avuto un sanguinamento nel cervello (ictus) o se c'è stato un blocco delle piccole arterie che trasportano il sangue ai tessuti profondi del cervello (ictus lacunare) o un coagulo di sangue nel cervello (ictus ischemico non lacunare) nel mese precedente
- se ha una malattia del fegato che aumenta il rischio di sanguinamenti
- durante la gravidanza o l'allattamento

Non prenda Xarelto e informi il medico se una delle condizioni descritte la riguarda.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Xarelto.
Xarelto non deve essere usato in combinazione con certi medicinali che riducono la coagulazione del sangue come prasugrel o ticagrelor eccetto acido acetilsalicilico e clopidogrel/ticlopidina.

Faccia particolare attenzione con Xarelto
- se ha un aumentato rischio di sanguinamenti, come può essere in caso di:
  - grave malattia dei reni, perché la funzione renale può modificare la quantità di medicinale attivo nell'organismo
  - se sta prendendo altri medicinali per prevenire la coagulazione (ad es. warfarin, dabigatran, apixaban od eparina), nel caso di cambiamento di terapia anticoagulante o quando sta ricevendo eparine attraverso un catetere venoso od arterioso per tenerlo aperto (vedere paragrafo "Altri medicinali e Xarelto")
  - disturbi della coagulazione
  - pressione sanguigna molto alta, non controllata con medicinali
  - malattie dello stomaco o dell'intestino che possono provocare sanguinamento, ad esempio infiammazione dell'intestino o dello stomaco, o infiammazione dell'esofago, ad esempio causata dalla malattia da reflusso gastroesofageo (malattia in cui l'acidità dello stomaco risale nell'esofago) o tumori localizzati nello stomaco o nell'intestino o nel tratto genitale o nelle vie urinarie
  - un disturbo ai vasi sanguigni del fondo dell'occhio (retinopatia)
  - una malattia polmonare con bronchi dilatati e pieni di pus (bronchiectasia), oppure un precedente sanguinamento dai polmoni
  - ha più di 75 anni
  - pesa meno di 60 kg
  - soffre di coronaropatia con grave scompenso cardiaco sintomatico
- se ha una valvola cardiaca protesica
- se sa di avere una malattia chiamata sindrome antifosfolipidica (un disturbo del sistema immunitario che aumenta il rischio di coaguli nel sangue), informi il medico, che deciderà se è necessario cambiare la terapia.

Se una delle condizioni descritte la riguarda informi il medico prima di prendere Xarelto. Il medico deciderà se deve essere trattato con questo medicinale e se deve essere tenuto sotto stretta osservazione.

Se deve sottoporsi a un intervento chirurgico
- è molto importante prendere Xarelto prima e dopo l'intervento esattamente nei tempi indicati dal medico.
- Se l'intervento chirurgico prevede l'uso di un catetere o di un'iniezione nella colonna vertebrale (ad es. per l'anestesia epidurale o spinale per la riduzione del dolore):
    - è molto importante prendere Xarelto prima e dopo l'iniezione o la rimozione del catetere esattamente nei tempi indicati dal medico
    - informi immediatamente il medico in caso di intorpidimento o debolezza alle gambe o di disturbi all'intestino o alla vescica al termine dell'anestesia, perché in tal caso è necessario intervenire con urgenza.

Bambini e adolescenti
Xarelto 2,5 mg compresse **non è raccomandato nelle persone al di sotto dei 18 anni di età.** Non sono disponibili informazioni sufficienti sul suo uso in bambini e adolescenti.

Altri medicinali e Xarelto
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.
- Se sta prendendo
    - alcuni medicinali contro le infezioni da funghi (ad es. fluconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo), a meno che non vengano solo applicati sulla pelle
    - ketoconazolo in compresse (usate per trattare la sindrome di Cushing, nella quale l'organismo produce cortisolo in eccesso)
    - alcuni medicinali contro le infezioni batteriche (ad es. claritromicina, eritromicina)
    - alcuni medicinali antivirali contro HIV / AIDS (ad es. ritonavir)
    - altri medicinali usati per inibire la coagulazione (ad es. enoxaparina, clopidogrel o antagonisti della vitamina K come warfarin e acenocumarolo, prasugrel e ticagrelor (vedere paragrafo "Avvertenze e precauzioni"))
    - medicinali anti-infiammatori e anti-dolorifici (ad es. naprossene o acido acetilsalicilico)
    - dronedarone, un medicinale usato nel trattamento della fibrillazione atriale
    - alcuni medicinali per il trattamento della depressione (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI))

  Se una delle condizioni descritte la riguarda, informi il medico prima di prendere Xarelto, perché l'effetto di Xarelto può essere potenziato. Il medico deciderà se deve essere trattato con questo medicinale e se deve essere tenuto sotto stretta osservazione.
  Se il medico ritiene che lei abbia un rischio aumentato di sviluppare ulcere allo stomaco o all'intestino, potrà prescriverle un trattamento preventivo contro le ulcere**.**

- Se sta prendendo
    - alcuni medicinali per il trattamento dell'epilessia (fenitoina, carbamazepina, fenobarbital)
    - Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), un medicinale di origine vegetale usato per la depressione
    - rifampicina, un antibiotico

  Se una delle condizioni descritte la riguarda, informi il medico prima di prendere Xarelto, poiché l'effetto di Xarelto può essere ridotto. Il medico deciderà se deve essere trattato con Xarelto e se deve essere tenuto sotto stretta osservazione.

Gravidanza e allattamento
Non prenda Xarelto durante la gravidanza o l'allattamento. Se esiste la possibilità di iniziare una gravidanza, usi un metodo anticoncezionale affidabile durante l'assunzione di Xarelto. Se inizia una gravidanza mentre assume questo medicinale, informi immediatamente il medico, che deciderà come proseguire il trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Xarelto può causare capogiro (effetto indesiderato comune) o mancamenti (effetto indesiderato non comune) (vedere paragrafo 4, "Possibili effetti indesiderati"). Se compaiono questi sintomi, non guidi veicoli, non vada in bicicletta o non usi strumenti o macchinari.

Xarelto contiene lattosio e sodio
Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

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

3. Come prendere Xarelto

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quale dose prendere
La dose raccomandata è una compressa da 2,5 mg due volte al giorno. Prenda Xarelto sempre alla stessa ora del giorno (per esempio, una compressa al mattino e una alla sera). Questo medicinale può essere assunto con o senza i pasti.

Se ha difficoltà a deglutire la compressa intera, chieda al medico come assumere Xarelto in altro modo. La compressa può essere frantumata e mescolata con un po' d'acqua o con purea di mele immediatamente prima di assumerla.
Se necessario, il medico può somministrarle la compressa frantumata di Xarelto attraverso un tubo inserito nello stomaco.

Xarelto non le verrà somministrato da solo.
Il medico le prescriverà anche acido acetilsalicilico.
Se deve prendere Xarelto dopo una sindrome coronarica acuta, il medico potrà prescriverle anche clopidogrel o ticlopidina.
Se deve prendere Xarelto in seguito ad una procedura utilizzata per dilatare un'arteria della gamba ristretta od ostruita al fine di ripristinare il flusso sanguigno, il medico potrà prescriverle anche clopidogrel, che dovrà assumere per un breve periodo in associazione all'acido acetilsalicilico.

Il medico le prescriverà la dose corretta di questi medicinali (generalmente da 75 a 100 mg di acido acetilsalicilico al giorno oppure una dose giornaliera di 75 - 100 mg di acido acetilsalicilico più una dose giornaliera di 75 mg di clopidogrel o una dose giornaliera standard di ticlopidina).

Quando iniziare con Xarelto
Il trattamento con Xarelto dopo una sindrome coronarica acuta deve iniziare il più presto possibile dopo la stabilizzazione della sindrome coronarica acuta, non prima di 24 ore dopo il ricovero in ospedale e nel momento in cui la terapia anticoagulante parenterale (per iniezione) verrebbe normalmente interrotta.
Se le è stata diagnosticata una malattia delle arterie coronarie o una malattia delle arterie periferiche, il medico le dirà quando iniziare il trattamento con Xarelto.
Il medico deciderà quanto a lungo continuare il suo trattamento.

Se prende più Xarelto di quanto deve
Si rivolga immediatamente al medico se ha preso troppe compresse di Xarelto. Se ha preso una quantità eccessiva di Xarelto, il rischio di sanguinamenti aumenta.

Se dimentica di prendere Xarelto
Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Se dimentica una dose, prenda la dose successiva all'ora abituale.

Se interrompe il trattamento con Xarelto
Prenda regolarmente Xarelto per tutto il tempo prescritto dal medico.

Non interrompa l'assunzione di Xarelto senza averne prima parlato con il medico. Se interrompe l'assunzione di questo medicinale, può aumentare il rischio di un nuovo attacco di cuore o di un ictus o di morire per una malattia del cuore o dei vasi sanguigni.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Xarelto può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Come altri medicinali simili per ridurre la formazione di trombi, Xarelto può causare un sanguinamento che può potenzialmente mettere in pericolo la vita del paziente. Un sanguinamento massivo può causare un calo improvviso della pressione arteriosa (shock). In alcuni casi, il sanguinamento può non essere evidente.

Informi immediatamente il medico se nota la comparsa di uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- **Segni di sanguinamento**
  - sanguinamento nel cervello o nel cranio (i sintomi possono includere mal di testa, debolezza ad un lato, vomito, convulsioni, ridotto livello di coscienza, e rigidità del collo. Una grave emergenza medica. Richieda immediatamente assistenza medica!)
  - perdita di sangue prolungata o eccessiva
  - debolezza inusuale, stanchezza, pallore, capogiro, mal di testa, gonfiori di origine sconosciuta, respiro corto, dolore toracico o angina pectoris. Il medico potrà decidere di tenerla sotto stretta osservazione o modificare il trattamento.

- **Segni di gravi reazioni cutanee**
  - eruzione cutanea diffusa ed intensa, vescicole o lesioni della mucosa, ad esempio nella bocca o negli occhi (Sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica).
  - una reazione al farmaco che causa eruzione cutanea, febbre, infiammazione degli organi interni, alterazioni del sangue e malattie che interessano tutto il corpo (sindrome DRESS).

La frequenza di questi effetti indesiderati è molto rara (può manifestarsi fino a 1 persona su 10 000).

- **Segni di gravi reazioni allergiche**
  - gonfiore di viso, labbra, bocca, lingua o gola; difficoltà di deglutizione; orticaria e difficoltà respiratorie; improvvisa riduzione della pressione sanguigna.

  Le frequenze di gravi reazioni allergiche sono molto rare (reazioni anafilattiche, tra cui shock anafilattico; possono manifestarsi fino a 1 persona su 10 000) e non comuni (angioedema ed edema allergico; possono manifestarsi fino a 1 persona su 100).

Elenco complessivo dei possibili effetti indesiderati

Comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)
- riduzione del numero di globuli rossi, che può essere causa di cute pallida e di debolezza o respiro corto
- sanguinamento nello stomaco o nell'intestino, sanguinamento urogenitale (inclusi sangue nelle urine e flusso mestruale abbondante), sangue dal naso, sanguinamento gengivale
- sanguinamento nell'occhio (incluso sanguinamento nel bianco dell'occhio)
- sanguinamento nei tessuti o in una cavità dell'organismo (ematoma, lividi)
- emissione di sangue con la tosse
- sanguinamento dalla pelle o sotto la pelle
- sanguinamento dopo un intervento chirurgico
- perdita di sangue o liquido dalla ferita chirurgica
- gonfiore agli arti
- dolore agli arti
- malfunzionamento dei reni (può essere accertato con le analisi effettuate dal medico)
- febbre
- mal di stomaco, indigestione, sensazione o stato di malessere, stitichezza, diarrea
- bassa pressione sanguigna (i sintomi comprendono capogiro o svenimento quando si trova in posizione eretta)
- generale diminuzione delle forze e dell'energia (debolezza, stanchezza), mal di testa, capogiro,

- eruzione cutanea, cute pruriginosa
- aumento di alcuni enzimi del fegato negli esami del sangue

Non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)
- sanguinamento nel cervello o all'interno del cranio (vedere sopra, segni di sanguinamento)
- sanguinamento articolare, che causa dolore e gonfiore
- trombocitopenia (riduzione del numero di piastrine, che sono le cellule che consentono al sangue di coagulare)
- reazioni allergiche, incluse reazioni cutanee allergiche
- malfunzionamento del fegato (può essere accertato con le analisi effettuate dal medico)
- le analisi del sangue possono evidenziare un aumento della bilirubina, di alcuni enzimi del pancreas o del fegato o del numero di piastrine
- svenimento
- sensazione di star poco bene
- battito cardiaco accelerato
- bocca secca
- orticaria

Rari (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1 000)
- sanguinamento muscolare
- colestasi (flusso della bile, una sostanza prodotta dal fegato, diminuito), epatite, incluso traumatismo epatocellulare (infiammazione del fegato inclusa lesione del fegato)
- colorazione gialla della pelle e degli occhi (itterizia)
- gonfiore localizzato
-formazione di un accumulo di sangue (ematoma) nell'inguine come complicanza di una procedura a livello cardiaco che prevede l'inserimento di un catetere nell'arteria della gamba (pseudoaneurisma)

Molto rari (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10 000)
- accumulo di eosinofili, un tipo di globuli bianchi granulocitici che causano infiammazione al polmone (polmonite eosinofila)

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- insufficienza renale dopo un sanguinamento intenso
- sanguinamento renale alle volte con presenza di sangue nelle urine che porta al mal funzionamento dei reni (Nefropatia da anticoagulanti)
- pressione aumentata nei muscoli delle gambe o delle braccia, dopo un sanguinamento, che causa dolore, gonfiore, sensibilità alterata, intorpidimento o paralisi (sindrome compartimentale dopo un sanguinamento)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Xarelto

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e su ogni blister o flacone dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Compresse frantumate
Le compresse frantumate sono stabili in acqua o in purea di mele fino a 4 ore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Xarelto
- Il principio attivo è rivaroxaban. Ogni compressa contiene 2,5 mg di rivaroxaban.
- Gli altri componenti sono:
  Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, lattosio monoidrato, ipromellosa (2910), sodio laurilsolfato, magnesio stearato. Vedere paragrafo 2 "Xarelto contiene lattosio e sodio"
  Pellicola di rivestimento della compressa: macrogol (3350), ipromellosa (2910), titanio diossido (E 171), ferro ossido giallo (E 172).

Descrizione dell'aspetto di Xarelto e contenuto della confezione
Le compresse rivestite con film di Xarelto da 2,5 mg sono di colore giallo chiaro, rotonde, biconvesse, con la croce BAYER impressa su un lato e "2.5" e un triangolo impressi sull'altro lato.
Le compresse sono fornite
- in blister in scatole da 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 o 196 compresse rivestite con film o
- in blister divisibili per dose unitaria in scatole da 10 x 1 o 100 x 1 compresse rivestite con film o
- in confezioni multiple comprendenti 10 confezioni contenenti ciascuna 10 x 1 compresse rivestite con film o
- in flaconi da 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Produttore

Il produttore può essere identificato tramite il numero di lotto stampato sul lato della confezione e su ogni blister o flacone.

- Se il primo ed il secondo carattere sono BX, il produttore è
  Bayer AG
  Kaiser-Wilhelm-Allee
  51368 Leverkusen
  Germania

- Se il primo ed il secondo carattere sono IT, il produttore è
  Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
  Via delle Groane, 126
  20024 Garbagnate Milanese
  Italia

- Se il primo ed il secondo carattere sono BT, il produttore è
  Bayer Bitterfeld GmbH
  Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
  06803 Bitterfeld-Wolfen
  Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België / Belgique / Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България
БайерБългария ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Českárepublika
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland
Icepharmahf.
Sími: +354-540 80 00

Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Lietuva
UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Norge
Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich
Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal
Bayer Portugal, Lda
Tel: +351-21-416 42 00

România
SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenskárepublika
Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

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

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Xarelto 10 mg compresse rivestite con film
rivaroxaban

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perchè contiene informazioni importanti per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Xarelto e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Xarelto
3. Come prendere Xarelto
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xarelto
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Xarelto e a cosa serve

Xarelto contiene il principio attivo rivaroxaban ed è usato negli adulti per
- prevenire la formazione di coaguli nelle vene dopo un intervento di sostituzione di anca o di ginocchio. Il medico le ha prescritto questo medicinale perché, dopo un intervento chirurgico, aumenta il rischio che nel sangue si formino coaguli.
- trattare i coaguli di sangue nelle vene delle gambe (trombosi venosa profonda) e nei vasi sanguigni dei polmoni (embolia polmonare), e prevenire la ricomparsa di coaguli di sangue nei vasi sanguigni delle gambe e/o dei polmoni.

Xarelto appartiene al gruppo di medicinali chiamati agenti antitrombotici. La sua azione è dovuta al blocco del fattore della coagulazione (fattore Xa) e quindi alla riduzione della tendenza del sangue a formare coaguli.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Xarelto

Non prenda Xarelto
- se è allergico a rivaroxaban o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se ha emorragie (sanguinamenti) eccessive
- se ha una malattia o una condizione in una parte del corpo che aumenta il rischio di gravi sanguinamenti (ad es. ulcere dello stomaco, ferite o sanguinamenti nel cervello, recenti interventi chirurgici al cervello o agli occhi)
- se sta prendendo medicinali per prevenire la coagulazione (ad es. warfarin, dabigatran, apixaban o eparine), tranne nel caso di cambiamento di terapia anticoagulante o quando sta ricevendo eparine attraverso un catetere venoso o arterioso per tenerlo aperto
- se ha una malattia del fegato che aumenta il rischio di sanguinamenti
- durante la gravidanza o l'allattamento

Non prenda Xarelto e informi il medico se una delle condizioni descritte è valida per lei.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Xarelto.

Faccia particolare attenzione con Xarelto
- se ha un alto rischio di sanguinamenti, cosa che può verificarsi in situazioni come:
  - moderata o grave malattia dei reni, perché la funzione renale può modificare la quantità di medicinale attivo nell'organismo
  - se sta prendendo altri medicinali per prevenire la coagulazione del sangue (ad es. warfarin, dabigatran, apixaban o eparina), se sta cambiando trattamento anticoagulante o mentre assume eparina attraverso un catetere venoso o arterioso per mantenerlo aperto (vedere sezione "Altri medicinali e Xarelto")
  - disturbi della coagulazione
  - pressione sanguigna molto alta, non controllata con medicinali
    - malattie dello stomaco o dell'intestino che possono provocare sanguinamento, ad esempio infiammazione dell'intestino o dello stomaco, o infiammazione dell'esofago, ad esempio causata dalla malattia da reflusso gastroesofageo (malattia in cui l'acidità dello stomaco risale nell'esofago) o tumori localizzati nello stomaco o nell'intestino o nel tratto genitale o nelle vie urinarie
  - un disturbo ai vasi sanguigni del fondo dell'occhio (retinopatia)
  - una malattia polmonare con bronchi dilatati e pieni di pus (bronchiectasie), oppure un precedente sanguinamento dai suoi polmoni
- se ha una valvola cardiaca protesica
- se sa di avere una malattia chiamata sindrome antifosfolipidica (un disturbo del sistema immunitario che aumenta il rischio di coaguli nel sangue), informi il medico, che deciderà se è necessario cambiare la terapia
- se il medico verifica che la pressione del sangue è instabile o se è pianificato un altro trattamento o intervento chirurgico per rimuovere coaguli sanguigni dai polmoni.

Se una delle condizioni descritte la riguarda, informi il medico prima di prendere Xarelto. Il medico deciderà se deve essere trattato con questo medicinale e se deve essere tenuto sotto stretta osservazione.

Se deve sottoporsi a un intervento chirurgico
- è molto importante prendere Xarelto prima e dopo l'intervento esattamente nei tempi indicati dal medico.
- Se l'intervento chirurgico prevede l'uso di un catetere o di un'iniezione nella colonna vertebrale (ad es. per l'anestesia epidurale o spinale per la riduzione del dolore):
  - è molto importante prendere Xarelto esattamente nei tempi indicati dal medico
  - informi immediatamente il medico in caso di intorpidimento o debolezza alle gambe o di disturbi all'intestino o alla vescica al termine dell'anestesia, perché in tal caso è necessario intervenire con urgenza.

Bambini e adolescenti
Xarelto 10 mg compresse **non è raccomandato nei pazienti con età inferiore ai 18 anni**. Non sono disponibili informazioni sufficienti sul suo uso nei bambini e negli adolescenti.

Altri medicinali e Xarelto
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

- Se sta prendendo
  - alcuni medicinali contro le infezioni da funghi (ad es. fluconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo), a meno che non vengano solo applicati sulla pelle
  - ketoconazolo in compresse (usate per trattare la sindrome di Cushing, nella quale l'organismo produce cortisolo in eccesso)
  - alcuni medicinali contro le infezioni batteriche (ad es. claritromicina, eritromicina)
  - alcuni medicinali antivirali contro HIV / AIDS (ad es. ritonavir)
  - altri medicinali usati per inibire la coagulazione (ad es. enoxaparina, clopidogrel o antagonisti della vitamina K, come warfarin e acenocumarolo)
  - medicinali anti-infiammatori e anti-dolorifici (ad es. naprossene o acido acetilsalicilico)
  - dronedarone, un medicinale usato nel trattamento della fibrillazione atriale
  - alcuni medicinali per il trattamento della depressione (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI))

  Se una delle condizioni descritte la riguarda, informi il medico prima di prendere Xarelto, perché l'effetto di Xarelto può essere potenziato. Il medico deciderà se deve essere trattato con questo medicinale e se deve essere tenuto sotto stretta osservazione.
  Se il medico ritiene che lei abbia un rischio aumentato di sviluppare ulcere dello stomaco o dell'intestino, potrà prescriverle un trattamento preventivo contro le ulcere**.**

- Se sta prendendo
  - alcuni medicinali per il trattamento dell'epilessia (fenitoina, carbamazepina, fenobarbital)
  - Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)**,** un medicinale di origine vegetale per la depressione
  - rifampicina**,** un antibiotico

  Se una delle condizioni descritte la riguarda, informi il medico prima di prendere Xarelto, poiché l'effetto di Xarelto può essere ridotto. Il medico deciderà se deve essere trattato con Xarelto e se deve essere tenuto sotto stretta osservazione.

Gravidanza e allattamento
Non prenda Xarelto durante la gravidanza o l'allattamento. Se esiste la possibilità che resti incinta, usi un metodo anticoncezionale affidabile durante l'assunzione di Xarelto. Se rimane incinta mentre assume questo medicinale, informi immediatamente il medico, che deciderà come proseguire il trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Xarelto può causare capogiri (effetto indesiderato comune) e mancamenti (effetto indesiderato non comune) (vedere paragrafo 4, "Possibili effetti indesiderati"). Se compaiono questi sintomi, non guidi veicoli, non vada in bicicletta o non usi strumenti o macchinari.

Xarelto contiene lattosio e sodio
Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere Xarelto

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quale dose prendere
- Per prevenire la formazione di coaguli nelle vene dopo un intervento di sostituzione di anca o di ginocchio
  La dose raccomandata è una compressa di Xarelto da 10 mg una volta al giorno.

- Per trattare i coaguli di sangue nelle vene delle gambe e nei vasi sanguigni dei polmoni e per prevenire la ricomparsa dei coaguli
  Dopo almeno 6 mesi di trattamento dei coaguli di sangue, la dose raccomandata è una compressa da 10 mg una volta al giorno oppure una compressa da 20 mg una volta al giorno. Il medico le ha prescritto Xarelto 10 mg una volta al giorno.

Ingerisca la compressa preferibilmente con un po' d'acqua.
Xarelto può essere preso indipendentemente dai pasti.

Se ha difficoltà a deglutire la compressa intera, chieda al medico come assumere Xarelto in altro modo. La compressa può essere frantumata e mescolata con un po' d'acqua o come purea di mele immediatamente prima di assumerla.
Se necessario, il medico può somministrarle la compressa frantumata di Xarelto attraverso un tubo inserito nello stomaco.

Quando prendere Xarelto
Prenda la compressa ogni giorno fino a che il medico non le dica di interrompere l'assunzione.
Cerchi di prendere le compresse sempre alla stessa ora del giorno, per potersene ricordare più facilmente.
Il medico deciderà quanto a lungo continuare il suo trattamento.

Per prevenire la formazione di coaguli nelle vene dopo un intervento di sostituzione di anca o di ginocchio:
Prenda la prima compressa 6 - 10 ore dopo l'operazione.
Se ha avuto un intervento maggiore all'anca, dovrà in genere prendere le compresse per 5 settimane.
Se ha avuto un intervento maggiore al ginocchio, dovrà in genere prendere le compresse per 2 settimane.

Se prende più Xarelto di quanto deve
Si rivolga immediatamente al medico se ha preso troppe compresse di Xarelto. Se ha preso una quantità eccessiva di Xarelto, il rischio di sanguinamenti aumenta.

Se dimentica di prendere Xarelto
Se ha dimenticato una dose, la prenda non appena se ne ricorda. Prenda la compressa successiva il giorno dopo e quindi prosegua con una compressa al giorno, come prima.
Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

Se interrompe il trattamento con Xarelto
Non interrompa l'assunzione di Xarelto senza averne prima parlato con il medico, perché Xarelto evita che insorga una condizione grave.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Xarelto può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Come altri medicinali simili per ridurre la formazione di trombi, Xarelto può causare un sanguinamento che può potenzialmente mettere in pericolo la vita del paziente. Un sanguinamento massivo può causare un calo improvviso della pressione arteriosa (shock). In alcuni casi, il sanguinamento può non essere evidente.

Informi il medico immediatamente se nota la comparsa di uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:
- **Segni di sanguinamento**
  - sanguinamento nel cervello o nel cranio (i sintomi possono includere mal di testa, debolezza ad un lato, vomito, convulsioni, ridotto livello di coscienza, e rigidità del collo.
    Una grave emergenza medica. Richieda immediatamente assistenza medica!)
  - perdita di sangue lunga o eccessiva

- debolezza inusuale, stanchezza, pallore, capogiro, mal di testa, gonfiori di origine sconosciuta, respiro corto, dolore toracico o angina pectoris.

Il medico potrà decidere di tenerla sotto stretta osservazione o modificare il trattamento.

- **Segni di gravi reazioni cutanee**

- eruzione cutanea diffusa ed intensa, vescicole o lesioni della mucosa, ad esempio nella bocca o negli occhi (Sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica).
- una reazione al farmaco che causa eruzione cutanea, febbre, infiammazione degli organi interni, alterazioni del sangue e malattie che interessano tutto il corpo (sindrome DRESS).

La frequenza di questi effetti indesiderati è molto rara (può manifestarsi fino a 1 persona su 10 000).

- **Segni di gravi reazioni allergiche**

- gonfiore di viso, labbra, bocca, lingua o gola; difficoltà di deglutizione; orticaria e difficoltà respiratorie; improvvisa riduzione della pressione sanguigna.

Le frequenze di gravi reazioni allergiche sono molto rare (reazioni anafilattiche, tra cui shock anafilattico; possono manifestarsi fino a 1 persona su 10 000) e non comuni (angioedema ed edema allergico; possono manifestarsi fino a 1 persona su 100).

Elenco complessivo dei possibili effetti indesiderati

Comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)
- riduzione del numero di globuli rossi, che può essere causa di cute pallida e di debolezza o respiro corto
- sanguinamento nello stomaco o nell'intestino, sanguinamento urogenitale (inclusi sangue nelle urine e flusso mestruale abbondante), sangue dal naso, sanguinamento gengivale
- sanguinamento nell'occhio (incluso sanguinamento nel bianco dell'occhio)
- sanguinamento nei tessuti o in una cavità dell'organismo (ematoma, lividi)
- emissione di sangue con la tosse
- sanguinamento dalla pelle o sotto la pelle
-sanguinamento dopo un intervento chirurgico
- perdita di sangue o fluido dalla ferita chirurgica
- gonfiore agli arti
- dolore agli arti
- malfunzionamento dei reni (può essere accertato con le analisi effettuate dal medico)
- febbre
- mal di stomaco, indigestione, sensazione o stato di malessere, stitichezza, diarrea
- bassa pressione sanguigna (i sintomi comprendono capogiro o svenimento quando si trova in posizione eretta)
- generale diminuzione delle forze e dell'energia (debolezza, stanchezza), mal di testa, capogiro
- eruzione cutanea, cute pruriginosa
- aumento di determinati enzimi del fegato negli esami del sangue

Non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)
- sanguinamento nel cervello o all'interno del cranio (vedere sopra, segni di sanguinamento)
- sanguinamento articolare, che causa dolore e gonfiore
- trombocitopenia (riduzione del numero di piastrine, che sono le cellule che consentono al sangue di coagulare)
- reazioni allergiche, incluse reazioni cutanee allergiche
- malfunzionamento del fegato (può essere accertato con le analisi effettuate dal medico)
- le analisi del sangue possono evidenziare un aumento della bilirubina, di alcuni enzimi del pancreas o del fegato o del numero di piastrine
- svenimento
- sensazione di star poco bene
-battito cardiaco accelerato
- bocca asciutta
- orticaria

Rari (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1 000)
- sanguinamento muscolare
- colestasi (flusso della bile, una sostanza prodotta dal fegato, diminuito), epatite incluso traumatismo epatocellulare (infiammazione del fegato inclusa lesione del fegato)
- colorazione gialla della pelle e degli occhi (itterizia)
- gonfiore localizzato
- formazione di un accumulo di sangue (ematoma) nell'inguine come complicanza di una procedura a livello cardiaco che prevede l'inserimento di un catetere nell'arteria della gamba (pseudoaneurisma)

Molto rari (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10 000)
- accumulo di eosinofili, un tipo di globuli bianchi granulocitici che causano infiammazione al polmone (polmonite eosinofila)

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- compromissione renale dopo un sanguinamento intenso
- sanguinamento renale alle volte con presenza di sangue nelle urine che porta al mal funzionamento dei reni (Nefropatia da anticoagulanti)
- pressione aumentata nei muscoli delle gambe o delle braccia dopo un sanguinamento, che causa dolore, gonfiore, sensibilità alterata, intorpidimento o paralisi (sindrome compartimentale dopo un sanguinamento)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Xarelto

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e su ogni blister o flacone dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Compresse frantumate
Le compresse frantumate sono stabili in acqua o purea di mele fino a 4 ore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Xarelto

- Il principio attivo è rivaroxaban. Ogni compressa contiene 10 mg di rivaroxaban.
- Gli altri componenti sono:
  Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, lattosio monoidrato, ipromellosa (2910), sodio laurilsolfato, magnesio stearato. Vedere paragrafo 2 "Xarelto contiene lattosio e sodio"
  Pellicola di rivestimento della compressa: macrogol (3350), ipromellosa (2910), titanio diossido (E 171), ferro ossido rosso (E 172).

Descrizione dell'aspetto di Xarelto e contenuto della confezione
Le compresse rivestite con film di Xarelto da 10 mg sono rotonde, biconvesse, di colore rosso chiaro, con la croce BAYER impressa su un lato e "10" e un triangolo impressi sull'altro lato.
Le compresse sono fornite

- in blister in scatole da 5, 10, 14, 28, 30 o 98 compresse rivestite con film o
- in blister divisibile per dose unitaria in scatole da 10 x 1 o 100 x 1 compresse rivestite con film o
- in confezioni multiple comprendenti 10 confezioni contenenti ciascuna 10 x 1 compresse rivestite con film o
- in flaconi da 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Produttore

Il produttore può essere identificato tramite il numero di lotto stampato sul lato della confezione e su ogni blister o flacone.

- Se il primo ed il secondo carattere sono BX, il produttore è
  Bayer AG
  Kaiser-Wilhelm-Allee
  51368 Leverkusen
  Germania

- Se il primo ed il secondo carattere sono IT, il produttore è
  Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
  Via delle Groane, 126
  20024 Garbagnate Milanese
  Italia

- Se il primo ed il secondo carattere sono BT, il produttore è
  Bayer Bitterfeld GmbH
  Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
  06803 Bitterfeld-Wolfen
  Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België / Belgique / Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България
БайерБългария ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Českárepublika
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Lietuva
UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland
Icepharmahf.
Sími: +354-540 80 00

Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Norge
Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich
Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal
Bayer Portugal, Lda
Tel: +351-21-416 42 00

România
SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenskárepublika
Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

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

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Xarelto 15 mg compresse rivestite con film
Xarelto 20 mg compresse rivestite con film
rivaroxaban

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Xarelto e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Xarelto
3. Come prendere Xarelto
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xarelto
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Xarelto e a cosa serve

Xarelto contiene il principio attivo rivaroxaban.
Xarelto è usato negli adulti per:
- prevenire la formazione di coaguli nel cervello (ictus) e in altri vasi sanguigni dell'organismo se ha un tipo di ritmo cardiaco irregolare denominato fibrillazione atriale non valvolare.
- trattare i coaguli di sangue nelle vene delle gambe (trombosi venosa profonda) e nei vasi sanguigni dei polmoni (embolia polmonare), e prevenire la ricomparsa di coaguli di sangue nei vasi sanguigni delle gambe e/o dei polmoni.

Xarelto è usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni e di peso corporeo pari o superiore a 30 kg per:
– trattare i coaguli di sangue e impedirne la ricomparsa nelle vene o nei vasi sanguigni dei polmoni, dopo un trattamento iniziale di almeno 5 giorni con medicinali iniettabili usati per trattare i coaguli di sangue.

Xarelto appartiene a un gruppo di medicinali chiamati *agenti antitrombotici*. La sua azione è dovuta al blocco di un fattore della coagulazione (fattore Xa) a cui fa seguito una ridotta tendenza del sangue a formare coaguli.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Xarelto

Non prenda Xarelto
- se è allergico a rivaroxaban o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se ha emorragie (sanguinamenti) eccessive
- se ha una malattia o una condizione in una parte del corpo che aumenta il rischio di gravi sanguinamenti (ad es. ulcere dello stomaco, ferite o sanguinamenti nel cervello, recenti interventi chirurgici al cervello o agli occhi)
- se sta prendendo medicinali per prevenire la coagulazione (ad es. warfarin, dabigatran, apixaban od eparine), tranne nel caso di cambiamento di terapia anticoagulante o quando sta ricevendo eparina attraverso un catetere venoso od arterioso per tenerlo aperto
- se ha una malattia del fegato che aumenta il rischio di sanguinamenti
- durante la gravidanza o l'allattamento

Non prenda Xarelto e informi il medico se una delle condizioni descritte la riguarda.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Xarelto

Faccia particolare attenzione con Xarelto
- se ha un aumentato rischio di sanguinamenti, come può essere in caso di:
  - grave malattia dei reni per gli adulti e malattia dei reni moderata o grave per i bambini e gli adolescenti, perché la funzione renale può modificare la quantità di medicinale attivo nell'organismo
  - se sta prendendo altri medicinali per prevenire la coagulazione (ad es. warfarin, dabigatran, apixaban od eparina), se sta cambiando trattamento anticoagulante o mentre assume eparina attraverso un catetere venoso o arterioso per mantenerlo aperto (vedere paragrafo "Altri medicinali e Xarelto")
  - disturbi della coagulazione
  - pressione sanguigna molto alta, non controllata con medicinali
  - malattie dello stomaco o dell'intestino che possono provocare sanguinamento, ad esempio infiammazione dell'intestino o dello stomaco, o infiammazione dell'esofago, ad esempio causata dalla malattia da reflusso gastroesofageo (malattia in cui l'acidità dello stomaco risale nell'esofago) o tumori localizzati nello stomaco o nell'intestino o nel tratto genitale o nelle vie urinarie
  - un disturbo ai vasi sanguigni del fondo dell'occhio (retinopatia)
  - una malattia polmonare con bronchi dilatati e pieni di pus (bronchiectasia), oppure un precedente sanguinamento dai polmoni
- se ha una valvola cardiaca protesica
- se sa di avere una malattia chiamata sindrome antifosfolipidica (un disturbo del sistema immunitario che aumenta il rischio di coaguli nel sangue), informi il medico, che deciderà se è necessario cambiare la terapia
- se il medico verifica che la pressione del sangue è instabile o se è pianificato un altro trattamento o intervento chirurgico per rimuovere coauguli sanguigni dai polmoni

Se una delle condizioni descritte la riguarda, informi il medico prima di prendere Xarelto. Il medico deciderà se deve essere trattato con questo medicinale e se deve essere tenuto sotto stretta osservazione.

Se deve sottoporsi a un intervento chirurgico:
- è molto importante prendere Xarelto prima e dopo l'intervento esattamente nei tempi indicati dal medico.
- Se l'intervento chirurgico prevede l'uso di un catetere o di un'iniezione nella colonna vertebrale (ad es. per l'anestesia epidurale o spinale per la riduzione del dolore):
  - è molto importante prendere Xarelto prima e dopo l'iniezione o la rimozione del catetere esattamente nei tempi indicati dal medico

- informi immediatamente il medico in caso di intorpidimento o debolezza alle gambe o di disturbi all'intestino o alla vescica al termine dell'anestesia, perché in tal caso è necessario intervenire con urgenza.

Bambini e adolescenti
Xarelto compresse **non è raccomandato nei bambini di peso corporeo inferiore a 30 kg.** Non sono disponibili informazioni sufficienti sull'uso di Xarelto nei bambini e negli adolescenti nelle indicazioni degli adulti.

Altri medicinali e Xarelto
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

- Se sta prendendo
  - alcuni medicinali contro le infezioni da funghi (ad es. fluconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo), a meno che non vengano solo applicati sulla pelle
  - ketoconazolo in compresse (usate per trattare la sindrome di Cushing, nella quale l'organismo produce cortisolo in eccesso)
  - alcuni medicinali contro le infezioni batteriche (ad es. claritromicina, eritromicina)
  - alcuni medicinali antivirali contro HIV / AIDS (ad es. ritonavir)
  - altri medicinali usati per inibire la coagulazione (ad es. enoxaparina, clopidogrel o antagonisti della vitamina K come warfarin e acenocumarolo)
  - medicinali anti-infiammatori e anti-dolorifici (ad es. naprossene o acido acetilsalicilico)
  - dronedarone, un medicinale usato nel trattamento della fibrillazione atriale
  - alcuni medicinali per il trattamento della depressione (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI))

  Se una delle condizioni descritte la riguarda, informi il medico prima di prendere Xarelto, perché l'effetto di Xarelto può essere potenziato. Il medico deciderà se deve essere trattato con questo medicinale e se deve essere tenuto sotto stretta osservazione.
  Se il medico ritiene che lei abbia un rischio aumentato di sviluppare ulcere allo stomaco o all'intestino, potrà prescriverle un trattamento preventivo contro le ulcere.

- Se sta prendendo
  - alcuni medicinali per il trattamento dell'epilessia (fenitoina, carbamazepina, fenobarbital)
  - Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)**,** un medicinale di origine vegetale usato per la depressione
  - rifampicina, un antibiotico

  Se una delle condizioni descritte la riguarda, informi il medico prima di prendere Xarelto, poiché l'effetto di Xarelto può essere ridotto. Il medico deciderà se deve essere trattato con Xarelto e se deve essere tenuto sotto stretta osservazione.

Gravidanza e allattamento
Non prenda Xarelto durante la gravidanza o l'allattamento. Se esiste la possibilità che resti incinta, usi un metodo anticoncezionale affidabile durante l'assunzione di Xarelto. Se rimane incinta mentre assume questo medicinale, informi immediatamente il medico, che deciderà come proseguire il trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Xarelto può causare capogiro (effetto indesiderato comune) o mancamenti (effetto indesiderato non comune) (vedere paragrafo 4, "Possibili effetti indesiderati"). Se compaiono questi sintomi, non guidi veicoli, non vada in bicicletta o non usi strumenti o macchinari.

Xarelto contiene lattosio e sodio
Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere Xarelto

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Xarelto deve essere assunto in concomitanza di un pasto.
Ingerisca la compressa o le compresse preferibilmente con un po' d'acqua.

Se ha difficoltà a deglutire la compressa intera, chieda al medico come assumere Xarelto in altro modo. La compressa può essere frantumata e mescolata con un po' d'acqua o con purea di mele immediatamente prima di assumerla. L'assunzione della miscela dovrebbe essere seguita immediatamente dall'assunzione di cibo. Se necessario, il medico può somministrarle la compressa frantumata di Xarelto attraverso un tubo inserito nello stomaco.

Quale dose prendere

- **Adulti**
  - Per prevenire i coaguli di sangue nel cervello (ictus) e in altri vasi sanguigni dell'organismo
    La dose raccomandata è una compressa di Xarelto da 20 mg una volta al giorno.
    Se ha problemi ai reni, la dose può essere ridotta a una compressa di Xarelto da 15 mg una volta al giorno.

    Se ha bisogno di essere sottoposto a una procedura per trattare vasi sanguigni chiusi nel suo cuore (chiamata PCI - Intervento Coronarico Percutaneo con posizionamento di uno stent), c'è un'evidenza limitata che supporta la riduzione della dose a una compressa di Xarelto da 15 mg una volta al giorno (o ad una compressa da 10 mg di Xarelto nel caso in cui i suoi reni non funzionino correttamente), in aggiunta ad un medicinale antiaggregante come clopidogrel.

  - Per trattare i coaguli di sangue nelle vene delle gambe e nei vasi sanguigni dei polmoni e per prevenire la ricomparsa dei coaguli
    La dose raccomandata è una compressa di Xarelto da 15 mg due volte al giorno nelle prime 3 settimane. Dopo 3 settimane, la dose raccomandata è una compressa di Xarelto da 20 mg una volta al giorno.
    Dopo almeno 6 mesi di trattamento dei coaguli di sangue, il medico può decidere di continuare il trattamento con una compressa da 10 mg una volta al giorno oppure una compressa da 20 mg una volta al giorno.
    Se ha problemi ai reni e prende una compressa di Xarelto da 20 mg una volta al giorno, il medico può decidere di ridurre il dosaggio per il trattamento dopo 3 settimane ad una compressa di Xarelto da 15 mg una volta al giorno se il rischio di sanguinamento è maggiore del rischio di avere un nuovo coagulo del sangue.

- **Bambini e adolescenti**
  La dose di Xarelto dipende dal peso corporeo e sarà calcolata dal medico.
  - La dose raccomandata per i bambini e gli adolescenti di **peso corporeo compreso tra 30 kg e 50 kg** è una compressa di **Xarelto 15 mg** una volta al giorno.
  - La dose raccomandata per i bambini e gli adolescenti di **peso corporeo pari o superiore a 50 kg** è una compressa di **Xarelto 20 mg** una volta al giorno.

  Prenda ogni dose di Xarelto con una bevanda (es. acqua o succo) durante un pasto. Prenda le compresse ogni giorno all'incirca alla stessa ora. Consideri di impostare una sveglia per ricordarsene. Per i genitori o i *caregiver:* per favore osservare il bambino per assicurarsi che l'intera dose venga assunta.

  Poiché la dose di Xarelto si basa sul peso corporeo, è importante recarsi alle visite programmate con il medico perché la dose potrebbe dover essere aggiustata al cambiare del peso.
  Non aggiusti mai la dose di Xarelto da solo. Se necessario, sarà il medico ad aggiustare la dose.

Non suddivida la compressa nel tentativo di frazionare una dose. Se è necessaria una dose inferiore, usi la formulazione alternativa di Xarelto granuli per sospensione orale.
Per i bambini e gli adolescenti che non riescono a deglutire le compresse intere, usare Xarelto granuli per sospensione orale.
Se la sospensione orale non è disponibile, si può frantumare la compressa di Xarelto e mescolarla con acqua o purea di mele immediatamente prima dell'assunzione. Assumere del cibo dopo aver assunto questa miscela. Se necessario, il medico può anche somministrare la compressa di Xarelto frantumata tramite una sonda gastrica.

Se sputa la dose o vomita
- meno di 30 minuti dopo aver preso Xarelto, prenda una nuova dose.
- più di 30 minuti dopo aver preso Xarelto, **non** prenda una nuova dose. In questo caso, prenda la dose successiva di Xarelto all'ora usuale.

Si rivolga al medico se sputa la dose o vomita ripetutamente dopo aver preso Xarelto.

Quando prendere Xarelto
Prenda la compressa o le compresse ogni giorno fino a che il medico non le dica di interrompere l'assunzione.
Cerchi di prendere la compressa o le compresse sempre alla stessa ora del giorno, per potersene ricordare più facilmente.
Il medico deciderà quanto a lungo continuare il suo trattamento.
Per prevenire la formazione di coaguli nel cervello (ictus) e in altri vasi sanguigni nel corpo:
Se il suo battito cardiaco deve essere riportato alla normalità attraverso una procedura denominata cardioversione, prenda Xarelto esattamente quando le ha detto il medico.

Se dimentica di prendere Xarelto
- Adulti, bambini e adolescenti:
  Se sta prendendo una compressa da 20 mg o una compressa da 15 mg **una volta** al giorno e ha dimenticato una dose, la prenda non appena se ne ricorda. Non prenda più di una compressa in uno stesso giorno per compensare la dimenticanza della dose. Prenda la compressa successiva il giorno seguente e quindi prosegua con una compressa una volta al giorno.

- Adulti:
  Se sta prendendo una compressa da 15 mg **due volte** al giorno e ha dimenticato una dose, la prenda non appena se ne ricorda**.** Non prenda più di due compresse da 15 mg in uno stesso giorno. Se dimentica una dose, può prendere contemporaneamente due compresse da 15 mg per assumere un totale di due compresse (30 mg) in un giorno. Il giorno seguente, prosegua con una compressa da 15 mg due volte al giorno.

Se prende più Xarelto di quanto deve
Si rivolga immediatamente al medico se ha preso troppe compresse di Xarelto. Se ha preso una quantità eccessiva di Xarelto, il rischio di sanguinamento aumenta.

Se interrompe il trattamento con Xarelto
Non interrompa l'assunzione di Xarelto senza averne prima parlato con il medico, perché Xarelto tratta condizioni gravi e ne evita l'insorgenza.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Xarelto può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Come altri medicinali simili per ridurre la formazione di trombi, Xarelto può causare un sanguinamento che può potenzialmente mettere in pericolo la vita del paziente. Un sanguinamento massivo può causare un calo improvviso della pressione arteriosa (shock). In alcuni casi, il sanguinamento può non essere evidente.

Informi immediatamente il medico se nota la comparsa di uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- **Segni di sanguinamento**
  - sanguinamento nel cervello o nel cranio (i sintomi possono includere mal di testa, debolezza ad un lato, vomito, convulsioni, ridotto livello di coscienza, e rigidità del collo. Una grave emergenza medica. Richieda immediatamente assistenza medica!)
  - perdita di sangue prolungata o eccessiva
  - debolezza inusuale, stanchezza, pallore, capogiro, mal di testa, gonfiori di origine sconosciuta, respiro corto, dolore toracico o angina pectoris.

Il medico potrà decidere di tenerla sotto stretta osservazione o modificare il trattamento.

- **Segni di gravi reazioni cutanee**

  - eruzione cutanea diffusa ed intensa, vescicole o lesioni della mucosa, ad esempio nella bocca o negli occhi (Sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica).
  - una reazione al farmaco che causa eruzione cutanea, febbre, infiammazione degli organi interni, alterazioni del sangue e malattie che interessano tutto il corpo (sindrome DRESS).

  La frequenza di questi effetti indesiderati è molto rara (può manifestarsi fino a 1 persona su 10 000).

- **Segni di gravi reazioni allergiche**
  - gonfiore di viso, labbra, bocca, lingua o gola; difficoltà di deglutizione; orticaria e difficoltà respiratorie; improvvisa riduzione della pressione sanguigna.

Le frequenze di reazioni allergiche gravi sono molto rare (reazioni anafilattiche, tra cui shock anafilattico; possono manifestarsi fino a 1 persona su 10 000) e non comuni (angioedema ed edema allergico; possono manifestarsi fino a 1 persona su 100).

Elenco complessivo dei possibili effetti indesiderati riscontrati in adulti, bambini e adolescenti
Comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)
- riduzione del numero di globuli rossi, che può essere causa di cute pallida, di debolezza o respiro corto
- sanguinamento nello stomaco o nell'intestino, sanguinamento urogenitale (inclusi sangue nelle urine e flusso mestruale abbondante), sangue dal naso, sanguinamento gengivale
- sanguinamento nell'occhio (incluso il sanguinamento nel bianco dell'occhio)
- sanguinamento nei tessuti o in una cavità dell'organismo (ematoma, lividi)
- emissione di sangue con la tosse
-sanguinamento dalla pelle o sotto la pelle
-sanguinamento dopo un intervento chirurgico
- perdita di sangue o liquido dalla ferita chirurgica
- gonfiore agli arti
- dolore agli arti
- malfunzionamento dei reni (può essere accertato con le analisi effettuate dal medico)
- febbre
- mal di stomaco, indigestione, sensazione o stato di malessere, stitichezza, diarrea
- bassa pressione sanguigna (i sintomi comprendono capogiro o svenimento quando si trova in posizione eretta)
- generale diminuzione delle forze e dell'energia (debolezza, stanchezza), mal di testa, capogiro,
- eruzione cutanea, cute pruriginosa
- aumento di alcuni enzimi del fegato negli esami del sangue

Non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)
- sanguinamento nel cervello o all'interno del cranio (vedere sopra, segni di sanguinamento)
- sanguinamento articolare, che causa dolore e gonfiore
- trombocitopenia (riduzione del numero di piastrine, che sono le cellule che consentono al sangue di coagulare)

- reazioni allergiche, incluse reazioni cutanee allergiche
- malfunzionamento del fegato (può essere accertato con le analisi effettuate dal medico)
- le analisi del sangue possono evidenziare un aumento della bilirubina, di alcuni enzimi del pancreas o del fegato o del numero di piastrine
- svenimento
- sensazione di star poco bene
- battito cardiaco accelerato
- bocca asciutta
- orticaria

Rari (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1 000)
- sanguinamento muscolare
- colestasi (flusso della bile, una sostanza prodotta dal fegato, diminuito), epatite incluso traumatismo epatocellulare (infiammazione del fegato incluso lesione del fegato)
- colorazione gialla della pelle e degli occhi (itterizia)
- gonfiore localizzato
-formazione di un accumulo di sangue (ematoma) nell'inguine come complicanza di una procedura a livello cardiaco che prevede l'inserimento di un catetere nell'arteria della gamba (pseudoaneurisma)

Molto rari (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10 000)
- accumulo di eosinofili, un tipo di globuli bianchi granulocitici che causano infiammazione al polmone (polmonite eosinofila)

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):
- insufficienza renale dopo un sanguinamento intenso
-sanguinamento renale alle volte con presenza di sangue nelle urine che porta al mal funzionamento dei reni (Nefropatia da anticoagulanti)
- pressione aumentata nei muscoli delle gambe o delle braccia dopo un sanguinamento, che causa dolore, gonfiore, sensibilità alterata, intorpidimento o paralisi (sindrome compartimentale dopo un sanguinamento)

Effetti indesiderati in bambini e adolescenti
In generale, gli effetti indesiderati osservati nei bambini e negli adolescenti trattati con Xarelto sono stati di tipo simile a quelli osservati negli adulti e sono stati principalmente di gravità da lieve a moderata.

Effetti indesiderati che sono stati osservati più spesso nei bambini e negli adolescenti:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)
- mal di testa
- febbre
- perdita di sangue dal naso
- vomito

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)
- aumento del battito cardiaco
- le analisi del sangue possono evidenziare un aumento della bilirubina (pigmento della bile)
- trombocitopenia (riduzione delle piastrine, che sono le cellule che consentono al sangue di coagulare)
- mestruazioni abbondanti

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)
- le analisi del sangue possono evidenziare un aumento di una sottocategoria della bilirubina (bilirubina diretta, pigmento della bile)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Xarelto

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e su ogni blister o flacone dopo Scad./EXP.
La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Compresse frantumate
Le compresse frantumate sono stabili in acqua o purea di mele fino a 4 ore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Xarelto
- Il principio attivo è rivaroxaban. Ogni compressa contiene 15 mg o 20 mg di rivaroxaban.
- Gli altri componenti sono:
  Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, lattosio monoidrato, ipromellosa (2910), sodio laurilsolfato, magnesio stearato. Vedere paragrafo 2 "Xarelto contiene lattosio e sodio".
  Pellicola di rivestimento della compressa: macrogol (3350), ipromellosa (2910), titanio diossido (E 171), ferro ossido rosso (E 172).

Descrizione dell'aspetto di Xarelto e contenuto della confezione
Le compresse rivestite con film di Xarelto 15 mg sono di colore rosso, rotonde, biconvesse, con la croce BAYER impressa su un lato e "15" e un triangolo impressi sull'altro lato.
Le compresse sono fornite
- in blister in scatole da 10, 14, 28, 42 o 98 compresse rivestite con film o
- in blister divisibili per dose unitaria in scatole da 10 x 1 o 100 x 1 compresse rivestite con film o
- in confezioni multiple comprendenti 10 confezioni contenenti ciascuna 10 x 1 compresse rivestite con film o
- in flaconi da 100 compresse rivestite con film.

Le compresse rivestite con film di Xarelto 20 mg sono di colore rosso marrone, rotonde, biconvesse, con la croce BAYER impressa su un lato e "20" e un triangolo impressi sull'altro lato.
Le compresse sono fornite
- in blister in scatole da 10, 14, 28 o 98 compresse rivestite con film o
- in blister divisibili per dose unitaria in scatole da 10 x 1 o 100 x 1 compresse rivestite con film o
- in confezioni multiple comprendenti 10 confezioni contenenti ciascuna 10 x 1 compresse rivestite con film o
- in flaconi da 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Produttore

Il produttore può essere identificato tramite il numero di lotto stampato sul lato della confezione e su ogni blister o flacone.

- Se il primo ed il secondo carattere sono BX, il produttore è
  Bayer AG
  Kaiser-Wilhelm-Allee
  51368 Leverkusen
  Germania

- Se il primo ed il secondo carattere sono IT, il produttore è
  Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
  Via delle Groane, 126
  20024 Garbagnate Milanese
  Italia

- Se il primo ed il secondo carattere sono BT, il produttore è
  Bayer Bitterfeld GmbH
  Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
  06803 Bitterfeld-Wolfen
  Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België / Belgique / Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България
БайерБългария ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Českárepublika
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

Lietuva
UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Norge
Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich
Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland
Icepharmahf.
Sími: +354-540 80 00

Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Portugal
Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România
SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenskárepublika
Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

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

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Xarelto 15 mg compresse rivestite con film
Xarelto 20 mg compresse rivestite con film

Confezione di inizio trattamento
Non per uso nei bambini
rivaroxaban

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Xarelto e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Xarelto
3. Come prendere Xarelto
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xarelto
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Xarelto e a cosa serve

Xarelto contiene il principio attivo rivaroxaban ed è usato negli adulti per:
- trattare i coaguli di sangue nelle vene delle gambe (trombosi venosa profonda) e nei vasi sanguigni dei polmoni (embolia polmonare), e prevenire la ricomparsa di coaguli di sangue nei vasi sanguigni delle gambe e/o dei polmoni.

Xarelto appartiene a un gruppo di medicinali chiamati agenti antitrombotici. La sua azione è dovuta al blocco di un fattore della coagulazione (fattore Xa) a cui fa seguito una ridotta tendenza del sangue a formare coaguli.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Xarelto

Non prenda Xarelto
- se è allergico a rivaroxaban o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se ha emorragie (sanguinamenti) eccessive
- se ha una malattia o una condizione in una parte del corpo che aumenta il rischio di gravi sanguinamenti (ad es. ulcere dello stomaco, ferite o sanguinamenti nel cervello, recenti interventi chirurgici al cervello o agli occhi)
- se sta prendendo medicinali per prevenire la coagulazione (ad es. warfarin, dabigatran, apixaban od eparine), tranne nel caso di cambiamento di terapia anticoagulante o quando sta ricevendo eparina attraverso un catetere venoso od arterioso per tenerlo aperto.
- se ha una malattia del fegato che aumenta il rischio di sanguinamenti
- durante la gravidanza o l'allattamento

Non prenda Xarelto e informi il medico se una delle condizioni descritte la riguarda.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Xarelto.

Faccia particolare attenzione con Xarelto
- se ha un aumentato rischio di sanguinamenti, come può essere in caso di:
  - grave malattia dei reni, perché la funzione renale può modificare la quantità di medicinale attivo nell'organismo
  - se sta prendendo altri medicinali per prevenire la coagulazione (ad es. warfarin, dabigatran, apixaban od eparina), se sta cambiando trattamento anticoagulante o mentre assume eparina attraverso un catetere venoso o arterioso per mantenerlo aperto (vedere paragrafo "Altri medicinali e Xarelto")
  - disturbi della coagulazione
  - pressione sanguigna molto alta, non controllata con medicinali
  - malattie dello stomaco o dell'intestino che possono provocare sanguinamento, ad esempio infiammazione dell'intestino o dello stomaco, o infiammazione dell'esofago, ad esempio causata dalla malattia da reflusso gastroesofageo (malattia in cui l'acidità dello stomaco risale nell'esofago) o tumori localizzati nello stomaco o nell'intestino o nel tratto genitale o nelle vie urinarie
  - un disturbo ai vasi sanguigni del fondo dell'occhio (retinopatia)
  - una malattia polmonare con bronchi dilatati e pieni di pus (bronchiectasia), oppure un precedente sanguinamento dai polmoni
- se ha una valvola cardiaca protesica
- se sa di avere una malattia chiamata sindrome antifosfolipidica (un disturbo del sistema immunitario che aumenta il rischio di coaguli nel sangue), informi il medico, che deciderà se è necessario cambiare la terapia
- se il medico verifica che la pressione del sangue è instabile o se è pianificato un altro trattamento o intervento chirurgico per rimuovere coauguli sanguigni dai polmoni

Se una delle condizioni descritte la riguarda, informi il medico prima di prendere Xarelto. Il medico deciderà se deve essere trattato con questo medicinale e se deve essere tenuto sotto stretta osservazione.

Se deve sottoporsi a un intervento chirurgico
- è molto importante prendere Xarelto prima e dopo l'intervento esattamente nei tempi indicati dal medico.
- Se l'intervento chirurgico prevede l'uso di un catetere o di un'iniezione nella colonna vertebrale (ad es. per l'anestesia epidurale o spinale per la riduzione del dolore):
  - è molto importante prendere Xarelto prima e dopo l'iniezione o la rimozione del catetere esattamente nei tempi indicati dal medico
  - informi immediatamente il medico in caso di intorpidimento o debolezza alle gambe o di disturbi all'intestino o alla vescica al termine dell'anestesia, perché in tal caso è necessario intervenire con urgenza.

Bambini e adolescenti
La confezione di inizio trattamento di Xarelto **non è raccomandata nelle persone al di sotto dei 18 anni di età** in quanto è progettata specificatamente per l'inizio del trattamento di pazienti adulti e non è appropriata per l'uso in bambini e adolescenti.

Altri medicinali e Xarelto
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

- Se sta prendendo
  - alcuni medicinali contro le infezioni da funghi (ad es. fluconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo), a meno che non vengano solo applicati sulla pelle
  - ketoconazolo in compresse (usate per trattare la sindrome di Cushing, nella quale l'organismo produce cortisolo in eccesso)
  - alcuni medicinali contro le infezioni batteriche (ad es. claritromicina, eritromicina)
  - alcuni medicinali antivirali contro HIV / AIDS (ad es. ritonavir)
  - altri medicinali usati per inibire la coagulazione (ad es. enoxaparina, clopidogrel o antagonisti della vitamina K come warfarin e acenocumarolo)
  - medicinali anti-infiammatori e anti-dolorifici (ad es. naprossene o acido acetilsalicilico)
  - dronedarone, un medicinale usato nel trattamento della fibrillazione atriale
  - alcuni medicinali per il trattamento della depressione (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI))

  Se una delle condizioni descritte la riguarda, informi il medico prima di prendere Xarelto, perché l'effetto di Xarelto può essere potenziato. Il medico deciderà se deve essere trattato con questo medicinale e se deve essere tenuto sotto stretta osservazione.
  Se il medico ritiene che lei abbia un rischio aumentato di sviluppare ulcere allo stomaco o all'intestino, potrà prescriverle un trattamento preventivo contro le ulcere**.**

- Se sta prendendo
  ▪ alcuni medicinali per il trattamento dell'epilessia (fenitoina, carbamazepina, fenobarbital)
  ▪Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)**,** un medicinale di origine vegetale usato per la depressione
  ▪ rifampicina, un antibiotico

  Se una delle condizioni descritte la riguarda, informi il medico prima di prendere Xarelto, poiché l'effetto di Xarelto può essere ridotto. Il medico deciderà se deve essere trattato con Xarelto e se deve essere tenuto sotto stretta osservazione.

Gravidanza e allattamento
Non prenda Xarelto durante la gravidanza o l'allattamento. Se esiste la possibilità che resti incinta, usi un metodo anticoncezionale affidabile durante l'assunzione di Xarelto. Se rimane incinta mentre assume questo medicinale, informi immediatamente il medico, che deciderà come proseguire il trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Xarelto può causare capogiro (effetto indesiderato comune) o mancamenti (effetto indesiderato non comune) (vedere paragrafo 4, "Possibili effetti indesiderati"). Se compaiono questi sintomi, non guidi veicoli, non vada in bicicletta o non usi strumenti o macchinari.

Xarelto contiene lattosio e sodio
Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio"

3. Come prendere Xarelto

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Xarelto deve essere assunto in concomitanza di un pasto.
Ingerisca la compressa o le compresse preferibilmente con un po' d'acqua.

Se ha difficoltà a deglutire la compressa intera, chieda al medico come assumere Xarelto in altro modo. La compressa può essere frantumata e mescolata con un po' d'acqua o con purea di mele immediatamente prima di assumerla. L'assunzione della miscela dovrebbe essere seguita immediatamente dall'assunzione di cibo. Se necessario, il medico può somministrarle la compressa frantumata di Xarelto attraverso un tubo inserito nello stomaco.

Quale dose prendere
La dose raccomandata è una compressa di Xarelto da 15 mg due volte al giorno nelle prime 3 settimane. Dopo 3 settimane, la dose raccomandata è una compressa di Xarelto da 20 mg una volta al giorno.
Questa confezione di inizio trattamento da 15 mg e 20 mg di Xarelto è da utilizzare solo per le prime 4 settimane di trattamento. Terminata questa confezione, il trattamento continuerà con Xarelto 20 mg una volta al giorno, come il dottore le ha detto di fare.
Se ha problemi ai reni, il medico può decidere di ridurre il dosaggio per il trattamento dopo 3 settimane ad una compressa di Xarelto da 15 mg una volta al giorno se il rischio di sanguinamento è maggiore del rischio di avere un nuovo coagulo del sangue.

Quando prendere Xarelto
Prenda la compressa o le compresse ogni giorno fino a che il medico non le dica di interrompere l'assunzione.
Cerchi di prendere la compressa o le compresse sempre alla stessa ora del giorno, per potersene ricordare più facilmente.
Il medico deciderà quanto a lungo continuare il suo trattamento.

Se prende più Xarelto di quanto deve
Si rivolga immediatamente al medico se ha preso troppe compresse di Xarelto. Se ha preso una quantità eccessiva di Xarelto, il rischio di sanguinamenti aumenta.

Se dimentica di prendere Xarelto
- Se sta prendendo una compressa da 15 mg due volte al giorno e ha dimenticato una dose, la prenda non appena se ne ricorda**.** Non prenda più di due compresse da 15 mg in uno stesso giorno. Se dimentica una dose, può prendere contemporaneamente due compresse da 15 mg per assumere un totale di due compresse (30 mg) in un giorno. Il giorno seguente, prosegua con una compressa da 15 mg due volte al giorno.

- Se sta prendendo una compressa da 20 mg una volta al giorno e ha dimenticato una dose, la prenda non appena se ne ricorda. Non prenda più di una compressa in uno stesso giorno per compensare la dimenticanza della dose. Prenda la compressa successiva il giorno seguente e quindi prosegua con una compressa una volta al giorno.

Se interrompe il trattamento con Xarelto
Non interrompa l'assunzione di Xarelto senza averne prima parlato con il medico, perché Xarelto tratta condizioni gravi e ne evita l'insorgenza.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Xarelto può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Come altri medicinali simili per ridurre la formazione di trombi, Xarelto può causare un sanguinamento che può potenzialmente mettere in pericolo la vita del paziente. Un sanguinamento massivo può causare un calo improvviso della pressione arteriosa (shock). In alcuni casi, il sanguinamento può non essere evidente.

Informi immediatamente il medico se nota la comparsa di uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- **Segni di sanguinamento**
  - sanguinamento nel cervello o nel cranio (i sintomi possono includere mal di testa, debolezza ad un lato, vomito, convulsioni, ridotto livello di coscienza, e rigidità del collo. Una grave emergenza medica. Richieda immediatamente assistenza medica!)
  - perdita di sangue prolungata o eccessiva
  - debolezza inusuale, stanchezza, pallore, capogiro, mal di testa, gonfiori di origine sconosciuta, respiro corto, dolore toracico o angina pectoris.

Il medico potrà decidere di tenerla sotto stretta osservazione o modificare il trattamento.

- **Segni di gravi reazioni cutanee**
  - eruzione cutanea diffusa ed intensa, vescicole o lesioni della mucosa, ad esempio nella bocca o negli occhi (Sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica).
  - una reazione al farmaco che causa eruzione cutanea, febbre, infiammazione degli organi interni, alterazioni del sangue e malattie che interessano tutto il corpo (sindrome DRESS).

  La frequenza di questi effetti indesiderati è molto rara (può manifestarsi fino a 1 persona su 10 000).

- **Segni di gravi reazioni allergiche**
  - gonfiore di viso, labbra, bocca, lingua o gola; difficoltà di deglutizione; orticaria e difficoltà respiratorie; improvvisa riduzione della pressione sanguigna.

  Le frequenze di gravi reazioni allergiche sono molto rare (reazioni anafilattiche, tra cui shock anafilattico; possono manifestarsi fino a 1 persona su 10 000) e non comuni (angioedema ed edema allergico; possono manifestarsi fino a 1 persona su 100).

Elenco complessivo dei possibili effetti indesiderati:

Comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10):
- riduzione del numero di globuli rossi, che può essere causa di cute pallida e di debolezza o respiro corto
- sanguinamento nello stomaco o nell'intestino, sanguinamento urogenitale (inclusi sangue nelle urine e flusso mestruale abbondante), sangue dal naso, sanguinamento gengivale
- sanguinamento nell'occhio (incluso il sanguinamento nel bianco dell'occhio)
- sanguinamento nei tessuti o in una cavità dell'organismo (ematoma, lividi)
- emissione di sangue con la tosse
-sanguinamento dalla pelle o sotto la pelle
-sanguinamento dopo un intervento chirurgico
- perdita di sangue o liquido dalla ferita chirurgica
- gonfiore agli arti
- dolore agli arti
- malfunzionamento dei reni (può essere accertato con le analisi effettuate dal medico)
- febbre
- mal di stomaco, indigestione, sensazione o stato di malessere, stitichezza, diarrea
- bassa pressione sanguigna (i sintomi comprendono capogiro o svenimento quando si trova in posizione eretta)
- generale diminuzione delle forze e dell'energia (debolezza, stanchezza), mal di testa, capogiro,
- eruzione cutanea, cute pruriginosa
- aumento di alcuni enzimi del fegato negli esami del sangue

Non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100):
- sanguinamento nel cervello o all'interno del cranio (vedere sopra, segni di sanguinamento)
- sanguinamento articolare, che causa dolore e gonfiore
- trombocitopenia (riduzione del numero di piastrine, che sono cellule che consentono al sangue di coagulare)
- reazioni allergiche, incluse reazioni cutanee allergiche
- malfunzionamento del fegato (può essere accertato con le analisi effettuate dal medico)
- le analisi del sangue possono evidenziare un aumento della bilirubina, di alcuni enzimi del pancreas o del fegato o del numero di piastrine

- svenimento
- sensazione di star poco bene
- battito cardiaco accelerato
- bocca asciutta
- orticaria

Rari (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1 000):
- sanguinamento muscolare
- colestasi (flusso della bile, una sostanza prodotta dal fegato, diminuito), epatite incluso traumatismo epatocellulare (infiammazione del fegato inclusa lesione del fegato)
- colorazione gialla della pelle e degli occhi (itterizia)
- gonfiore localizzato
-formazione di un accumulo di sangue (ematoma) nell'inguine come complicanza di una procedura a livello cardiaco che prevede l'inserimento di un catetere nell'arteria della gamba (pseudoaneurisma)

Molto rari (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10 000)
- accumulo di eosinofili, un tipo di globuli bianchi granulocitici che causano infiammazione al polmone (polmonite eosinofila)

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):
- insufficienza renale dopo un sanguinamento intenso
- sanguinamento renale alle volte con presenza di sangue nelle urine che porta al mal funzionamento dei reni (Nefropatia da anticoagulanti)
- pressione aumentata nei muscoli delle gambe o delle braccia dopo un sanguinamento, che causa dolore, gonfiore, sensibilità alterata, intorpidimento o paralisi (sindrome compartimentale dopo un sanguinamento)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Xarelto

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e su ogni blister o contenitore a portafoglio dopo Scad./EXP.
La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Compresse frantumate
Le compresse frantumate sono stabili in acqua e purea di mele fino a 4 ore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Xarelto
- Il principio attivo è rivaroxaban. Ogni compressa contiene rispettivamente 15 mg o 20 mg di rivaroxaban.
- Gli altri componenti sono:
  Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, lattosio monoidrato,

ipromellosa (2910), sodio laurilsolfato, magnesio stearato. Vedere paragrafo 2 “Xarelto contiene lattosio e sodio”.
Pellicola di rivestimento della compressa: macrogol (3350), ipromellosa (2910), titanio diossido (E 171), ferro ossido rosso (E 172).

Descrizione dell’aspetto di Xarelto e contenuto della confezione
Le compresse rivestite con film di Xarelto 15 mg sono di colore rosso, rotonde, biconvesse, con la croce BAYER impressa su un lato e “15” e un triangolo impressi sull’altro lato.
Le compresse rivestite con film di Xarelto 20 mg sono di colore rosso marrone, rotonde, biconvesse, con la croce BAYER impressa su un lato e “20” e un triangolo impressi sull’altro lato.
Confezione di inizio trattamento per le prime 4 settimane: ogni confezione da 49 compresse rivestite con film per le prime 4 settimane di trattamento contiene:
42 compresse rivestite con film da 15 mg di rivaroxaban e 7 compresse rivestite con film da 20 mg di rivaroxaban in un contenitore a portafoglio.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Produttore
Il produttore può essere identificato tramite il numero di lotto stampato sul lato della confezione e su ogni blister o flacone.

- Se il primo ed il secondo carattere sono BX, il produttore è
  Bayer AG
  Kaiser-Wilhelm-Allee
  51368 Leverkusen
  Germania

- Se il primo ed il secondo carattere sono IT, il produttore è
  Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
  Via delle Groane, 126
  20024 Garbagnate Milanese
  Italia

- Se il primo ed il secondo carattere sono BT, il produttore è
  Bayer Bitterfeld GmbH
  Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
  06803 Bitterfeld-Wolfen
  Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio.

België / Belgique / Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България
БайерБългария ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Českárepublika
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland
Icepharmahf.
Sími: +354-540 80 00

Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Lietuva
UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Norge
Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich
Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal
Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România
SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenskárepublika
Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

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

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Xarelto1 mg/mL granuli per sospensione orale
rivaroxaban

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni. Questo foglio è stato scritto per il paziente ("lei") e per il genitore o caregiver che darà il medicinale al bambino.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei o per il bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Xarelto e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere o dare Xarelto
3. Come prendere o dare Xarelto
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xarelto
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Xarelto e a cosa serve

Xarelto contiene il principio attivo rivaroxaban.
Xarelto appartiene a un gruppo di medicinali chiamati agenti antitrombotici. La sua azione è dovuta al blocco di un fattore della coagulazione (fattore Xa) a cui fa seguito una ridotta tendenza del sangue a formare coaguli.

Xarelto è usato in neonati a termine, lattanti e bambini piccoli, bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni per:
- trattare i coaguli di sangue e impedirne la ricomparsa nelle vene o nei vasi sanguigni dei polmoni, dopo un trattamento iniziale di almeno 5 giorni con medicinali iniettabili usati per trattare i coaguli di sangue.

Legga e segua le Istruzioni per l'uso fornite con questo medicinale perché le mostreranno come preparare e prendere o dare Xarelto sospensione orale.

2. Cosa deve sapere prima di prendere o dare Xarelto

Non prenda o dia Xarelto se lei o il bambino
- è allergico a rivaroxaban o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- ha emorragie (sanguinamenti) eccessive
- ha una malattia o una condizione in una parte del corpo che aumenta il rischio di gravi sanguinamenti (ad es. ulcere dello stomaco, ferite o sanguinamenti nel cervello, recenti interventi chirurgici al cervello o agli occhi)
- sta prendendo medicinali per prevenire la coagulazione (ad es. warfarin, dabigatran, apixaban o eparine), tranne
  - nel caso di cambiamento di terapia anticoagulante o
  - quando sta ricevendo eparina attraverso un catetere venoso od arterioso per tenerlo aperto
- ha una malattia del fegato associata a un aumento del rischio di sanguinamenti
- è in gravidanza o sta allattando

Non prenda o dia Xarelto e informi il medico se una delle condizioni descritte riguarda lei o il bambino.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Xarelto se:
- lei o il bambino ha un aumentato rischio di sanguinamenti. Questo potrebbe essere il caso in situazioni come:
  - malattia dei reni moderata o grave perché la funzione renale può modificare la quantità di medicinale attivo nell'organismo
  - se lei o il bambino sta prendendo altri medicinali per prevenire la coagulazione (ad es. warfarin, dabigatran, apixaban od eparina), se questi sono assolutamente necessari (vedere paragrafo "Non prenda o dia Xarelto")
  - disturbi della coagulazione
  - pressione sanguigna molto alta, non controllata con medicinali
  - malattie dello stomaco o dell'intestino che possono provocare sanguinamento, ad esempio infiammazione dell'intestino o dello stomaco, o infiammazione dell'esofago causata da una malattia in cui l'acidità dello stomaco risale nell'esofago o tumori localizzati nello stomaco o nell'intestino o nel tratto genitale o nelle vie urinarie
  - un disturbo ai vasi sanguigni del fondo dell'occhio (retinopatia)
  - una malattia polmonare con bronchi dilatati e pieni di pus (bronchiectasia), oppure un precedente sanguinamento dai polmoni
- lei o il bambino ha una valvola cardiaca protesica
- lei o il bambino ha una malattia chiamata sindrome antifosfolipidica (un disturbo del sistema immunitario che aumenta il rischio di coaguli nel sangue)
- se la pressione del sangue sua o del bambino è instabile
- se è pianificato un altro trattamento o intervento chirurgico per rimuovere coaguli sanguigni dai polmoni

Se una delle condizioni descritte riguarda lei o il bambino**, informi il medico** prima di prendere o dare Xarelto. Il medico deciderà se lei o il bambino deve essere trattato con questo medicinale e se deve essere tenuto sotto stretta osservazione.

Non dia Xarelto a bambini di età inferiore a 6 mesi che
- sono nati prima di 37 settimane di gestazione, oppure
- pesano meno di 2,6 kg, oppure
- sono stati allattati con latte materno o artificiale per meno di 10 giorni

In questi casi, il dosaggio di Xarelto non può essere determinato in modo affidabile e non è stato studiato in questi bambini.

Se lei o il bambino deve sottoporsi a un intervento chirurgico:
- È molto importante prendere o dare Xarelto prima e dopo l'intervento esattamente nei tempi indicati dal medico.

- - Se l'intervento chirurgico prevede l'uso di un catetere o di un'iniezione nella colonna vertebrale (ad es. per l'anestesia epidurale o spinale o per la riduzione del dolore):
    - è molto importante prendere o dare Xarelto prima e dopo l'iniezione o la rimozione del catetere esattamente nei tempi indicati dal medico
    - informi immediatamente il medico nel caso in cui lei o il bambino presenti intorpidimento o debolezza alle gambe o disturbi all'intestino o alla vescica al termine dell'anestesia. In tal caso è necessario intervenire con urgenza.

Bambini e adolescenti
Xarelto sospensione orale deve essere usato in pazienti di età inferiore a 18 anni per trattare i coaguli di sangue e prevenirne la ricomparsa nelle vene o nei vasi sanguigni dei polmoni. Non sono disponibili informazioni sufficienti sul suo uso nei bambini e negli adolescenti in altre indicazioni.

Altri medicinali e Xarelto
Informi il medico o il farmacista se lei o il bambino sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

- Se lei o il bambino sta prendendo:
    - alcuni medicinali contro le infezioni da funghi (ad es. fluconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo), a meno che non vengano solo applicati sulla pelle
    - ketoconazolo in compresse (usate per trattare la sindrome di Cushing -, nella quale l'organismo produce cortisolo in eccesso)
    - alcuni medicinali contro le infezioni batteriche (ad es. claritromicina, eritromicina)
    - alcuni medicinali contro HIV/AIDS (ad es. ritonavir)
    - altri medicinali usati per inibire la coagulazione (ad es. enoxaparina, clopidogrel o antagonisti della vitamina K come warfarin e acenocumarolo)
    - medicinali per alleviare l'infiammazione e il dolore (ad es. naprossene o acido acetilsalicilico)
    - dronedarone, un medicinale usato nel trattamento della fibrillazione atriale
    - alcuni medicinali per il trattamento della depressione (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI))

  Se una delle condizioni descritte riguarda lei o il bambino**, informi il medico** prima di prendere o dare Xarelto, perché l'effetto di Xarelto può essere potenziato. Il medico deciderà se lei o il bambino deve essere trattato con questo medicinale e se deve essere tenuto sotto stretta osservazione.
  Se il medico ritiene che lei o il bambino abbia un rischio aumentato di sviluppare ulcere allo stomaco o all'intestino, potrebbe essere necessario un trattamento preventivo contro le ulcere.

- Se lei o il bambino sta prendendo:
  ▪ alcuni medicinali per trattare l'epilessia (fenitoina, carbamazepina, fenobarbital)
  ▪Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)**,** un medicinale di origine vegetale usato per la depressione
  ▪ rifampicina, un antibiotico

  Se una delle condizioni descritte riguarda lei o il bambino**, informi il medico** prima di prendere o dare Xarelto, poiché l'effetto di Xarelto può essere ridotto. Il medico deciderà se lei o il bambino deve essere trattato con Xarelto e se deve essere tenuto sotto stretta osservazione.

Gravidanza e allattamento
- Se lei o l'adolescente è in gravidanza o sta allattando con latte materno **non prenda o dia Xarelto**.
- Se esiste la **possibilità** che lei o l'adolescente **resti incinta**, deve essere usato un metodo **anticoncezionale** affidabile durante l'assunzione di Xarelto.
- Se lei o l'adolescente rimane incinta mentre assume questo medicinale, informi immediatamente il medico, che deciderà come proseguire il trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Xarelto può causare capogiro o mancamenti. Se compaiono questi sintomi, lei o il bambino non deve guidare veicoli, andare in bicicletta o usare strumenti o macchinari.

Xarelto contiene sodio benzoato e sodio
Questo medicinale contiene 1,8 mg di sodio benzoato (E 211) in ogni mL di sospensione orale. Il sodio benzoato (E 211) può aumentare l'ittero (ingiallimento della pelle e degli occhi) nei neonati (di età inferiore a 4 settimane).
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per millilitro, cioè è essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere o dare Xarelto

Prenda questo medicinale o dia questo medicinale al bambino seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Si assicuri che le informazioni corrette su quanto e con quale frequenza prendere o dare Xarelto siano riportate nella zona apposita della scatola. Se non sono presenti, chieda al farmacista o al medico di fornirle le informazioni pertinenti.

Istruzioni per l'uso
Per sapere come preparare e prendere o dare Xarelto sospensione orale:
- Consulti l'opuscolo Istruzioni per l'uso incluso nella scatola e
- Guardi il video educazionale al quale può accedere attraverso il codice QR che è riportato sulla Tessera per il Paziente che è fornita insieme al medicinale.

Come prendere o dare
Prenda o dia Xarelto sospensione orale con l'alimentazione (latte materno o latte artificiale) o con un pasto. Ogni dose di Xarelto deve essere deglutita insieme a una porzione tipica di liquidi (ad esempio 20 mL nei bambini di età inferiore a 6 mesi e fino a 240 mL negli adolescenti). Questa porzione tipica può includere il quantitativo solito della bevanda usata per l'alimentazione (ad es. latte materno, latte artificiale per neonati, bevanda nutrizionale).

Il medico potrebbe somministrare la sospensione orale anche tramite una sonda gastrica.

Quanto prenderne o darne
La dose di Xarelto dipende dal peso corporeo del paziente. Sarà calcolata dal medico come quantità (volume) in millilitri (mL) di sospensione orale. Questa quantità dovrà essere misurata con la siringa blu (sia siringa da 1 mL, 5 mL o 10 mL, vedere tabella 1) fornita insieme al medicinale. Il medico le prescriverà il volume necessario e la siringa specifica che dovrà usare.
Il medico le dirà quanta sospensione orale lei o il bambino deve prendere.
Sotto è riportata la tabella che userà il medico. **Non aggiusti la dose da solo**.

Tutto il materiale necessario per preparare e somministrare la sospensione orale è fornito con il medicinale (tranne l'acqua potabile). Usare solo acqua non frizzante per evitare le bolle. **Usi solo la siringa fornita** per somministrare Xarelto affinché il dosaggio sia preciso. Non usi alcun altro metodo per somministrare la soluzione, ad es. un'altra siringa, un cucchiaio, ecc.

Poiché la dose di Xarelto si basa sul peso corporeo, è importante recarsi alle visite programmate con il medico perché la dose potrebbe dover essere aggiustata al cambiare del peso, specialmente per i bambini di meno di 12 kg. Questo garantisce che il bambino riceva la dose corretta di Xarelto.

Tabella 1: Dose raccomandata di Xarelto nei bambini

Peso corporeo [kg]	**Dose singola***	**Frequenza giornaliera di assunzione**	**Dose giornaliera totale***	**Siringa blu adatta**
da 2,6 a meno di 3	0,8 mL	3 volte	2,4 mL	1 mL
da 3 a meno di 4	0,9 mL		2,7 mL	
da 4 a meno di 5	1,4 mL		4,2 mL	5 mL
da 5 a meno di 7	1,6 mL		4,8 mL	
da 7 a meno di 8	1,8 mL		5,4 mL	
da 8 a meno di 9	2,4 mL		7,2 mL	
da 9 a meno di 10	2,8 mL		8,4 mL	
da 10 a meno di 12	3,0 mL		9,0 mL	
da 12 a meno di 30	5,0 mL	2 volte	10,0 mL	5 mL o 10 mL
da 30 a meno di 50	15,0 mL	una volta	15,0 mL	10 mL
50 o più	20,0 mL		20,0 mL	
* 1 mL di sospensione orale corrisponde a 1 mg di rivaroxaban.				

Il medico potrebbe anche prescrivere le compresse se lei o il bambino è in grado di deglutirle e pesa almeno 30 kg.

Quando prendere o dare Xarelto

Prenda o dia la sospensione orale secondo le istruzioni ogni giorno finché il medico non le dice di smettere.
Prenda o dia la sospensione orale alla stessa ora ogni giorno per ricordarsene meglio. Consideri la possibilità di impostare una sveglia per ricordarsene.
Per favore osservi il bambino per assicurarsi che abbia assunto l'intera dose.

Se il medico le ha detto di prendere o dare Xarelto:
- una volta al giorno, lo faccia a distanza di circa 24 ore
- due volte al giorno, lo faccia a distanza di circa 12 ore
- tre volte al giorno, lo faccia a distanza di circa 8 ore

Il medico deciderà per quanto tempo lei o il bambino deve continuare il trattamento.

Se lei o il bambino sputa la dose o vomita

- meno di 30 minuti dopo l'assunzione di Xarelto, prenda o dia una nuova dose.
- più di 30 minuti dopo l'assunzione di Xarelto, **non** prenda o dia una nuova dose. Continui a prendere o dare la dose successiva di Xarelto all'ora successiva programmata.

Si rivolga al medico se lei o il bambino sputa la dose o vomita ripetutamente dopo l'assunzione di Xarelto.

Se si dimentica di prendere o dare Xarelto

- **Se sta prendendo o dando Xarelto una volta al giorno**, prenda o dia la dose dimenticata di Xarelto non appena se ne ricorda lo stesso giorno. Se non fosse possibile, salti la dose. Quindi prenda o dia la dose successiva di Xarelto il giorno seguente. Non prenda o dia più di una dose al giorno.
- **Se sta prendendo o dando Xarelto due volte al giorno:**
  - Dose mattutina dimenticata: prenda o dia la dose dimenticata non appena se ne ricorda. Potrebbe prenderla o darla insieme alla dose serale.
  - Dose serale dimenticata: è possibile prendere o dare la dose dimenticata solo la sera stessa. Non prenda o dia due dosi la mattina successiva.
- **Se sta prendendo o dando Xarelto tre volte al giorno,** non compensi la dose dimenticata. Continui con la dose programmata successiva (assunzione ogni 8 ore).

Il giorno seguente una dose dimenticata, continui come prescritto dal medico una, due o tre volte al giorno.

Se prende o dà più Xarelto di quanto deve
Si rivolga immediatamente al medico se ha preso o dato troppa sospensione orale di Xarelto. Prendere o dare una quantità eccessiva di Xarelto aumenta, il rischio di sanguinamenti.

Se interrompe di prendere o dare Xarelto
Non interrompa Xarelto senza averne prima parlato con il medico, perché Xarelto tratta condizioni gravi e ne evita l'insorgenza.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Come altri medicinali simili che riducono la formazione di coaguli di sangue, Xarelto può causare un sanguinamento che può potenzialmente essere rischioso per la vita del paziente. Un sanguinamento massivo può causare un calo improvviso della pressione arteriosa (shock). In alcuni casi, il sanguinamento può non essere evidente.

Informi immediatamente il medico se lei o il bambino nota la comparsa di uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- **Segni di sanguinamento**
  - sanguinamento nel cervello o nel cranio (i sintomi possono includere mal di testa, debolezza ad un lato, vomito, crisi convulsive, ridotto livello di coscienza, e rigidità del collo. Una grave emergenza medica. Richieda immediatamente assistenza medica!)
  - sanguinamento prolungato o eccessivo
  - debolezza inusuale, stanchezza, pallore, capogiro, mal di testa, tumefazioni di origine sconosciuta, respiro corto, dolore toracico o angina pectoris

  Il medico potrà decidere di tenere lei o il bambino sotto stretta osservazione o modificare il trattamento.

- **Segni di gravi reazioni cutanee**
  - eruzione cutanea diffusa ed intensa, vescicole o lesioni della mucosa, ad esempio nella bocca o negli occhi (Sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica)
  - una reazione al farmaco che causa eruzione cutanea, febbre, infiammazione degli organi interni, alterazioni del sangue e malattie che interessano tutto l'organizmo (sindrome DRESS)

  La frequenza di questi effetti indesiderati è molto rara (può manifestarsi fino a 1 persona su 10 000).

- **Segni di gravi reazioni allergiche**
  - tumefazione del viso, labbra, bocca, lingua o gola; difficoltà di deglutizione; orticaria e difficoltà respiratorie; improvvisa riduzione della pressione sanguigna

  Le frequenze di gravi reazioni allergiche sono molto rare (reazioni anafilattiche, tra cui shock anafilattico; possono manifestarsi fino a 1 persona su 10 000) e non comuni (angioedema ed edema allergico; possono manifestarsi fino a 1 persona su 100).

Elenco complessivo dei possibili effetti indesiderati riscontrati negli adulti, nei bambini e negli adolescenti:

Comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)
- riduzione del numero di globuli rossi, che può essere causa di cute pallida e di debolezza o respiro corto
- sanguinamento nello stomaco o nell'intestino, sanguinamento urogenitale (inclusi sangue nelle urine e flusso mestruale abbondante), sangue dal naso, sanguinamento gengivale
- sanguinamento nell'occhio (incluso il sanguinamento nel bianco dell'occhio)

- sanguinamento nei tessuti o in una cavità dell'organismo (ematoma, lividi)
- emissione di sangue con la tosse
-sanguinamento dalla pelle o sotto la pelle
-sanguinamento dopo un intervento chirurgico
- perdita di sangue o liquido dalla ferita chirurgica
- tumefazione agli arti
- dolore agli arti
- ridotta funzione dei reni (può essere accertato con le analisi effettuate dal medico)
- febbre
- mal di stomaco, indigestione, sensazione o stato di malessere, stitichezza, diarrea
- bassa pressione sanguigna (i sintomi comprendono capogiro o svenimento quando si trova in posizione eretta)
- generale diminuzione delle forze e dell'energia (debolezza, stanchezza), mal di testa, capogiro,
- eruzione cutanea, cute pruriginosa
- aumento di alcuni enzimi del fegato negli esami del sangue

Non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100):
- sanguinamento nel cervello o all'interno del cranio (vedere sopra, possibili effetti indesiderati che possono essere segno di sanguinamento)
- sanguinamento articolare, che causa dolore e tumefazione
- trombocitopenia (riduzione del numero di piastrine, che sono le cellule che consentono al sangue di coagulare)
- reazioni allergiche, incluse reazioni cutanee allergiche
- malfunzionamento del fegato (può essere accertato con le analisi effettuate dal medico)
- le analisi del sangue possono evidenziare un aumento della bilirubina, di alcuni enzimi del pancreas o del fegato o del numero di piastrine
- svenimento
- sensazione di star poco bene
- battito cardiaco accelerato
- bocca asciutta
- orticaria

Rari (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1 000):
- sanguinamento muscolare
- colestasi (flusso della bile, una sostanza prodotta dal fegato, diminuito), epatite incluso traumatismo epatocellulare (infiammazione del fegato incluso lesione del fegato)
- colorazione gialla della pelle e degli occhi (itterizia)
- tumefazione localizzata
-formazione di un accumulo di sangue (ematoma) nell'inguine come complicanza di una procedura a livello cardiaco che prevede l'inserimento di un catetere nell'arteria della gamba (pseudoaneurisma)

Molto rari (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10 000)
- accumulo di eosinofili, un tipo di globuli bianchi granulocitici che causano infiammazione al polmone (polmonite eosinofila)

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):
- insufficienza del rene dopo un sanguinamento grave
- sanguinamento renale alle volte con presenza di sangue nelle urine che porta al mal funzionamento dei reni (Nefropatia da anticoagulanti)
- pressione aumentata nei muscoli delle gambe o delle braccia dopo un sanguinamento, che causa dolore, tumefazione, sensibilità alterata, intorpidimento o paralisi (sindrome compartimentale dopo un sanguinamento)

<u>Effetti indesiderati in bambini e adolescenti</u>
In generale, gli effetti indesiderati osservati nei bambini e negli adolescenti trattati con Xarelto sono stati di tipo simile a quelli osservati negli adulti e sono stati principalmente di gravità da lieve a moderata.

Effetti indesiderati che sono stati osservati più spesso nei bambini e negli adolescenti:

Molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)
– Mal di testa
– febbre
– perdita di sangue dal naso
– vomito
Comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)
– aumento del battito cardiaco
– le analisi del sangue possono evidenziare un aumento della bilirubina (pigmento della bile)
– trombocitopenia (riduzione delle piastrine, che sono le cellule che consentono al sangue di coagulare)
– flusso mestruale abbondante
Non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)
– le analisi del sangue possono evidenziare un aumento di una sottocategoria della bilirubina (bilirubina diretta, pigmento della bile)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se lei o il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Xarelto

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sul flacone dopo Scad..
La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
Dopo la preparazione, il periodo di validità della sospensione è di 14 giorni a temperatura ambiente.

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.
Non congelare. Conservare la sospensione preparata in posizione verticale.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Xarelto
- Il principio attivo è rivaroxaban. Un flacone in vetro contiene
  - o 51,7 mg di rivaroxaban per 50 mL d'acqua da aggiungere
  - o 103,4 mg di rivaroxaban per 100 mL d'acqua da aggiungere.

  Dopo la preparazione, ogni mL della sospensione contiene 1 mg di rivaroxaban.
- Gli altri componenti sono:
  Acido citrico, anidro (E 330), ipromellosa (2910), mannitolo (E 421), cellulosa microcristallina, carbossimetilcellulosa sodica, sodio benzoato (E 211) (vedere paragrafo 2 "Xarelto contiene sodio benzoato e sodio"), sucralosio (E 955), gomma di xantano (E 415), aroma dolce e cremoso (costituito da aromatizzanti, maltodestrina (di mais), glicole propilenico (E 1520) e gomma di acacia (E 414)).

Descrizione dell'aspetto di Xarelto e contenuto della confezione
Xarelto granuli per sospensione orale è formato da granuli bianchi contenuti in un flacone in vetro con tappo a vite a prova di bambino.

Confezioni

– Per i bambini di peso **inferiore a 4 kg:**
  Scatola con un flacone in vetro marrone contenente 2,625 g di granuli (corrispondenti a 51,7 mg di rivaroxaban), due siringhe blu da 1 mL, una siringa per l'acqua da 50 mL e un adattatore.
– Per i bambini di peso **pari o superiore a 4 kg:**
  Scatola con un flacone in vetro marrone contenente 5,25 g di granuli (corrispondenti a 103,4 mg di rivaroxaban), due siringhe blu da 5 mL e due da 10 mL, una siringa per l'acqua da 100 mL e un adattatore.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Il volume e la frequenza delle dosi singole aggiustate per il peso devono essere specificati dal prescrittore.
Devono essere riportate sulla scatola esterna fornita ai genitori, ai caregiver o ai pazienti.
Segua attentamente l'opuscolo delle Istruzioni per l'uso fornito in ogni confezione.
Guardi il video educazionale al quale può accedere attraverso il codice QR che è riportato sulla Tessera per il paziente che è fornita insieme a questo medicinale.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België / Belgique / Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България
БайерБългария ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Českárepublika
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

Lietuva
UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Norge
Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich
Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland
Icepharmahf.
Sími: +354-540 80 00

Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal
Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România
SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenskárepublika
Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

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

Istruzioni per l’uso (IFU)

Istruzioni per l’uso

Xarelto 1 mg/mL

Flacone con 2,625 g di granuli per la preparazione di una sospensione orale
Principio attivo: Rivaroxaban

Preparazione e somministrazione della sospensione orale (miscela granuli-acqua)

Glossario e simboli

- Granuli: polvere (fornita nel flacone) che contiene il principio attivo
- Siringa per l’acqua: siringa da 50 mL usata per misurare e aggiungere 50 mL d’acqua al flacone contenente i granuli di Xarelto.
- Sospensione: miscela granuli-acqua (per applicazione orale)
- Siringa blu: siringa con stantuffo blu per estrarre e somministrare oralmente Xarelto.

Attenzione: consultare le Istruzioni per l’uso per informazioni relative alle avvertenze e precauzioni.

Consultare le Istruzioni per l’uso (IFU).

Tenere al riparo dalla luce solare

Tenere all’asciutto

Produttore

Data di fabbricazione

Data di scadenza

Numero di catalogo

Numero di lotto

Solo per uso orale

Siringa blu – Paziente singolo, uso multiplo

Siringa contenente acqua – solo monouso e da non riutilizzare

Non usare se la confezione è danneggiata

Dispositivo Medico

Marchio di conformità CE

Prima di iniziare

- Leggere attentamente tutte le sezioni delle Istruzioni per l'uso prima di usare Xarelto per la prima volta e prima di somministrare ogni dose.
- Guardare il video educazionale al quale può accedere attraverso il codice QR riportato sulla Tessera del paziente che è fornita con questo medicinale.
- Assicurarsi di aver compreso le istruzioni prima di iniziare. In caso contrario, rivolgersi al medico.
- Ulteriori informazioni su Xarelto sono riportate nel Foglio illustrativo.

Contenuto della confezione

Ogni scatola di Xarelto contiene i seguenti componenti:

1 flacone con tappo a vite a prova di bambino contenente i granuli di Xarelto.

1 siringa confezionata per l’acqua (solo monouso)

1 adattatore confezionato per il flacone

2 siringhe blu confezionate da 1 mL

1 Istruzioni per l’uso (IFU) (questo documento)

1 Foglio illustrativo
Fornisce informazioni importanti su Xarelto.

1 Tessera per il paziente
Informazioni importanti in caso di emergenza.
Da tenere sempre insieme al paziente e presentare a ogni medico o dentista prima del trattamento.

Attenzione:

Non togliere i singoli componenti dall'imballaggio finché le istruzioni non indicano di farlo.
Non usare Xarelto se una qualsiasi delle parti è stata aperta o danneggiata.
Non usare Xarelto dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola.

Avvertenze e precauzioni

- Usare **solo** acqua potabile non frizzante per preparare la sospensione per evitare bolle. Questo significa che può usare sia
  - acqua fresca di rubinetto oppure
  - acqua minerale non frizzante (liscia)
- È molto importante che ai granuli presenti nel flacone sia aggiunta la quantità precisa d'acqua affinché la concentrazione di Xarelto sia corretta.
  - Usare la siringa per l'acqua per misurare 50 mL d'acqua, vedere sotto per maggiori informazioni.
  - Misurare molto attentamente la quantità d'acqua da mettere nel flacone.
- Dopo la preparazione la sospensione può essere usata per 14 giorni se conservata a temperatura ambiente.
  Assicurarsi di riportare la data di scadenza della sospensione (data di preparazione più 14 giorni) nel campo apposito sull'etichetta del flacone.
- **Non** conservare la sospensione a una temperatura superiore a 30 °C. **Non** congelare.
  Se la sospensione è stata conservata in frigorifero, lasciare che raggiunga la temperatura ambiente prima di aspirare la dose richiesta.
- Agitare la sospensione per la preparazione iniziale **per almeno 60 secondi.**
- Agitare la sospensione nel flacone **per almeno 10 secondi** prima di ogni somministrazione.
- È molto importante che sia somministratala dose prescritta di Xarelto.
  - Assicurarsi di conoscere la dose prescritta e la frequenza di somministrazione. Chieda al medico o al farmacista se non conosce la dose prescritta e la frequenza.
  - Regolare attentamente la siringa blu secondo il volume prescritto.
  - Somministrare la dose prescritta usando la siringa blu. Seguire le istruzioni del medico riguardo quanto spesso ogni giorno deve essere somministrata la dose prescritta.
  - Controllare che non siano presenti bolle d'aria nella siringa blu prima della somministrazione della sospensione orale.
- Se il bambino ripetutamente non prende tutta la dose richiesta o ne sputa una parte, rivolgersi al medico per sapere cosa fare.
- Tra una somministrazione e l'altra conservare la sospensione orale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Conservare le Istruzioni per l'uso in modo da poterle consultare più tardi durante l'uso di Xarelto.

Uso di Xarelto

- La sospensione di Xarelto è solo per uso orale.
- Il volume e la frequenza di somministrazione di Xarelto dipendono dal peso del bambino per cui cambieranno se il bambino riceverà Xarelto per molto tempo.
  - Il medico del bambino comunicherà la dose corretta.

- **Non cambi da solo la dose**.
- Usare **sempre** il volume prescritto dal medico del bambino e seguire la dose di somministrazione corretta riportata nel campo apposito sull'esterno della scatola.
  Se non sono riportate in questo campo, chiedere al medico del bambino o al farmacista di fornire le informazioni pertinenti.

- Seguire le Istruzioni per l'uso dettagliate fornite nei capitoli seguenti.
  Attenersi attentamente alle istruzioni relative alla somministrazione (leggere il foglio illustrativo)

1. Preparazione della sospensione orale

Passaggio 1.1: Preparazione-Essere pronti

La preparazione della sospensione viene effettuata con ogni nuova confezione.
Prima di preparare la sospensione:

a. Lavarsi accuratamente le mani con il sapone ed asciugarle subito dopo.

b. Controllare la data di scadenza sull'etichetta presente sulla scatola.
Non usare il medicinale se è scaduto.

c. Procurarsi i seguenti elementi aggiuntivi:
- Contenitore con almeno 150 mL d'acqua:
  - Sia acqua fresca di rubinetto o acqua minerale non frizzante (liscia)
  - L'acqua deve essere a temperatura ambiente
- Panno per asciugare l'acqua in eccesso

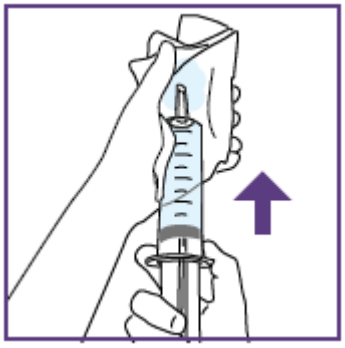
Passaggio 1.2: Riempimento con il volume richiesto d'acqua

Ogni volta che si inizia una nuova confezione usare solo materiali nuovi della confezione nuova.

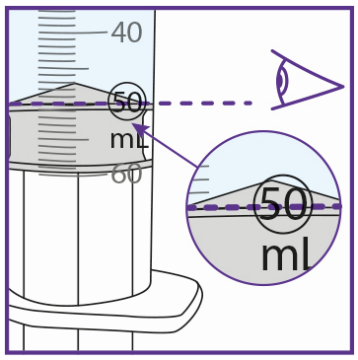
a. Togliere la siringa per l'acqua dall'imballaggio.

b. Immergere l’apertura della siringa per l’acqua nel contenitore con l’acqua.
c. Aspirare un volume superiore a 50 mL.
Per fare questo, tirare lo stantuffo verso di sé, e assicurarsi che l’apertura della siringa per l’acqua stia sotto il livello dell’acqua tutto il tempo. Questo eviterà bolle d’aria nella siringa.
d. Togliere la siringa dall’acqua.

e. Girare la siringa per l’acqua in modo che l’apertura sia rivolta verso l’alto.
→Eventuali bolle d’aria si sposteranno verso l’alto mettendo la siringa in verticale.
Picchiettare con le dita per far spostare ulteriormente eventuali bolle d’aria verso l’alto.

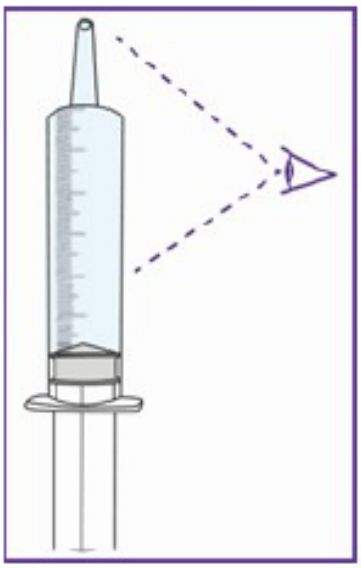


f. Spingere lo stantuffo finché il suo anello superiore non raggiunge la tacca di 50 mL.
→Quando si preme lo stantuffo, può fuoriuscire acqua dalla punta della siringa. Quest’ acqua può essere asciugata con un panno.



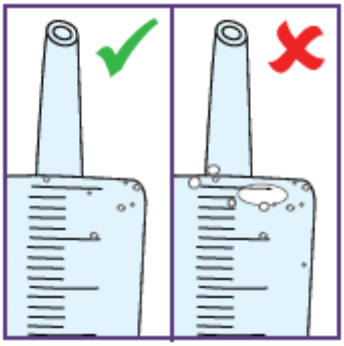
⚠	**Attenzione:**

L’anello superiore dello stantuffo nero **deve essere precisamente in linea con la tacca dei 50 mL** per ottenere la concentrazione corretta della sospensione.



g. Continuare a mantenere la siringa dell'acqua con l'apertura rivolta verso l'alto e controllare con attenzione l'acqua nella siringa:
   - per il volume corretto,
   - per le bolle d'aria.

   Piccole bolle d'aria non rappresentano un problema, ma grandi bolle d'aria sono critiche. Vedere sotto per maggiori spiegazioni riguardo cosa fare.

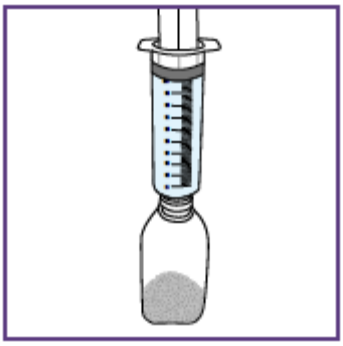


h. **Se la siringa non è stata caricata correttamente o contiene troppa aria:**
   - Svuotare la siringa dell'acqua
   - Ripetere i passaggi da b. ad h.

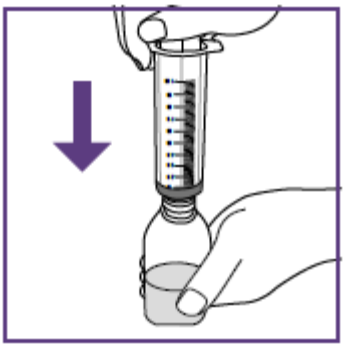
Passaggio 1.3: Aggiunta dell'acqua ai granuli

a. Se i granuli nel flacone formano dei grumi:
- Picchiettare delicatamente il flacone sulla mano.
- **Prestare attenzione** perché il flacone è in vetro.

b. Svitare il tappo a prova di bambino del flacone (spingere in giù ruotandolo in senso antiorario).



c. Mettere la siringa piena d'acqua sul bordo superiore dell'apertura del flacone

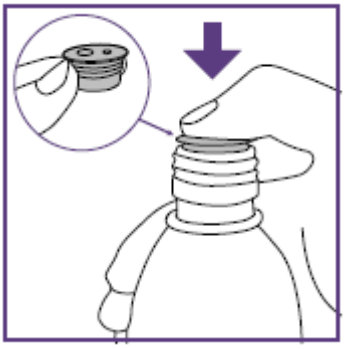


d. Tenere saldamente il flacone.
e. Premere lentamente lo stantuffo verso il basso.
L'intero volume d'acqua deve essere trasferito nel flacone.
f. Smaltire la siringa per l'acqua nei rifiuti domestici.

Passaggio 1.4: Inserimento dell'adattatore e miscelazione della sospensione orale

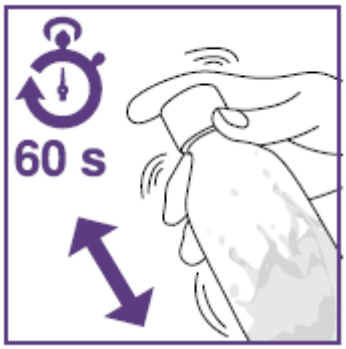
L'adattatore viene usato per riempire la siringa blu con la sospensione.

a. Togliere l'adattatore per il flacone dall'imballaggio

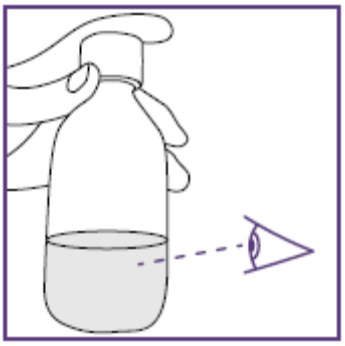


b. Spingere completamente l'adattatore nel collo del flacone

c. Chiudere fermamente il flacone con il tappo a vite.



d. Agitare il flacone **delicatamente** per **<u>almeno 60 secondi</u>**.
→Lo scopo è di creare una sospensione ben mescolata.



e. Controllare se la sospensione è ben mescolata:

- nessun grumo
- nessuno deposito.

⚠	**Attenzione:**

Perché la dose sia corretta, la sospensione **non** deve contenere **alcun** grumo o deposito.

f. **Se ci sono grumi o sedimenti** ripetere i passaggi da d. a f.

→Quando non sono rimasti grumi o depositi la sospensione è pronta per l'uso.
Non aggiungere altra acqua nel flacone.
La sospensione ha un periodo di validità di 14 giorni a temperatura ambiente.

g. Riportare la data di scadenza della sospensione appena preparata sull'etichetta del flacone.
Data di preparazione + 14 giorni
L'immagine mostrata è solo un esempio.

2. Impostazione della dose prescritta con ogni nuova siringa blu

Per impedire un sovradosaggio o un sottodosaggio è necessaria una dose precisa di sospensione.
Prima di estrarre la prima dose dal flacone, la siringa blu fornita deve essere impostata secondo la dose prescritta dal medico del bambino. Questa informazione è riportata nell'area dedicata della scatola. Se in questo punto non sono state inserite informazioni, verificare con il medico del bambino o il farmacista. Dopo aver impostato la dose, la stessa siringa blu può essere usata per tutte le somministrazioni dal flacone di sospensione preparato al passaggio 1.
Una volta che la dose è stata fissata sulla siringa blu, non può più essere modificata.

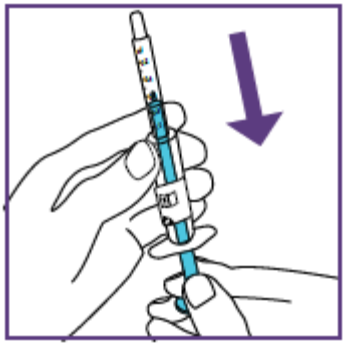
La siringa blu è dotata di una scala (mL).
La scala della siringa blu da 1 mL inizia a 0,2 mL.
Le tacche di misura sono poste ogni 0,1 mL.

Nota:
Non rimuovere l'etichetta rimovibile finché non viene richiesto nelle Istruzioni per l'uso.
La siringa blu è dotata di un pulsante **rosso** per regolare il volume. Questo pulsante è inizialmente coperto da un'etichetta rimovibile.
Premendo il pulsante rosso si imposta il volume della siringa, che può essere fatto una sola volta.
Non premere il pulsante **rosso** finché le Istruzioni per l'uso non indicano di farlo.
Una volta che il pulsante **rosso** è stato premuto, il volume non può più essere regolato.

a. Controllare la dose indicata nel campo relativo sull'esterno della scatola.

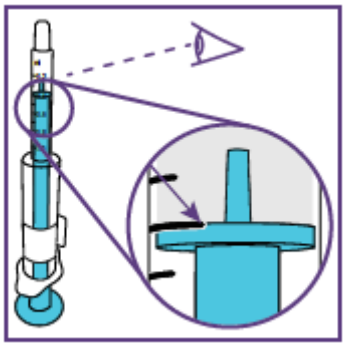
b. **Se l'informazione non è disponibile:**
Chiedere al farmacista o al medico di fornirla.

c. Tenere la siringa blu con l'apertura rivolta verso l'alto

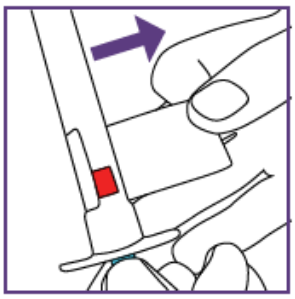


d. Spingere lo stantuffo **lentamente** finché il margine superiore non raggiunge la tacca del volume da somministrare.
→Quando si muove lo stantuffo è possibile avvertire un "Click" a ogni intervallo di volume regolabile.

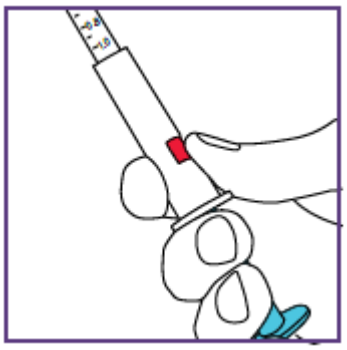
⚠	**Attenzione:**
Il bordo superiore dello stantuffo **deve essere esattamente in linea** con la tacca corretta del volume da somministrare.	



La figura mostrata è solo un esempio. Il volume potrebbe essere diverso.
Fare attenzione, non tirare lo stantuffo oltre il volume da somministrare.
Fare attenzione, non premere l'etichetta mentre si tira lo stantuffo.



e. Rimuovere **completamente** l'etichetta della siringa blu.
→Si può ora vedere il pulsante **rosso** per impostare il volume.
f. Controllare di nuovo la posizione dello stantuffo. Assicurarsi che il bordo superiore dello stantuffo sia esattamente in linea con la tacca corretta del volume da somministrare.
g. **Se la posizione dello stantuffo blu non corrisponde al volume richiesto:**
Regolarla di conseguenza



h. Se la posizione dello stantuffo blu corrisponde al volume richiesto, premere il pulsante **rosso** per fissare la regolazione.
→La dose richiesta è ora impostata.
→Premendo il pulsante rosso si avverte un altro click.
Il click non deve essere più avvertito in seguito.

⚠	**Attenzione:**

Se si nota che la dose sbagliata è stata selezionata (il pulsante rosso è stato premuto quando lo stantuffo era nella posizione sbagliata) usare la siringa blu di riserva appropriata.
Ripetere i passaggi da a. ad h. con una nuova siringa blu.

i. Spingere lo stantuffo verso l'alto nella siringa blu fino in fondo
È ora possibile usare la siringa blu.

3. Somministrazione della sospensione orale

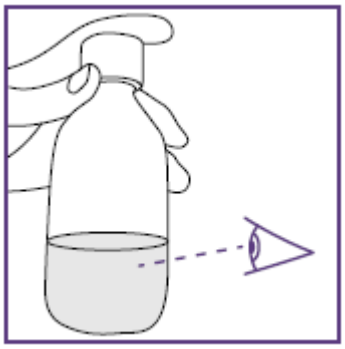
Seguire i passaggi descritti sotto ogni volta che è necessaria una somministrazione.

Passaggio 3.1: Miscelazione della sospensione orale

⚠	**Attenzione:**

Lasciare che la sospensione raggiunga la temperatura ambiente se è stata conservata in frigorifero.

a. Agitare **delicatamente** il flacone per **almeno 10 secondi** prima di ogni somministrazione.
→Ciò ha lo scopo di creare una sospensione ben miscelata.



b. Controllare se la sospensione è ben miscelata, cioè:
- non ci sono grumi
- non ci sono depositi.

c. **Se ci sono grumi o depositi:**
Ripetere i passaggi a. e b.

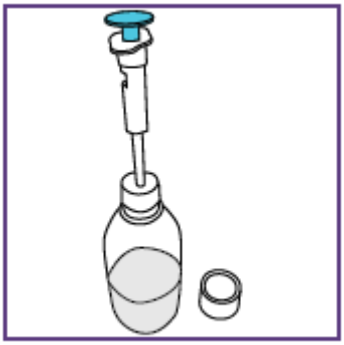
d. L'agitazione può portare alla formazione di schiuma.
Lasciare riposare il flacone fino alla dissoluzione della schiuma

e. Svitare il tappo del flacone, ma mantenere l'adattatore sulla parte superiore della bottiglia.

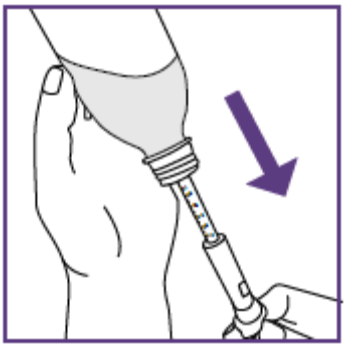
Nota:
L'apertura più larga visibile sull'adattatore è usata per collegare la siringa blu.
La superficie dell'adattatore del flacone deve essere priva di liquidi.

f. **Se c'è del liquido sull'adattatore:**
Rimuovere il liquido con un panno pulito

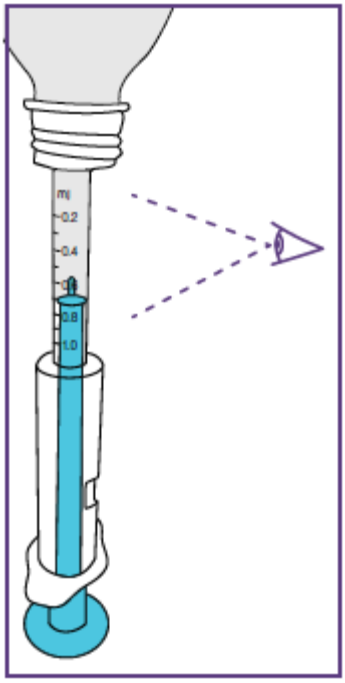
Passaggio 3.2: Aspirazione della dose richiesta



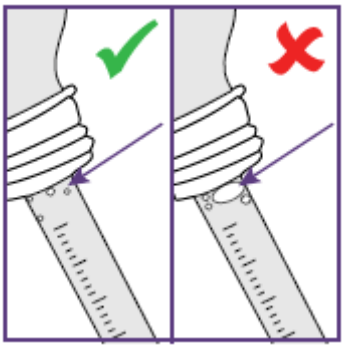
a. Mantenere la bottiglia in verticale. Inserire la punta della siringa blu **a fondo** nell'apertura grande dell'adattatore



b. Capovolgere il flacone.
c. Tirare lo stantuffo blu **lentamente** finché non si blocca (cioè finché non viene raggiunta la dose impostata).



d. Controllare attentamente che non sia presente aria nella siringa blu. Piccole bolle d'aria non rappresentano un problema.

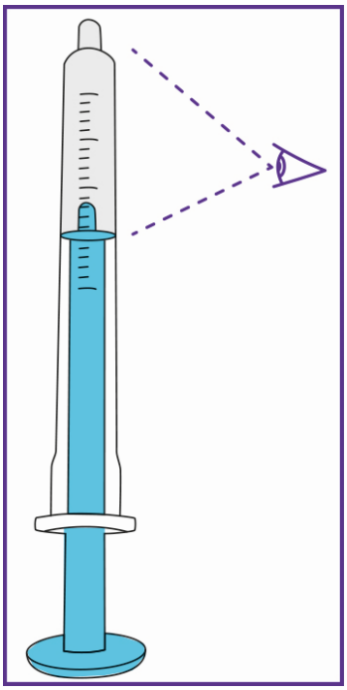


e. **Se sono presenti bolle d'aria più grandi:**

- Rimettere la sospensione nel flacone spingendo il più possibile indietro lo stantuffo nella siringa blu.
- Ripetere i passaggi da b. a e.

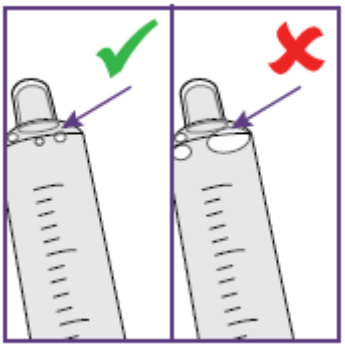
f. Rimettere il flacone in posizione verticale.

g. Rimuovere **con attenzione** la siringa blu dall'adattatore



h. Tenere la siringa blu in verticale e controllare:

- che la punta della siringa blu sia piena
- se nella siringa blu è stata aspirata la dose corretta
- che non siano presenti grandi bolle d'aria.



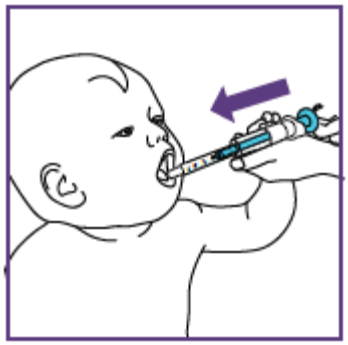
i. **Se nella punta ci sono bolle d'aria grandi o aria:**

- Inserire di nuovo la punta della siringa blu a fondo nell'apertura grande dell'adattatore
- Rimettere la sospensione nel flacone spingendo il più possibile indietro lo stantuffo nella siringa blu.
- Ripetere i passaggi da b. a h. fino a quando non sono più visibili le bolle d'aria più grandi.

j. Chiudere il flacone con il tappo a vite.

Somministrare la sospensione immediatamente dopo aver riempito la siringa blu (passaggio 3.3)

Passaggio 3.3: Somministrazione della dose prescritta



a. Mettere la siringa blu nella bocca del paziente.
b. Dirigere la punta verso la guancia per permettere una deglutizione naturale.
c. Spingere lo stantuffo **lentamente** finché non si arresta (la siringa blu è completamente vuota).
d. Assicurarsi che il paziente deglutisca l'intera dose.

⚠	**Attenzione:**

Il paziente deve deglutire l'intera dose del medicinale.
Se la dose non viene ripetutamente deglutita in modo completo o se il paziente vomita, rivolgersi al medico per ulteriori istruzioni.

e. Incoraggiare il paziente a bere una porzione tipica di liquidi.
- Per un neonato di 6 mesi, ad esempio, possono essere 20 mL.
- Questo può essere anche l'allattamento.

4. Pulizia e conservazione

La siringa blu deve essere pulita dopo ogni applicazione.
Seguire i passaggi descritti sotto per pulire il dispositivo. Sono necessari in tutto **tre** cicli di lavaggio per assicurare una pulizia adeguata.

Prima di iniziare, per il passaggio 4.1 serve il seguente materiale:
- Due contenitori (come una tazza o una scodella)
  - un contenitore pieno di acqua potabile,
  - l'altro contenitore vuoto

Passaggio 4.1: Pulizia

a. Immergere la punta della siringa blu nel contenitore d'acqua.
b. Aspirare l'acqua finché lo stantuffo non si arresta.

c. Svuotare la siringa blu nel contenitore vuoto preparato

d. Ripetere i passaggi da a. a c. **altre due volte**.
e. Terminata la pulizia, spingere indietro lo stantuffo finché non si arresta.
f. Asciugare la superficie esterna della siringa con un panno pulito

⚠	**Attenzione:**
▪ Non lavare la siringa blu nella lavastoviglie. ▪ Non fare mai bollire la siringa blu.	

Passaggio 4.2: Conservazione

Conservare la siringa blu in un luogo pulito e asciutto fino all'utilizzo successivo, es. tenerla nella scatola di Xarelto che le è stata data.
Tenerla al riparo dalla luce solare.

⚠	**Attenzione:**
La siringa blu **può essere usata per un massimo di 14 giorni.**	

Conservare la sospensione a temperatura inferiore a 30 °C.

	Attenzione:

Non congelare la sospensione.
La sospensione preparata è stabile per un massimo di 14 giorni a temperatura ambiente (data di preparazione più 14 giorni).
Tenere Xarelto fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Conservare la sospensione preparata in posizione verticale.

5. Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e il materiale di scarto, siringhe e adattatore, devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

6. Danneggiamenti/Malfunzionamenti

Ogni serio incidente che avvenga correlato al prodotto deve essere segnalato al produttore e all'autorità competente del Paese.

Istruzioni per l’uso (IFU)

Istruzioni per l’uso

Xarelto 1 mg/mL

Flacone con 5,25 g di granuli per la preparazione di una sospensione orale
Principio attivo: Rivaroxaban

Preparazione e somministrazione della sospensione orale (miscela granuli-acqua)

Glossario e simboli

- Granuli: polvere (fornita nel flacone) che contiene il principio attivo
- Siringa per l’acqua: siringa da100 mL usata per misurare e aggiungere 100 mL d’acqua al flacone contenente i granuli di Xarelto.
- Sospensione: miscela granuli-acqua (per applicazione orale)
- Siringa blu: siringa con stantuffo blu per estrarre e somministrare oralmente Xarelto.

Attenzione: consultare le Istruzioni per l’uso per informazioni relative alle avvertenze e precauzioni.

Consultare le Istruzioni per l’uso (IFU).

Tenere al riparo dalla luce del sole

Tenere all’asciutto

Produttore

Data di fabbricazione

Data di scadenza

Numero di catalogo

Numero di lotto

Solo per uso orale

Siringa blu – Paziente singolo, uso multiplo

Siringa contenente acqua – solo monouso e da non riutilizzare

Non usare se la confezione è danneggiata

Dispositivo Medico

Marchio di conformità CE

Prima di iniziare

- Leggere attentamente tutte le sezioni delle Istruzioni per l’uso prima di usare Xarelto per la prima volta e prima di somministrare ogni dose.
- Guardare il video educazionale al quale può accedere attraverso il codice QR riportato sulla Tessera del paziente che è fornita con questo medicinale.
- Assicurarsi di aver compreso le istruzioni prima di iniziare. In caso contrario, rivolgersi al medico.
- Ulteriori informazioni su Xarelto sono riportate nel Foglio illustrativo.

Contenuto della confezione

Ogni scatola di Xarelto contiene i seguenti componenti:

1 flacone con tappo a vite a prova di bambino contenente i granuli di Xarelto.

1 siringa confezionata per l'acqua (solo monouso)

1 adattatore confezionato per il flacone

2 siringhe blu da 5 mL confezionate

2 siringhe blu confezionate da 10 mL

1 Istruzioni per l'uso (IFU) (questo documento)

1 Foglio illustrativo
Fornisce informazioni importanti su Xarelto.

1 Tessera per il paziente
Informazioni importanti in caso di emergenza.
Da tenere sempre insieme al paziente e presentare a ogni medico o dentista prima del trattamento.

⚠	**Attenzione:**

Non togliere i singoli componenti dall'imballaggio finché le istruzioni non indicano di farlo.
Non usare Xarelto se una qualsiasi delle parti è stata aperta o danneggiata.
Non usare Xarelto dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola.

Avvertenze e precauzioni

- Usare **solo** acqua potabile non frizzante per preparare la sospensione per evitare bolle. Questo significa che può usare sia
  - acqua fresca di rubinetto oppure
  - acqua minerale non frizzante (liscia)
- È molto importante che ai granuli presenti nel flacone sia aggiunta la quantità precisa d'acqua affinché la concentrazione di Xarelto sia corretta.
  - Usare la siringa per l'acqua per misurare 100 mL d'acqua, vedere sotto per maggiori informazioni.
  - Misurare molto attentamente la quantità d'acqua da mettere nel flacone.
- Dopo la preparazione la sospensione può essere usata per 14 giorni se conservata a temperatura ambiente.
  Assicurarsi di riportare la data di scadenza della sospensione (data di preparazione più 14 giorni) nel campo apposito sull'etichetta del flacone.
- **Non** conservare la sospensione a una temperatura superiore a 30 °C. **Non** congelare.
  Se la sospensione è stata conservata in frigorifero, lasciare che raggiunga la temperatura ambiente prima di aspirare la dose richiesta.
- Agitare la sospensione per la preparazione iniziale **per almeno 60 secondi.**
- Agitare la sospension enel flacone **per almeno 10 secondi** prima di ogni somministrazione.
- È molto importante che sia somministrata la dose prescritta di Xarelto.
  - Assicurarsi di conoscere la dose prescritta e la frequenza di somministrazione. Chieda al medico o al farmacista se non conosce la dose prescritta e la frequenza
  - Regolare attentamente la siringa blu secondo il volume prescritto.
  - Somministrare la dose prescritta usando la siringa blu. Seguire le istruzioni del medico riguardo quanto spesso al giorno deve essere somministrata la dose prescritta.
  - Controllare che non siano presenti bolle d'aria nella siringa blu prima della somministrazione della sospensione orale.
- Se il bambino ripetutamente non prende tutta la dose richiesta o ne sputa una parte, rivolgersi al medico per sapere cosa fare.
- Tra una somministrazione e l'altra, conservare la sospensione orale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

- Conservare le Istruzioni per l'uso in modo da poterle consultare più tardi durante l'uso di Xarelto.

Uso di Xarelto

- La sospensione di Xarelto è solo per uso orale.
- Il volume e la frequenza di somministrazione di Xarelto dipendono dal peso del bambino per cui cambieranno se il bambino riceverà Xarelto per molto tempo.
  - Il medico del bambino comunicherà la dose e la frequenza di somministrazione corrette.
  - **Non cambi la dose da solo.**
  - Usare **sempre** il volume prescritto dal medico del bambino e seguire la dose e la frequenza di somministrazione corrette riportate nel campo apposito sull'esterno della scatola.
    Se non sono riportate in questo campo, chiedere al farmacista o al medico del bambino di fornire le informazioni pertinenti.
- Seguire le Istruzioni per l'uso dettagliate fornite nei capitoli seguenti.
  Attenersi attentamente alle istruzioni relative alla somministrazione (leggere il foglio illustrativo)

1. Preparazione della sospensione orale

Passaggio 1.1: Preparazione-Essere pronti

La preparazione della sospensione viene effettuata con ogni nuova confezione.
Prima di preparare la sospensione:

a. Lavarsi accuratamente le mani con il sapone ed asciugarle subito dopo.

b. Controllare la data di scadenza sull'etichetta presente sulla scatola.
Non usare il medicinale se è scaduto.

c. Procurarsi i seguenti elementi aggiuntivi:
- Contenitore con almeno 150 mL d'acqua:
  - Sia acqua fresca di rubinetto o acqua minerale non frizzante (liscia)
  - L'acqua deve essere a temperatura ambiente
- Panno per asciugare l'acqua in eccesso

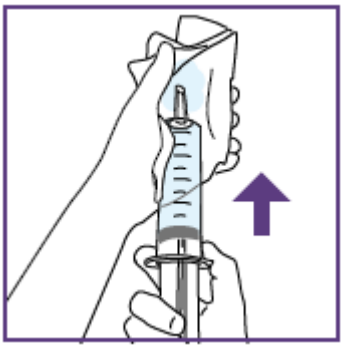
Passaggio 1.2: Riempimento con il volume richiesto d'acqua

Ogni volta che si inizia una nuova confezione usare solo materiali nuovi contenuti nella confezione nuova.

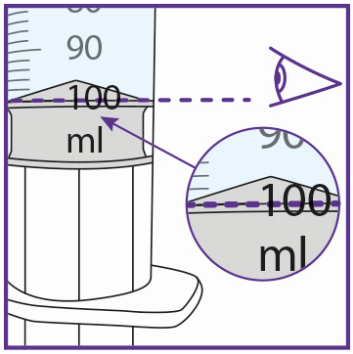
a. Togliere la siringa per l'acqua dall'imballaggio.

b. Immergere l'apertura della siringa per l'acqua nel contenitore d'acqua.
c. Aspirare un volume superiore a 100 mL.
Per fare questo, tirare lo stantuffo verso di sé, ed assicurarsi che l'apertura della siringa per l'acqua sotto la superficie dell'acqua per tutto il tempo. Questo eviterà bolle d'aria nella siringa.
d. Togliere la siringa dall'acqua.

e. Girare la siringa per l'acqua in modo che l'apertura sia rivolta verso l'alto.
→Eventuali bolle d'aria si sposteranno verso l'alto mettendo la siringa in verticale.
Picchiettare con le dita per far spostare ulteriormente eventuali bolle d'aria verso l'alto.

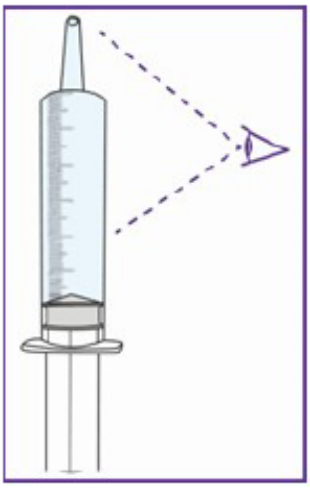


f. Spingere lo stantuffo finché il suo anello superiore non raggiunge la tacca di 100 mL.
→Quando si preme lo stantuffo, può fuoriuscire acqua dalla punta della siringa. Questa acqua può essere asciugata con un panno.



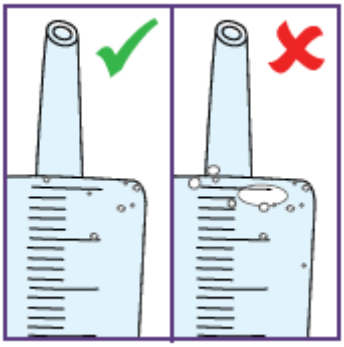
⚠	**Attenzione:**

L'anello superiore dello stantuffo nero **deve essere precisamente in linea con la tacca dei 100 mL** per ottenere la concentrazione corretta della sospensione.



g. Continuare a tenere la siringa per l'acqua con l'apertura rivolta verso l'alto e controllare con attenzione l'acqua nella siringa:
   - per il volume corretto,
   - per le bolle d'aria.

Piccole bolle d'aria non rappresentano un problema, ma grandi bolle d'aria sono critiche. Vedere sotto per maggiori spiegazioni su cosa fare.

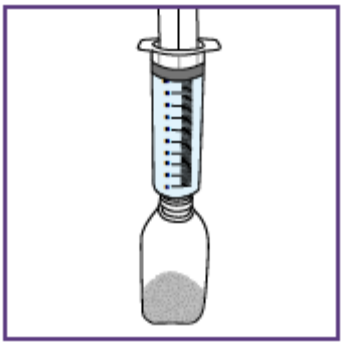


h. **Se la siringa non è stata caricata correttamente o contiene troppa aria:**
   - Svuotare la siringa d'acqua
   - Ripetere i passaggi da b. ad h.

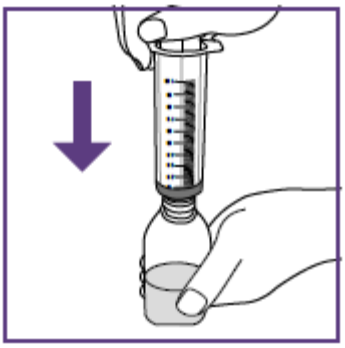
Passaggio 1.3: Aggiunta dell'acqua ai granuli

a. Se i granuli nel flacone formano dei grumi:
   - Picchiettare delicatamente il flacone sulla mano.
   - **Prestare attenzione** perché il flacone è in vetro.

b. Svitare il tappo a prova di bambino del flacone (spingere in giù ruotandolo in senso antiorario).



c. Mettere la siringa piena d'acqua sul bordo superiore dell'apertura del flacone

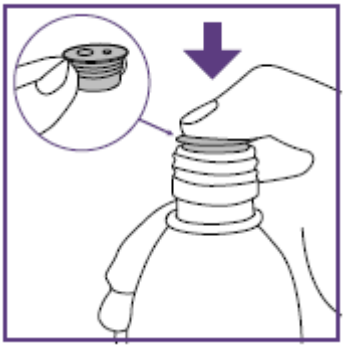


d. Tenere saldamente il flacone.
e. Premere lentamente lo stantuffo verso il basso.
L'intero volume d'acqua deve essere trasferito nel flacone.
f. Smaltire la siringa per l'acqua nei rifiuti domestici.

Passaggio 1.4: Inserimento dell'adattatore e miscelazione della sospensione orale

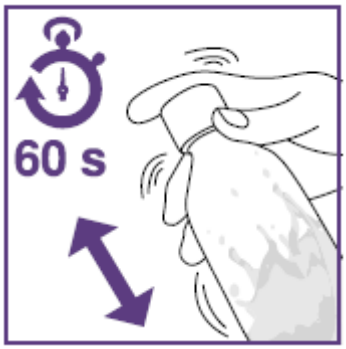
L'adattatore viene usato per riempire la siringa blu con la sospensione.

a. Togliere l'adattatore per il flacone dall'imballaggio

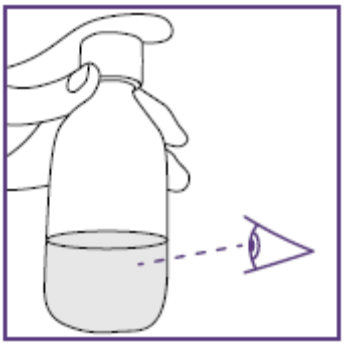


b. Spingere completamente l'adattatore nel collo del flacone

c. Chiudere fermamente il flacone con il tappo a vite.



d. Agitare il flacone **delicatamente** per **<u>almeno 60 secondi</u>**.
→Lo scopo è di creare una sospensione ben mescolata.



e. Controllare se la sospensione è ben mescolata:

- nessun grumo
- nessuno deposito.

⚠	**Attenzione:**

Perché la dose sia corretta, la sospensione **non** deve contenere **alcun** grumo o deposito.

f. Se ci sono **grumi o sedimenti** ripetere i passaggi da d. a f.
→Quando non sono rimasti grumi o depositi, la sospensione è pronta per l'uso.
Non aggiungere altra acqua nel flacone.
La sospensione ha un periodo di validità di 14 giorni a temperatura ambiente.

g. Riportare la data di scadenza della sospensione appena preparata sull'etichetta del flacone
Data di preparazione + 14 giorni
L'immagine mostrata è solo un esempio.

2. Impostazione della dose prescritta con ogni nuova siringa blu

Per impedire un sovradosaggio o un sottodosaggio è necessaria una dose precisa di sospensione.
Prima di estrarre la prima dose dal flacone, la siringa blu fornita deve essere impostata secondo la dose prescritta dal medico del bambino. Questa informazione è riportata nell'area dedicata della scatola. Se in questo punto non sono state inserite informazioni, verificare con il medico del bambino o il farmacista.
Dopo aver impostato la dose, la stessa siringa blu può essere usata per tutte le somministrazioni dal flacone di sospensione preparato al passaggio 1.
Una volta che la dose è stata fissata sulla siringa blu, non può più essere modificata.

Passaggio 2.1: Selezione di una siringa blu adatta

In questa confezione sono inclusi dispositivi di somministrazione con capacità differenti:

siringhe blu da 5 mL per dosi da **1 mL a 5 mL**

siringhe blu da 10 mL per dosi da **5 mL a 10 mL**

a. Selezionare la siringa blu adatta in base alla dose prescritta dal medico del bambino.
   Le altre siringhe blu non sono necessarie.
b. Togliere la siringa blu dalla confezione.

Nota:
Non rimuovere l'etichetta rimovibile finché non viene richiesto nelle Istruzioni per l'uso.
La siringa blu è dotata di un pulsante **rosso** per regolare il volume. Questo pulsante è inizialmente coperto dall'etichetta rimovibile. Premendo il pulsante rosso si imposta il volume della siringa, che può essere fatto una sola volta.
Non premere il pulsante **rosso** finché le Istruzioni per l'uso non indicano di farlo.
Una volta che il pulsante **rosso** è stato premuto, il volume non può più essere regolato.

Passaggio 2.2: Impostazione della dose richiesta su una nuova siringa blu
La siringa blu è dotata di una scala (mL).
La scala della siringa blu da 5 mL inizia a 1 mL. Le tacche di misura sono poste ogni 0,2 mL.
La scala della siringa blu da 10 mL inizia a 2 mL. Le tacche di misura sono poste ogni 0,5 mL.

a. Controllare la dose indicata nel campo relativo sull'esterno della scatola.
   Nota:
   Usare la siringa blu da 10 mL per dosi prescritte superiori a 10 mL nel modo seguente:
   Dose da 15 mL: siringa blu 2 x 7,5 mL
   Dose da 20 mL: siringa blu 2 x 10 mL

b. **Se l'informazione non è disponibile:**
   Chiedere al farmacista o al medico di fornirla.

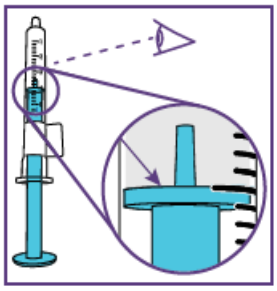
c. Tenere la siringa blu con l'apertura rivolta verso l'alto.

d. Spingere lo stantuffo **lentamente** finché il margine superiore non raggiunge la tacca del volume da somministrare.

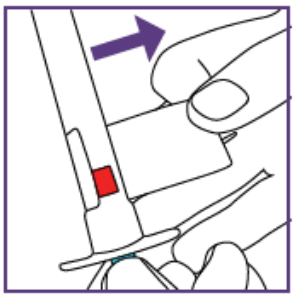
→Quando si muove lo stantuffo è possibile avvertire un "Click" a ogni intervallo di volume regolabile.

Attenzione:

Il bordo superiore dello stantuffo **deve essere esattamente in linea** con la tacca corretta del volume da somministrare.



La figura mostrata è solo un esempio. Il volume potrebbe essere diverso.
Fare attenzione, non tirare lo stantuffo oltre il volume da somministrare.
Fare attenzione, non premere l'etichetta mentre si tira lo stantuffo.



e. Rimuovere **completamente** l'etichetta della siringa blu.
→Si può ora vedere il pulsante **rosso** per impostare il volume.
f. Controllare di nuovo la posizione dello stantuffo. Assicurarsi che il bordo superiore dello stantuffo sia esattamente in linea con la tacca corretta del volume da somministrare.
g. **Se la posizione dello stantuffo blu non corrisponde al volume richiesto:** Regolarla di conseguenza

h. Se la posizione dello stantuffo blu corrisponde al volume richiesto, premere il pulsante **rosso** per fissare la regolazione.
→La dose richiesta è ora impostata.
→Premendo il pulsante rosso si avverte un altro click.
→ Il click non deve essere più avvertito in seguito.

Attenzione:

Se si nota che la dose sbagliata è stata selezionata (il pulsante rosso è stato premuto quando lo stantuffo era nella posizione sbagliata) usare la siringa blu di riserva appropriata.
Ripetere i passaggi da a. ad h. con una nuova siringa blu.

i. Spingere lo stantuffo verso l’alto nella siringa blu fino in fondo.
È ora possibile usare la siringa blu.

3. Somministrazione della sospensione orale

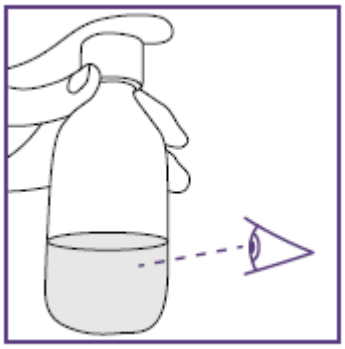
Seguire i passaggi descritti sotto ogni volta che è necessaria una somministrazione.

Passaggio 3.1: Miscelazione della sospensione orale

⚠	**Attenzione:**

Lasciare che la sospensione raggiunga la temperatura ambiente se è stata conservata in frigorifero.

a. Agitare **delicatamente** il flacone per **almeno 10 secondi** prima di ogni somministrazione.
→ Ciò ha lo scopo di creare una sospensione ben miscelata.



b. Controllare se la sospensione è ben miscelata, cioè:
- non ci sono grumi
- non ci sono depositi.

c. **Se ci sono grumi o depositi:**
Ripetere i passaggi a. e b.

d. L’agitazione può portare alla formazione di schiuma.
Lasciare riposare il flacone fino alla dissoluzione della schiuma.

e. Svitare il tappo del flacone, ma tenere l’adattatore sulla parte superiore della bottiglia.

Nota:

L’apertura più larga visibile sull’adattatore è usata per collegare la siringa blu.

La superficie dell’adattatore del flacone deve essere priva di liquidi.

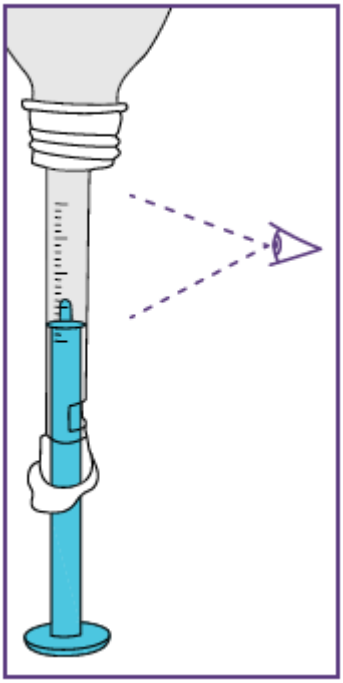
f. **Se c’è del liquido sull’adattatore:**

Rimuovere il liquido con un panno pulito

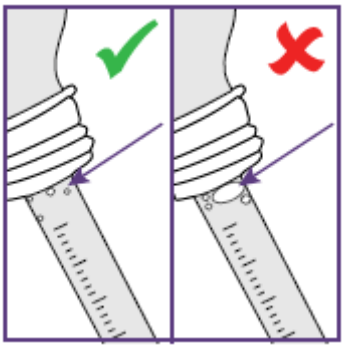
Passaggio 3.2: Aspirazione della dose richiesta

a. Mantenere il flacone in posizione verticale. Inserire la punta della siringa blu **a fondo** nell'apertura grande dell'adattatore

b. Capovolgere il flacone.
c. Tirare lo stantuffo blu **lentamente** finché non si blocca (cioè finché non viene raggiunta la dose impostata).



d. Controllare attentamente che non sia presente aria nella siringa blu.
Piccole bolle d'aria non rappresentano un problema.

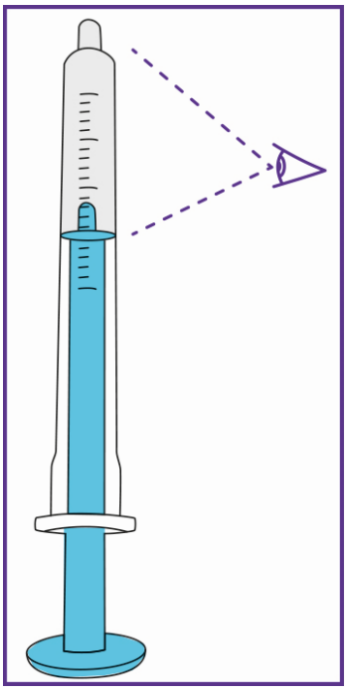


e. **Se sono presenti bolle d'aria più grandi:**

- Rimettere la sospensione nel flacone spingendo il più possibile indietro lo stantuffo nella siringa blu.
- Ripetere i passaggi da b. a e.

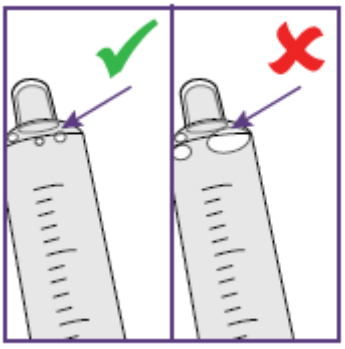
f. Rimettere il flacone in posizione verticale.

g. Rimuovere **con attenzione** la siringa blu dall'adattatore



h. Tenere la siringa blu in verticale e controllare:

- che la punta della siringa blu sia piena
- se nella siringa blu è stata aspirata la dose corretta
- che non siano presenti grandi bolle d'aria.



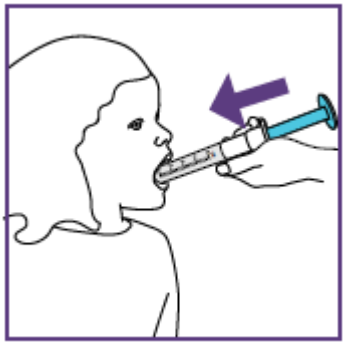
i. **Se nella punta ci sono bolle d'aria grandi o aria:**

- Inserire la punta della siringa blu di nuovo a fondo nell'apertura grande dell'adattatore
- Rimettere la sospensione nel flacone spingendo il più possibile indietro lo stantuffo nella siringa blu.
- Ripetere i passaggi da b. a h. fino a quando non sono più visibili le bolle d'aria più grandi.

j. Chiudere il flacone con il tappo a vite.

Somministrare la sospensione immediatamente dopo aver riempito la siringa blu (passaggio 3.3)

Passaggio 3.3: Somministrazione della dose prescritta



a. Mettere la siringa blu nella bocca del paziente.
b. Dirigere la punta verso la guancia per permettere una deglutizione naturale.
c. Spingere lo stantuffo **lentamente** finché non si arresta (la siringa blu è completamente vuota).
d. Assicurarsi che il paziente deglutisca l'intera dose.

⚠	**Attenzione:**

Il paziente deve deglutire l'intera dose del medicinale.
Se la dose non viene ripetutamente deglutita in modo completo o se il paziente vomita, rivolgersi al medico per ulteriori istruzioni.

e. Incoraggiare il paziente a bere una porzione tipica di liquidi.
- Per un neonato di 6 mesi, ad esempio, possono essere 20 mL.
- Questo può essere anche l'allattamento.
- Per un adolescente il volume può arrivare a 240 mL.

4. Pulizia e conservazione

La siringa blu deve essere pulita dopo ogni applicazione.
Seguire i passaggi descritti sotto per pulire il dispositivo. Sono necessari in tutto **tre** cicli di lavaggio per assicurare una pulizia adeguata.

Prima di iniziare, per il passaggio 4.1 serve il seguente materiale:
- Due contenitori (come una tazza o una scodella)
  - un contenitore pieno di acqua potabile,
  - l'altro contenitore vuoto

Passaggio 4.1: Pulizia

a. Immergere la punta della siringa blu nel contenitore d'acqua.
b. Aspirare acqua finché lo stantuffo non si arresta.

c. Svuotare la siringa blu nel contenitore vuoto preparato

d. Ripetere i passaggi da a. a c. **altre due volte**.
e. Terminata la pulizia, spingere indietro lo stantuffo finché non si arresta.
f. Asciugare la superficie esterna della siringa con un panno pulito

⚠	**Attenzione:**
▪ Non lavare la siringa blu nella lavastoviglie. ▪ Non fare mai bollire la siringa blu.	

Passaggio 4.2: Conservazione

Conservare la siringa blu in un luogo pulito e asciutto fino all'utilizzo successivo, es. tenerla nella scatola di Xarelto che le è stata data.

Tenerla al riparo dalla luce solare.

⚠	**Attenzione:**

La siringa blu **può essere usata per un massimo di 14 giorni.**

Conservare la sospensione a temperatura inferiore a 30 °C.

⚠	**Attenzione:**

Non congelare la sospensione.
La sospensione preparata è stabile per un massimo di 14 giorni (data di preparazione più 14 giorni) a temperatura ambiente.
Tenere Xarelto fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Conservare la sospensione preparata in posizione verticale.

5. Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e il materiale di scarto, siringhe e adattatore, devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

6. Danneggiamenti/Malfunzionamenti

Ogni serio incidente che avvenga in relazione col prodotto deve essere segnalato al produttore e all'autorità competente del Paese.