ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivaroxaban Accord 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 27,90 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 con diametro di 6,00 mm circa, rivestite con film, con "IL4" impresso su di un lato e lisce sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Rivaroxaban Accord, 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 di 2,5 mg due volte al giorno.

- *SCA*

I pazienti che assumono Rivaroxaban Accord 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 l'esperienza fino ai 24 mesi è limitata (vedere paragrafo 5.1).

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

- *CAD/PAD*

I pazienti che assumono Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 rivaroxaban 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). sono state studiate soltanto in pazienti

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

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

Passaggio da rivaroxaban agli antagonisti della vitamina K (AVK)
Durante la transizione da rivaroxaban agli AVK esiste la possibilità di un effetto anticoagulante inadeguato. Ogni qualvolta si passi ad un altro anticoagulante deve essere assicurato un livello di anticoagulazione adeguato e continuo. Si noti che rivaroxaban può contribuire a innalzare l'INR.
Nei pazienti che passano da rivaroxaban 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 rivaroxaban e AVK, l'INR deve essere determinato non prima che siano trascorse 24 ore dalla dose precedente di rivaroxaban, ma prima della dose successiva. Dopo l'interruzione di Rivaroxaban Accord, l'INR può essere determinato in modo affidabile dopo che siano trascorse almeno 24 ore dall'ultima dose (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Passaggio dagli anticoagulanti parenterali a rivaroxaban
Nei pazienti in trattamento con un anticoagulante parenterale, interrompere il trattamento con l'anticoagulante parenterale e iniziare la terapia con rivaroxaban 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 della somministrazione di un medicinale parenterale a somministrazione continua (ad es. eparina non frazionata per via endovenosa).

Passaggio da rivaroxaban agli anticoagulanti parenterali
Somministrare la prima dose dell'anticoagulante parenterale quando la dose successiva di rivaroxaban sarebbe dovuta essere somministrata.

Popolazioni particolari
Compromissione renale
I limitati dati clinici relativi ai pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina 15 - 29 mL/min) indicano che le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban aumentano in misura significativa. Pertanto Rivaroxaban Accord 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 compromissione renale lieve (clearance della creatinina 50 - 80 mL/min) o compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30 - 49 mL/min) (vedere paragrafo 5.2).

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

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

Peso corporeo
Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

Sesso
Nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2)

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

Modo di somministrazione
Rivaroxaban Accord è per uso orale.
Le compresse possono essere assunte con o senza cibo (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Frantumazione delle compresse
Per i pazienti incapaci di deglutire le compresse intere, la compressa di Rivaroxaban Accord 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, previa conferma del corretto posizionamento della sonda. (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 rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno sono state studiate in associazione agli 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 rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno sono state studiate in associazione ad ASA.

Nei pazienti recentemente sottoposti a procedura di rivascolarizzazione dell'arto inferiore per PAD sintomatica, l'efficacia e la sicurezza di Rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno sono state studiate in associazione con gli agenti 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.

Rischio emorragico
Come con gli altri anticoagulanti, i pazienti che assumono Rivaroxaban Accord devono essere attentamente monitorati in relazione a segni di sanguinamento. Si raccomanda di usare il medicinale con cautela in condizioni di aumentato rischio di emorragia. La somministrazione di Rivaroxaban Accord dev'essere sospesa in caso di emorragia severa (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 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, presentano un rischio emorragico aumentato. Pertanto, l'uso di rivaroxaban 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 compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min), i livelli plasmatici di rivaroxaban possono aumentare in misura significativa (in media 1,6 volte), e questo può aumentare il rischio emorragico. Rivaroxaban Accord 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 compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30 - 49 mL/min) che stanno assumendo altri medicinali che aumentano la concentrazione plasmatica di rivaroxaban, rivaroxaban deve essere usato con cautela (vedere paragrafo 4.5).

Interazioni con altri medicinali
L'uso di Rivaroxaban Accord non è raccomandato nei pazienti in trattamento concomitante con antimicotici azolici per via sistemica (quali ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo) o inibitori delle proteasi dell'HIV (ad es. ritonavir). Questi principi attivi sono potenti inibitori del CYP3A4 e della P-gp e possono pertanto aumentare le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban in misura clinicamente rilevante (in media 2,6 volte): ciò può essere causa di un aumento del rischio emorragico (vedere paragrafo 4.5 e 5.1).

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 paragrafo 4.5).
I pazienti trattati con rivaroxaban e agenti antipiastrinicidevono 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 severa 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 rivaroxaban non sono state studiate in pazienti con protesi valvolari cardiache; pertanto, non vi sono dati a sostegno di un'azione anticoagulante adeguata da parte di rivaroxaban in questa popolazione di pazienti. Il trattamento con Rivaroxaban Accord non è consigliato in questi pazienti.

Pazienti con pregresso ictus e/o TIA

Pazienti con SCA
Rivaroxaban 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 Rivaroxaban 2,5 mg deve essere evitato in questi pazienti sottoposti a doppia terapia antipiastrinica.

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.

Anestesia o puntura spinale/epidurale
In caso di anestesia neurassiale (anestesia spinale/epidurale) o puntura spinale/epidurale, i pazienti trattati con agenti antitrombotici per la prevenzione delle complicanze tromboemboliche sono esposti al rischio di ematoma epidurale o spinale, che può causare una paralisi prolungata o permanente. Questo rischio può aumentare in caso di uso post-operatorio di cateteri epidurali a permanenza o di uso congiunto di medicinali che alterano l'emostasi. Il rischio può aumentare anche in caso di puntura epidurale o spinale traumatica o ripetuta. I pazienti devono essere controllati frequentemente riguardo a segni e sintomi di alterazioni neurologiche (ad es. intorpidimento o debolezza degli arti inferiori, disfunzione intestinale o vescicale). In presenza di compromissione neurologica sono necessari una diagnosi e un trattamento immediati. Prima dell'intervento neurassiale, il medico deve valutare il rapporto tra il beneficio atteso e il rischio presente nei pazienti in terapia anticoagulante o nei pazienti per i quali è in programma una terapia anticoagulante per la profilassi antitrombotica. Non vi è esperienza clinica riguardo l'utilizzo di Rivaroxaban 2,5 mg e agenti 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. È preferibile posizionare o rimuovere un catetere epidurale o eseguire una puntura lombare quando si stima che l'effetto anticoagulante di rivaroxaban sia basso (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia non è noto il tempo esatto per raggiungere, in ciascun paziente, un effetto anticoagulante sufficientemente basso.

Raccomandazioni posologiche prima e dopo procedure invasive e interventi chirurgici
Qualora siano necessari una procedura invasiva o un intervento chirurgico, il trattamento con Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 successiva all'autorizzazione all'immissione in commercio sono state segnalate gravi reazioni cutanee, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson / necrolisi epidermica tossica e la sindrome di DRESS, in associazione all'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 severa (ad esempio diffusa, intensa e / o vesciche), o qualsiasi altro segno di ipersensibilità associato con lesioni della mucosa.

Informazioni sugli eccipienti
Rivaroxaban Accord 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 di sodio (23 mg) per compressa, per cui è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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 rivaroxaban 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. 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 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 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 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, 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, 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 di eritromicina è additivo a quello dell'insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4).

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

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

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

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

Rivaroxaban altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Sono state segnalate reazioni avverse come sincope (frequenza: non comune) e capogiri (frequenza: comune) (vedere paragrafo 4.8). I pazienti in cui compaiono queste reazioni avverse non devono guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto 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 del tromboembolia venoso (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi elettivi di sostituzione di anca o di ginocchio	6.097	10 mg	39 giorni
Prevenzione del TEV in pazienti allettati	3.997	10 mg	39 giorni
Trattamento della trombosi venosa profonda acuta (TVP), dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive	6.790	Giorno 1 - 21: 30 mg Giorno 22 e successivi: 20 mg Dopo almeno 6 mesi: 10 mg o 20 mg	21 mesi
Trattamento del TEV e prevenzione delle recidive di TEV in neonati a termine e bambini di età inferiore a 18 anni a seguito dell'inizio di un trattamento anticoagulante standard	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 state 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 del TEV nei pazienti adulti sottoposti a interventi elettivi di sostituzione di anca o di ginocchio	6,8% dei pazienti	5,9% dei pazienti
Prevenzione del 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 del TEV e prevenzione delle recidive di TEV in neonati a termine e bambini di età inferiore a 18 anni a seguito dell'inizio di un trattamento anticoagulante standard	39,5% dei pazienti	4,6% dei pazienti
Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non-valvolare	28 per 100 anni paziente	2,5 per 100 anni paziente
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti dopo SCA	22 per 100 anni paziente	1,4 per 100 anni paziente
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti con CAD/PAD	6,7 per 100 anni paziente	0,15 per 100 anni paziente**
	8,38 per 100 anni paziente#	0,74 per 100 anni paziente*** #

* Vengono raccolti, segnalati e valutati tutti gli eventi emorragici per tutti gli studi con rivaroxaban.
** Nello studio COMPASS, l'incidenza di anemia è bassa, poiché è stato utilizzato un approccio selettivo alla raccolta degli eventi avversi.
*** È stato utilizzato un approccio selettivo alla raccolta degli eventi avversi. # # Dallo studio VOYAGER PAD

Tabella delle reazioni avverse
La frequenza delle reazioni avverse osservate con rivaroxaban in pazienti adulti e pediatrici sono riportate di seguito nella tabella 3. Le reazioni avverse sono 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 post-marketing*e in due studi di fase II e due di fase III in pazienti pediatrici

Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				
Anemia (incl. i rispettivi parametri di laboratorio)	Trombocitosi (incl. conta delle piatrine aumentata)[A] , Trombocitopenia			
Disturbi del sistema immunitario				
	Reazione allergica, dermatite allergica, angioedema ed edema allergico		Reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico	

Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema nervoso				
Capogiro, cefalea	Emorragia cerebrale e intracranica, sincope			
Patologie dell'occhio				
Emorragia oculare (incl. emorragia congiuntivale)				
Patologie cardiache				
	Tachicardia			
Patologie vascolari				
Ipotensione, ematoma				
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
Epistassi, emottisi			Polmonite eosinofila	
Patologie gastrointestinali				
Sanguinamento gengivale, emorragie del tratto gastrointestinale (incl. emorragia rettale), dolore gastrointestinale e addominale, dispepsia, nausea, costipazione[A], diarrea, vomito[A]	Bocca secca			
Patologie epatobiliari				
transaminasi aumentate	Compromissione epatica, bilirubina aumentata, fosfatasi alcalina aumentata [A] e GGT aumentata[A]	Ittero, bilirubina coniugata aumentata (con o senza contemporaneo aumento della ALT), Colestasi, Epatite (incluso danno epatocellulare)		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				
Prurito (incl. casi non comuni di prurito generalizzato), eruzione cutanea, ecchimosi, emorragia cutanea e sottocutanea	Orticaria		Sindrome di Stevens-Johnson/ Necrolisi Epidermica Tossica, Sindrome di DRESS	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				
Dolore alle estremità[A]	Emartrosi	Emorragia muscolare		Sindrome compartimentale secondaria all'emorragia
Patologie renali e urinarie				
Emorragie del tratto urogenitale (incl. ematuria e menorragia[B]), compromissione renale (incl. creatinina ematica aumentata, ureaematica aumentata)				Insufficienza renale/insufficienza renale acuta secondaria a un'emorragia in grado di causare ipoperfusione Nefropatia da anticoagulanti

Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				
Febbre[A], edema periferico, riduzione delle forze e dell'energia (incl. affaticamento e astenia)	Sensazione di indisposizione (incl. malessere)	Edema localizzato[A]		
Esami diagnostici				
	LDH aumentata[A], lipasi aumentata[A], amilasi aumentata[A]			
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura				
Emorragia postprocedurale (incl. anemia postoperatoria ed emorragia dalla ferita), contusione, secrezione dalla ferita[A]		Pseudoaneurisma vascolare[C]		

A: osservato nella prevenzione del TEV in pazienti adulti sottoposti ad interventi chirurgici elettivi di sostituzione di anca o di ginocchio
B: osservato nel trattamento di TVP ed EP e nella prevenzione delle recidive come molto comune nelle donne < 55 anni
C: osservato come non comune nella prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti dopo SCA (a seguito di un intervento coronarico percutaneo)
* Per la raccolta degli eventi avversi è stato utilizzato un approccio selettivo prespecificato in studi di fase III selezionati. L'incidenza delle reazioni avverse non è aumentata e non sono state riscontrate nuove reazioni avverse al farmaco in seguito all'analisi di questi studi.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate
A causa del suo meccanismo d'azione farmacologico, l'uso di rivaroxaban può essere associato a un aumento del rischio di emorragie occulte o conclamate in qualsiasi tessuto od organo, che possono indurre anemia post-emorragica. Segni, sintomi e severità (compreso l'esito fatale) variano a seconda della sede e del grado o dell'entità dell'emorragia e/o dell'anemia (vedere paragrafo 4.9 "Gestione delle emorragie"). Negli studi clinici i sanguinamenti della mucosa (ad es. epistassi, sanguinamenti gengivali, gastrointestinali e genito-urinari, compresi sanguinamenti vaginali anomali o mestruazioni più abbondanti) e l'anemia sono stati segnalati più frequentemente, in confronto al trattamento con AVK, durante il trattamento a lungo termine con rivaroxaban. Perciò, oltre ad un'adeguata sorveglianza clinica, può essere importante, se del caso, effettuare dei controlli di laboratorio su emoglobina/ematocrito per rilevare dei sanguinamenti occulti e quantificare la rilevanza clinica dei sanguinamenti evidenti. Il rischio emorragico può essere aumentato in determinate categorie di pazienti, ad es. nei pazienti con grave ipertensione arteriosa non controllata e/o sottoposti a trattamenti concomitanti con effetti sull'emostasi (vedere paragrafo 4.4 "Rischio emorragico"). Le mestruazioni possono essere di intensità e/o durata maggiore. Le complicanze emorragiche possono manifestarsi come debolezza, pallore, capogiro, cefalea o gonfiori di origine sconosciuta, dispnea e shock di origine non nota. In alcuni casi, come conseguenza dell'anemia, sono stati osservati sintomi di ischemia cardiaca come dolore toracico o angina pectoris.
Con rivaroxaban sono state segnalate complicanze note di emorragie severe, come la sindrome compartimentale e la compromissione 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 dovrebbe essere osservato per complicanze emorragiche o altre reazioni avverse (Vedere paragrafo "Gestione dell'emorragia"). 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.
È disponibile uno specifico agente antagonista (andexanet alfa) che contrasta l'effetto farmacodinamico di rivaroxaban (fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di andexanet alfa).
In caso di sovradosaggio di rivaroxaban può essere preso in considerazione l'uso di carbone vegetale attivo per ridurre l'assorbimento.

Gestione 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 severità e alla sede dell'emorragia. Secondo necessità può essere effettuato un trattamento sintomatico idoneo come la compressione meccanica (ad esempio in caso di epistassi severa), 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 acido tranexamico, mentre non vi è alcuna esperienza con acido aminocaproico e 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, che 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 solo o con ASA più una tienopiridina (clopidogrel o ticlopidina). Pazienti con SCA e con meno di 55 anni di età dovevano avere o diabete mellito o un precedente IM. Il tempo mediano di trattamento è stato di 13 mesi e la durata complessiva 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 erano paragonabili ai 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 %)

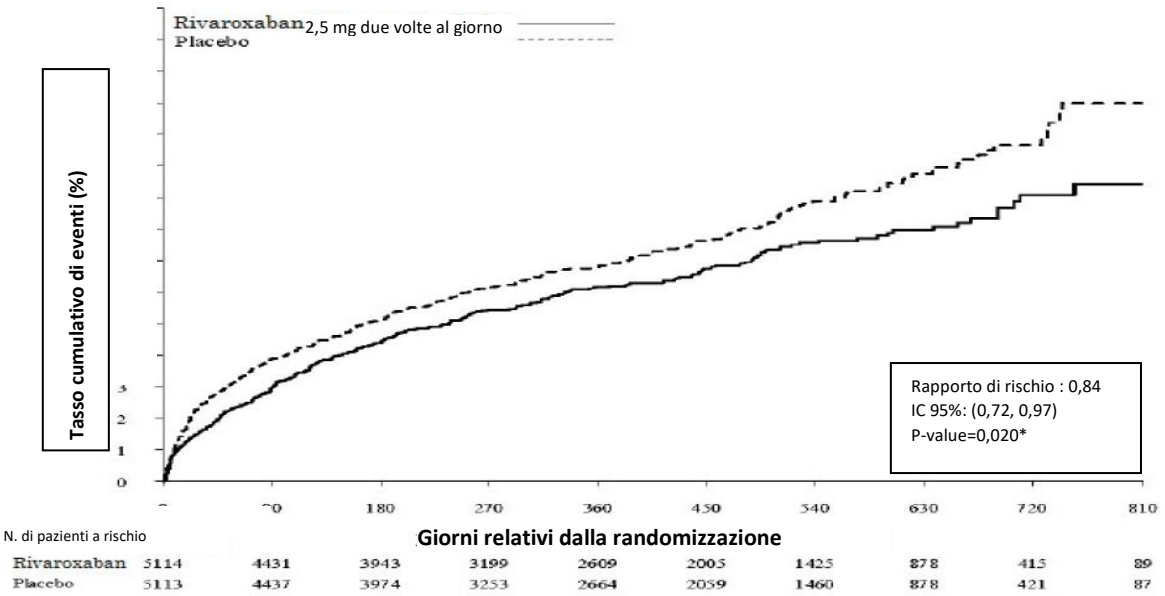
a) analisi della popolazione intent to treat modificata (analisi della popolazione intent to treat totale, per trombosi dello stent)
b) vs. placebo; Log-Rank p-value
** nominalmente significativo

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 con 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 comprendevano 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 associazione ad ASA 100 mg una volta al giorno ha avuto un effetto 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 associazione ad 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 eventi emorragici 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, 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 associazione ad 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)	

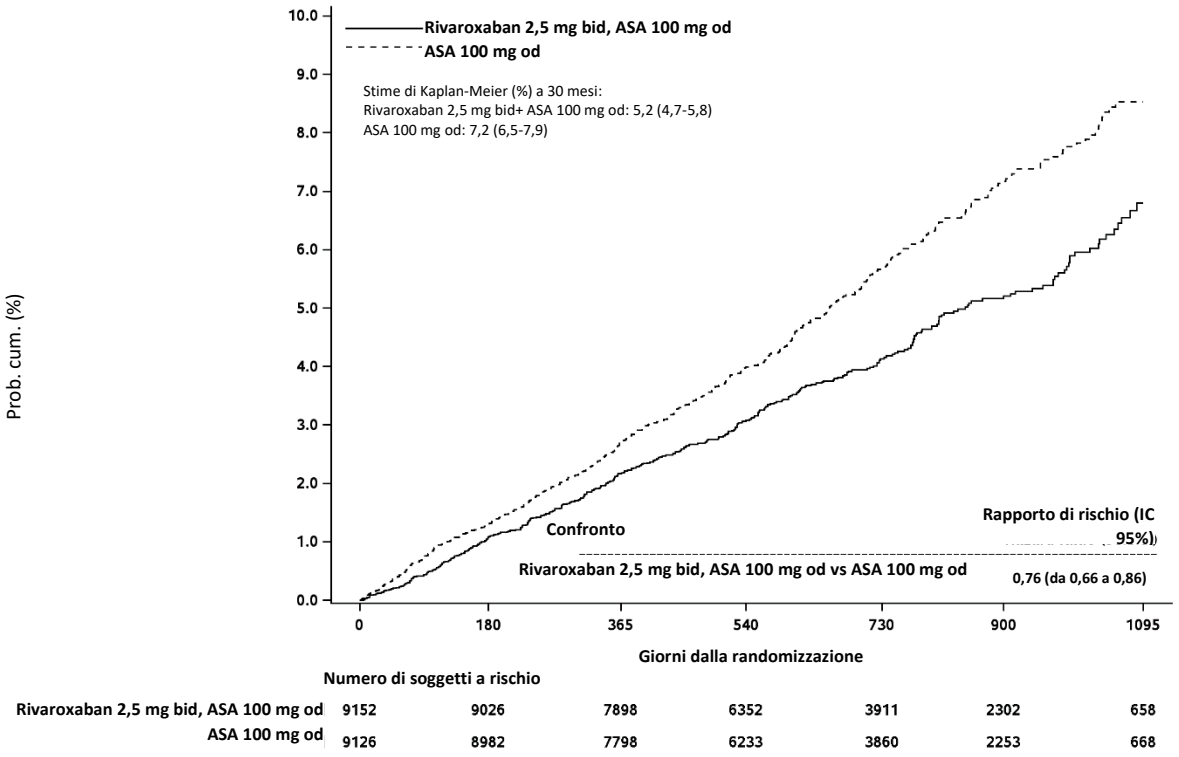
a) analisi della popolazione intention to treat, analisi primarie
b) vs. ASA 100 mg; Log-Rank p-value
* La riduzione del risultato primario di efficacia è stata statisticamente superiore.
bid: due volte al giorno; IC: intervallo di confidenza; KM %: stime di Kaplan-Meier del rischio di incidenza cumulativa calcolato a 900 giorni; CV: cardiovascolare; IM: infarto miocardico; od: una volta al giorno

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 associazione ad 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 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: cardiovasculare; 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 richio
[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 (CAD) significativa, recentemente ospedalizzati per riacutizzazione dello scompenso cardiaco (*Heart Failure*, HF). Tali pazienti sono stati randomizzati a uno dei due gruppi in trattamento: rispettivamente rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno (N=2507) o corrispondente placebo (N=2515). 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 bid e il gruppo placebo con HR=0,94 (IC 95% 0,84 - 1,05), p=0,270. Relativamente all'incidenza di mortalità per tutte le cause non vi è stata alcuna differenza tra rivaroxaban e placebo nel numero di eventi (tasso di eventi per 100 pazienti-anni; 11,41 vs 11,63, HR: 0,98%; IC 95% 0,87 - 1,10; p=0,743). Il tasso di eventi per IM per 100 pazienti-anni (rivaroxaban vs placebo) è stato di 2,08 vs 2,52 (HR 0,83; IC 95% 0,63 - 1,08; p=0,165) e per l'ictus il tasso degli eventi per 100 pazienti-anni è stato di 1,08 vs 1,62 (HR: 0,66; IC 95% 0,47 - 0,95; p=0,023). Il risultato principale in termini di sicurezza (composito di sanguinamento fatale o di sanguinamento in un'area critica con un potenziale di invalidità permanente), si è verificato in 18 (0,7%) pazienti del gruppo trattato con rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno e in 23 (0,9%) pazienti del gruppo placebo, rispettivamente (HR=0,80; IC 95% 0,43 - 1,49; p=0,484). Si è verificato un aumento, statisticamente significativo, di sanguinamenti maggiori secondo i criteri ISTH nel gruppo rivaroxaban rispetto al placebo (tasso dell'evento per 100 pazienti-anni: 2,04 vs 1,21, HR 1,68; IC 95% 1,18 - 2,39; p=0,003).
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 dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento contenente rivaroxaban in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella prevenzione di eventi tromboembolici (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Rivaroxaban è assorbito rapidamente e le concentrazioni massime (C_{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 speciali
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 severa 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
Sulla base della determinazione della clearance della creatinina, è stato riscontrato un aumento dell'esposizione a rivaroxaban correlato alla riduzione della funzionalità renale. Nei soggetti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina 50 - 80 mL/min), moderata (clearance della creatinina 30 - 49 mL/min) e severa (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 severa, 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 se 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 verificate nelle indicazioni SCA e CAD/PAD.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi singole, fototossicità, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità nel giovane.
Le reazioni osservate negli studi di tossicità a dosi ripetute erano prevalentemente dovute 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
Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica (E468)
Sodio laurilsolfato (E487)
Ipromellosa 2910 (viscosità nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Cellulosa microcristallina (E460)
Silice colloidale anidra (E551)
Magnesio stearato (E572)

Pellicola di rivestimento
Macrogol 4000 (E1521)
Ipromellosa 2910 (viscosità nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 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

Blister in PVC trasparente/alluminio in scatole da 28, 56, 98, 100, 168 o 196 compresse rivestite con film o blister divisibile per dose unitaria da 10 x 1 o 100 x 1 compresse.
Flacone in HDPE con chiusura in polipropilene bianco opaco resistente ai bambini e rivestimento per sigillatura a induzione. Confezione da 30 o 90 compresse rivestite con film.
Flacone in HDPE con chiusura a vite in polipropilene bianco opaco con filettatura continua e rivestimento per sigillatura a induzione. Confezione da 500 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcellona, 08039
Spagna

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

EU/1/20/1488/001-011

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 novembre 2020

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivaroxaban Accord 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 27,90 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 da rosa chiaro a rosa, con diametro di 6,00 mm circa), rivestite con film, con "IL1" impresso su di un lato e lisce 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 10 mg una volta al giorno, deve essere presa in considerazione una dose di rivaroxaban 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord immediatamente, per garantire l'assunzione giornaliera di 30 mg di rivaroxaban. In questo caso possono essere assunte contemporaneamente due compresse da 15 mg. Il giorno successivo, il paziente deve proseguire con l'assunzione abituale raccomandata di 15 mg due volte al giorno.

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

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

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

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

Nei pazienti che passano da rivaroxaban 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 rivaroxaban e AVK, l'INR deve essere determinato non prima che siano trascorse 24 ore dalla dose precedente di rivaroxaban, ma prima della dose successiva. Dopo l'interruzione di Rivaroxaban Accord, l'INR può essere determinato in modo affidabile dopo che siano trascorse almeno 24 ore dall'ultima dose (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Passaggio dagli anticoagulanti parenterali a rivaroxaban
Nei pazienti in trattamento con un anticoagulante parenterale, interrompere il trattamento con l'anticoagulante parenterale e iniziare la terapia con rivaroxaban 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 della somministrazione di un medicinale parenterale a somministrazione continua (ad es. eparina non frazionata per via endovenosa).

Passaggio da rivaroxaban agli anticoagulanti parenterali
Somministrare la prima dose dell'anticoagulante parenterale quando la dose successiva di rivaroxaban sarebbe dovuta essere somministrata.

Popolazioni particolari
Compromissione renale
I limitati dati clinici relativi ai pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina 15 - 29 mL/min) indicano che le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban aumentano in misura significativa. Pertanto, Rivaroxaban Accord 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 severa (clearance della creatinina 15 - 29 mL/min): i pazienti devono essere trattati con 15 mg due volte al giorno nelle prime 3 settimane. Successivamente, quando la dose raccomandata è 20 mg una volta al giorno, una riduzione della dose da 20 mg una volta al giorno a 15 mg una volta al giorno deve essere presa in considerazione solo se il rischio di sanguinamento valutato per il paziente è superiore al rischio di recidiva di TVP ed EP. La raccomandazione per l'uso di 15 mg è basata su modelli farmacocinetici e non è stata studiata in ambito clinico (vedere paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2).

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

Compromissione epatica
Rivaroxaban Accord 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 rivaroxaban nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Pertanto, l'uso di Rivaroxaban Accord non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni di età.

Modo di somministrazione
Rivaroxaban Accord è per uso orale.
Le compresse possono essere assunte con o senza cibo (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Frantumazione delle compresse
Per i pazienti incapaci di deglutire le compresse intere, la compressa di Rivaroxaban Accord 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 maggiore sanguinamento. 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 cirrotci con Child Pugh B e C (vedere paragrafo 5.2).

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Rischio emorragico
Come con gli altri anticoagulanti, i pazienti che assumono Rivaroxaban Accord devono essere attentamente monitorati in relazione ai segni di sanguinamento. Si raccomanda di usare il medicinale con cautela nelle condizioni di aumentato rischio di emorragia. La somministrazione di Rivaroxaban Accord dev'essere sospesa in caso di emorragia severa(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 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, presentano un rischio emorragico aumentato. Tali pazienti devono essere sottoposti ad attento monitoraggio per la comparsa di segni e ai sintomi di complicanze emorragiche ed anemia dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti che ricevono rivaroxaban 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 compromissione renale severa(clearance della creatinina < 30 mL/min), i livelli plasmatici di rivaroxaban possono aumentare in misura significativa (in media di 1,6 volte); ciò può aumentare il rischio emorragico. Rivaroxaban Accord 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 compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30 - 49 mL/min) che stanno assumendo altri medicinali che aumentano le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban, Rivaroxaban Accord deve essere usato con cautela (vedere paragrafo 4.5).

Interazioni con altri medicinali
L'uso di Rivaroxaban Accord non è raccomandato nei pazienti in trattamento concomitante con antimicotici azolici per via sistemica (quali ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo) o inibitori delle proteasi dell'HIV (ad es. ritonavir). Questi principi attivi sono potenti inibitori 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 severa 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 rivaroxaban non sono state studiate in pazienti con protesi valvolari cardiache; pertanto, non vi sono dati a sostegno di un'azione anticoagulante adeguata da parte di rivaroxaban in questa popolazione di pazienti. Il trattamento con Rivaroxaban Accord non è consigliato in questi pazienti.

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

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

Pazienti con EP emodinamicamente instabili o pazienti che necessitano di trombolisi od embolectomia polmonare
Rivaroxaban Accord 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 o embolectomia polmonare, in quanto la sicurezza e l'efficacia di rivaroxaban non sono state valutate in queste condizioni cliniche.

Anestesia o puntura spinale/epidurale
In caso di anestesia neurassiale (anestesia spinale/epidurale) o puntura spinale /epidurale, i pazienti trattati con agenti antitrombotici per la prevenzione delle complicanze tromboemboliche sono esposti al rischio di ematoma epidurale o spinale, che può causare una paralisi prolungata o permanente. Questo rischio può aumentare in caso di uso post-operatorio di cateteri epidurali a permanenza o di uso congiunto di medicinali che alterano l'emostasi. Il rischio può aumentare anche in caso di puntura epidurale o spinale traumatica o ripetuta. I pazienti devono essere controllati frequentemente riguardo a segni e sintomi di alterazioni neurologiche (ad es. intorpidimento o debolezza degli arti inferiori,

disfunzione intestinale o vescicale). In presenza di compromissione neurologica sono necessari una diagnosi e un trattamento immediati. Prima dell'intervento neurassiale, il medico deve valutare il rapporto tra il beneficio atteso e il rischio presente nei pazienti in terapia anticoagulante o nei pazienti per i quali è in programma una terapia anticoagulante per la profilassi antitrombotica.
Al fine di ridurre il rischio potenziale di sanguinamento associato all'uso concomitante di rivaroxaban ed anestesia neurassiale (epidurale/spinale) o puntura spinale, si prenda in considerazione il profilo farmacocinetico di rivaroxaban. È 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 o un intervento chirurgico, il trattamento con Rivaroxaban Accord 10 mg deve essere interrotto, se possibile e sulla base del giudizio clinico del medico, almeno 24 ore prima dell'intervento.
Se la procedura non può essere rimandata, l'aumentato rischio emorragico deve essere valutato in rapporto all'urgenza dell'intervento.
Il trattamento con Rivaroxaban Accord 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 successiva all'autorizzazione all'immissione in commercio sono state segnalate gravi reazioni cutanee, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson / necrolisi epidermica tossica e la sindrome di DRESS, in associazione all'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 severa (ad esempio diffusa, intensa e / o vesciche), o qualsiasi altro segno di ipersensibilità associato con lesioni della mucosa.

Informazioni sugli eccipienti
Rivaroxaban Accord 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 di sodio (23 mg) per compressa, per cui è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

Si ritiene che i principi attivi che inibiscono in misura significativa solo una delle vie metaboliche di rivaroxaban, CYP3A4 oppure P-gp, aumentino le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban in misura minore. Claritromicina (500 mg due volte al giorno), ad esempio, considerata un inibitore potente di CYP3A4 e un inibitore 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 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 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, 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 di eritromicina è additivo a quello dell'insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4).

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

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

Rivaroxaban altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Sono state segnalate reazioni avverse come sincope (frequenza: non comune) e capogiri (frequenza: comune) (vedere paragrafo 4.8). I pazienti in cui compaiono queste reazioni avverse non devono guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto 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 duestudi 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 del tromboembolia venoso (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi elettivi di sostituzione di anca o di ginocchio	6.097	10 mg	39 giorni
Prevenzione del TEV in pazienti allettati	3.997	10 mg	39 giorni
Trattamento della TVP, dell'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 del TEV e prevenzione delle recidive di TEV in neonati a termine e bambini di età inferiore a 18 anni a seguito dell'inizio di un trattamento anticoagulante standard	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 del TEV nei pazienti adulti sottoposti a interventi elettivi di sostituzione di anca o di ginocchio	6,8% dei pazienti	5,9% dei pazienti
Prevenzione del tromboembolismo venoso in pazienti allettati	12,6% dei pazienti	2,1% dei pazienti
Trattamento della TVP, dell'EP e prevenzione delle recidive	23% dei pazienti	1,6% dei pazienti
Trattamento del TEV e prevenzione delle recidive di TEV in neonati a termine e bambini di età inferiore a 18 anni a seguito dell'inizio di un trattamento anticoagulante standard	39,5% dei pazienti	4,6% dei pazienti
Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare	28 per 100 anni paziente	2,5 per 100 anni paziente
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti dopo SCA	22 per 100 anni paziente	1,4 per 100 anni paziente
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti con CAD/PAD	6,7 per 100 anni paziente	0,15 per 100 anni paziente**
	8,38 per 100 anni paziente#	0,74 per 100 anni paziente*** #

* Vengono raccolti, segnalati e valutati tutti gli eventi emorragici per tutti gli studi con rivaroxaban.
** Nello studio COMPASS, l'incidenza di anemia è bassa, poiché è stato utilizzato un approccio selettivo alla raccolta degli eventi avversi.
*** È stato utilizzato un approccio selettivo alla raccolta degli eventi avversi.
# Dallo studio VOYAGER PAD

Tabella delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse osservate con rivaroxaban in pazienti adulti e pediatrici è riportata di seguito nella tabella 3. Le reazioni avverse sono 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 post-marketing* e in due studi di fase II e due di fase III in pazienti pediatrici.

Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				
Anemia (incl. i rispettivi parametri di laboratorio)	Trombocitosi (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 oculare (incl. emorragia congiuntivale)				
Patologie cardiache				
	Tachicardia			
Patologie vascolari				
Ipotensione, ematoma				
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
Epistassi, emottisi			Polmonite eosinofila	
Patologie gastrointestinali				
Sanguinamento gengivale, emorragie del tratto gastrointestinale (incl. emorragia rettale), dolore gastrointestinale e addominale, dispepsia, nausea, costipazione[A], diarrea, vomito[A]	Bocca secca			
Patologie epatobiliari				

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

Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura				
Emorragia postprocedurale (incl. anemia postoperatoria ed emorragia dalla ferita), contusione, secrezione dalla ferita[A]		Pseudoaneurisma vascolare[C]		

A: osservato nella prevenzione del TEV in pazienti adulti sottoposti ad interventi chirurgici elettivi di sostituzione di anca o di ginocchio
B: osservato nel trattamento di TVP ed EP e nella prevenzione delle recidive come molto comune nelle donne < 55 anni
C: osservato come non comune nella prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti dopo SCA (a seguito di un intervento coronarico percutaneo)

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

Descrizione delle reazioni avverse selezionate
A causa del suo meccanismo d'azione farmacologico, l'uso di rivaroxaban può essere associato a un aumento del rischio di emorragie occulte o conclamate in qualsiasi tessuto od organo, che possono indurre anemia post-emorragica. Segni, sintomi e severità (compreso l'esito fatale) variano a seconda della sede e del grado o dell'entità dell'emorragia e/o dell'anemia (vedere paragrafo 4.9 "Gestione delle emorragie"). Negli studi clinici i sanguinamenti della mucosa (ad es. epistassi, sanguinamenti gengivali, gastrointestinali e genito-urinari, compresi sanguinamenti vaginali anomali o mestruazioni più abbondanti) e l'anemia sono stati segnalati più frequentemente, in confronto al trattamento con AVK, durante il trattamento a lungo termine con rivaroxaban. Perciò, oltre ad un'adeguata sorveglianza clinica, può essere importante, se del caso, effettuare dei controlli di laboratorio su emoglobina/ematocrito per rilevare dei sanguinamenti occulti e quantificare la rilevanza clinica dei sanguinamenti evidenti. Il rischio emorragico può essere aumentato in determinate categorie di pazienti, ad es. nei pazienti con grave ipertensione arteriosa non controllata e/o sottoposti a trattamenti concomitanti con effetti sull'emostasi (vedere paragrafo 4.4 "Rischio emorragico"). Le mestruazioni possono essere di intensità e/o durata maggiore. Le complicanze emorragiche possono manifestarsi come debolezza, , pallore, capogiro, cefalea o gonfiori di origine sconosciuta, dispnea e shock di origine non nota. In alcuni casi, come conseguenza dell'anemia, sono stati osservati sintomi di ischemia cardiaca come dolore toracico o angina pectoris.
Con rivaroxaban sono state segnalate complicanze note di emorragie severe, come la sindrome compartimentale e la compromissione 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 severità e alla sede dell’emorragia. Secondo necessità può essere effettuato un trattamento sintomatico idoneo come la compressione meccanica (ad esempio in caso di epistassi severa), 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 acido tranexamico, mentre non vi è alcuna esperienza con acido aminocaproico e 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, che 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 rivaroxaban 10 mg una volta al giorno sono stati paragonati a 100 mg di acido acetilsalicilico una volta al giorno.

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

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

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

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

Popolazione in studio	3.449 pazienti con trombosi venosa profonda acuta sintomatica	
Dose e durata del trattamento	Rivaroxaban[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 od N=1.107	Rivaroxaban 10 mg od N=1.127	ASA 100 mg od N=1.131
Durata mediana del trattamento [scarto interquartile]	349 [189-362] giorni	353 [190-362] giorni	350 [186-362] giorni
TEV recidivante sintomatico	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
EP recidivante sintomatica	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP recidivante sintomatica	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP fatale/morte in cui l'EP non può essere esclusa	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
TEV recidivante sintomatico, IM, ictus o embolia sistemica non SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Eventi 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.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Rivaroxaban è assorbito rapidamente e le concentrazioni massime (C_{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 speciali

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 severa 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

Sulla base della determinazione della clearance di creatinina, è stato riscontrato un aumento dell'esposizione a rivaroxaban correlato alla riduzione della funzionalità renale. Nei soggetti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina 50 - 80 mL/min), moderata (clearance della creatinina 30 - 49 mL/min) e severa (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 severa, 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 se 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 rivaroxaban 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 non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica , tossicità a dosi singole, fototossicità, genotossicità, carcinogenicità potenziale e tossicità nel giovane.
Le reazioni osservate negli studi sulla tossicità a dosi ripetute erano prevalentemente dovute 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, 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
Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica (E468)
Sodio laurilsolfato (E487)
Ipromellosa 2910 (viscosità nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Cellulosa microcristallina (E460)
Silice colloidale anidra (E551)
Magnesio stearato (E572)

Pellicola di rivestimento
Macrogol 4000 (E1521)

Ipromellosa 2910 (viscosità nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.
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

Blister in PVC trasparente/alluminio in scatole da 5, 10, 14, 28, 30, 98 o 100 compresse rivestite con film o blister perforato per dose unitaria da 10 x 1 o 100 x 1 compresse.
Flacone in HDPE con chiusura in prolipropilene bianco opaco resistente ai bambini e rivestimento per sigillatura a induzione. Confezione da 30 o 90 compresse rivestite con film. Flacone in HDPE con chiusura a vite in polipropilene bianco opaco con filettatura continua e rivestimento per sigillatura a induzione. Confezione da 500 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcellona, 08039
Spagna

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

EU/1/20/1488/012-023

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 novembre 2020

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivaroxaban Accord 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 20,920 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, con diametro di 5,00 mm circa, rivestite con film, con "IL" impresso su di un lato e "2" impresso 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 Rivaroxaban Accord deve essere proseguita a lungo termine, a condizione che il beneficio legato alla prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica superi il rischio emorragico (vedere paragrafo 4.4).

In caso di dimenticanza di una dose, il paziente deve assumere Rivaroxaban Accord 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 rivaroxaban 10 mg una volta al giorno, deve essere presa in considerazione una dose di rivaroxaban 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord immediatamente, per garantire l'assunzione giornaliera di 30 mg di rivaroxaban. In questo caso possono essere assunte contemporaneamente due compresse da 15 mg. Il giorno successivo, il paziente deve proseguire con l'assunzione abituale raccomandata di 15 mg due volte al giorno.

In caso di dimenticanza di una dose nella fase di trattamento con assunzione monogiornaliera, il paziente deve assumere Rivaroxaban Accord 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 prevezione delle recidive di TEV in bambini e adolescenti
Il trattamento con Rivaroxaban Accord 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 altri medicinali che contengono rivaroxaban granulato per sospensione orale disponibile in commercio.

–

Il peso del bambino deve essere monitorato e la dose riesaminata regolarmente. Questo al fine di garantire il mantenimento di una dose terapeutica. Gli aggiustamenti della dose devono essere fatti solo in base ai cambiamenti del peso corporeo. Il trattamento deve essere continuato per almeno 3 mesi nei bambini e negli adolescenti. Quando clinicamente necessario, il trattamento può essere esteso fino a un massimo di 12 mesi.

Non ci sono dati disponibili a supporto di una riduzione della dose nei bambini dopo 6 mesi di trattamento. Il rapporto beneficio-rischio della prosecuzione della terapia dopo 3 mesi deve essere valutato su base individuale tenendo conto del rischio di recidiva di trombosi rispetto al potenziale rischio di sanguinamento.

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

Passaggio dagli antagonisti della vitamina K (AVK) a rivaroxaban
Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica, il trattamento con AVK deve essere interrotto e la terapia con Rivaroxaban Accord iniziata quando l'*International Normalized Ratio* (INR) è ≤ 3,0.
Trattamento della TVP, l'EP e la prevenzione delle recidive negli adulti e trattamento del TEV e la prevenzione delle recidive nei pazienti pediatrici:, il trattamento con AVK deve essere interrotto e la terapia con Rivaroxaban Accord iniziata quando l'INR è ≤ 2,5.
Nei pazienti che passano dagli AVK a rivaroxaban, dopo l'assunzione di rivaroxaban i valori dell'INR saranno falsamente elevati. L'INR non è indicato per misurare l'attività anticoagulante di rivaroxaban e quindi non deve essere utilizzato (vedere paragrafo 4.5).

Passaggio da rivaroxaban agli antagonisti della vitamina K (AVK)
Durante la transizione da rivaroxaban agli AVK esiste la possibilità di un effetto anticoagulante inadeguato. Ogni qualvolta si passi ad un altro anticoagulante deve essere assicurato un livello di anticoagulazione adeguato e continuo. Si noti che rivaroxaban può contribuire a innalzare l'INR.
Nei pazienti che passano da rivaroxaban 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 rivaroxaban e AVK, l'INR deve essere determinato non prima che siano trascorse 24 ore dalla dose precedente di rivaroxaban, ma prima della dose successiva. Dopo l'interruzione di Rivaroxaban Accord, l'INR può essere determinato in modo affidabile dopo che siano trascorse almeno 24 ore dall'ultima dose (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

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

Passaggio dagli anticoagulanti parenterali a rivaroxaban
Nei pazienti adulti e pediatrici in trattamento con un anticoagulante parenterale, interrompere il trattamento con l'anticoagulante parenterale e iniziare la terapia con rivaroxaban 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 della somministrazione di un medicinale parenterale a somministrazione continua (ad es. eparina non frazionata per via endovenosa).

Passaggio da rivaroxaban agli anticoagulanti parenterali
Interrompere Rivaroxaban e somministrare la prima dose dell'anticoagulante parenterale quando la dose successiva di rivaroxaban sarebbe dovuta essere somministrata.

Popolazioni particolari
Compromissione renale
Adulti:
I limitati dati clinici relativi ai pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina 15 - 29 mL/min) indicano che le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban aumentano in misura significativa. Pertanto Rivaroxaban Accord 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 compromissione renale lieve (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 m2): 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 m2): Rivaroxaban Accord non è raccomandato in quanto non ci sono dati clinici disponibili (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica
Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord deve essere iniziato almeno 4 ore prima della cardioversione per garantire un'adeguata anticoagulazione (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Per tutti i pazienti, prima d'iniziare la cardioversione è necessario avere conferma che Rivaroxaban Accord sia stato assunto come prescritto. Le decisioni relative all'inizio e alla durata del trattamento devono essere prese tenendo in considerazione le raccomandazioni delle linee guida ufficiali per il trattamento anticoagulante nei pazienti sottoposti a cardioversione.

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

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

Modo di somministrazione
Adulti
Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord può essere frantumata e mescolata con un po' d'acqua o purea di mele immediatamente prima dell'uso e somministrata per via orale. Dopo la somministrazione delle compresse rivestite con film frantumate da 15 mg o 20 mg di Rivaroxaban Accord, la dose deve essere seguita immediatamente dall'assunzione di cibo (vedere paragrafi 5.2 e 6.6)

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

Rivaroxaban Accord 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, devono essere utilizzati altri medicinali che contengono rivaroxaban granulato per sospensione orale disponibili sul mercato.

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 maggiore sanguinamento. 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 Rivaroxaban Accord devono essere attentamente monitorati in relazione ai segni di sanguinamento. Si raccomanda di usare il medicinale con cautela nelle condizioni di aumentato rischio di emorragia. La somministrazione di Rivaroxaban Accord dev'essere sospesa in caso di emorragia severa (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, seritenuto opportuno, effettuare controlli di laboratorio su emoglobina/ematocrito per rilevare dei sanguinamenti occulti e quantificare la rilevanza clinica dei sanguinamentievidenti.

Diverse sottopopolazioni di pazienti, descritte di seguito in dettaglio, presentano 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 compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min), i livelli plasmatici di rivaroxaban possono aumentare in misura significativa (in media 1,6 volte), e questo può aumentare il rischio emorragico. Rivaroxaban Accord 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).
Nei pazienti con compromissione renale che stanno assumendo altri medicinali che aumentano le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban Rivaroxaban Accord dev'essere usato con cautela (vedere paragrafo 4.5).

Rivaroxaban Accord non è raccomandato in bambini e adolescenti con compromissione renale moderata o grave (tasso di filtrazione glomerulare < 50 mL/min/1,73 m2) in quanto non ci sono dati clinici disponibili.
Interazioni con altri medicinali
L'uso di Rivaroxaban Accord non è raccomandato nei pazienti in trattamento concomitante con antimicotici azolici per via sistemica (quali ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo) o inibitori delle proteasi dell'HIV (ad es. ritonavir). Questi principi attivi sono potenti inibitori del CYP3A4 e della P-gp e possono pertanto aumentare le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban in misura clinicamente rilevante (in media 2,6 volte): ciò può essere causa di un aumento del rischio emorragico 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 severa 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 rivaroxaban non sono state studiate in pazienti con protesi valvolari cardiache; pertanto, non vi sono dati a sostegno di un'azione anticoagulante adeguata da parte di rivaroxaban in questa popolazione di pazienti. Il trattamento con Rivaroxaban Accord non è consigliato in questi pazienti.

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

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

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.

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. È 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. 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 giovani adulti e 26 ore nei pazienti anziani, dopo l'ultima somministrazione di rivaroxaban (vedere paragrafo 5.2). In seguito a rimozione del catetere, devono trascorrere almeno 6 ore prima che venga somministrata la dose successiva di rivaroxaban.
In caso di puntura traumatica, la somministrazione di rivaroxaban deve essere rimandata di 24 ore.
Non ci sono dati disponibili su quando posizionare o rimuovere il catetere neurassiale in bambini che assumono Rivaroxaban Accord . 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 successiva all'autorizzazione all'immissione in commercio sono state segnalate gravi reazioni cutanee, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson / necrolisi epidermica tossica e la sindrome di DRESS, in associazione call'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 severa (ad esempio diffusa, intensa e / o vesciche), o qualsiasi altro segno di ipersensibilità associato con lesioni della mucosa.

Informazioni sugli eccipienti
Rivaroxaban Accord 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 di sodio (23 mg) per compressa, per cui è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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 rivaroxaban 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. 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 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 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 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 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, 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 di eritromicina è additivo a quello dell'insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4).

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

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

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

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

Rivaroxaban altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Sono state segnalate reazioni avverse come sincope (frequenza: non comune) e capogiri (frequenza: comune) (vedere paragrafo 4.8). I pazienti in cui compaiono queste reazioni avverse non devono guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto 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 del tromboembolia venoso (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi elettivi di sostituzione di anca o di ginocchio	6.097	10 mg	39 giorni
Prevenzione del TEV in pazienti allettati	3.997	10 mg	39 giorni
Trattamento della TVP, dell'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 del TEV e prevenzione delle recidive di TEV in neonati a termine e bambini di età inferiore a 18 anni a seguito dell'inizio di un trattamento anticoagulante standard	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 state 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 del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti adulti	6,8% dei pazienti	5,9% dei pazienti

Indicazione	Sanguinamenti di qualsiasi tipo	Anemia
sottoposti a interventi elettivi di sostituzione di anca o di ginocchio		
Prevenzione del tromboembolismo venoso in pazienti allettati	12,6% dei pazienti	2,1% dei pazienti
Trattamento del TEV e prevenzione delle recidive di TEV in neonati a termine e bambini di età inferiore a 18 anni a seguito dell' inizio di un trattamento anticoagulante standard	39,5% dei pazienti	4,6% dei pazienti
Trattamento della TVP, dell'EP e prevenzione delle recidive	23% dei pazienti	1,6% dei pazienti
Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare	28 per 100 anni paziente	2,5 per 100 anni paziente
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti dopo SCA	22 per 100 anni paziente	1,4 per 100 anni paziente
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti con CAD/PAD	6,7 per 100 anni paziente	0,15 per 100 anni paziente**
	8,38 per 100 anni paziente#	0,74 per 100 anni paziente*** #

* Vengono raccolti, segnalati e valutati tutti gli eventi emorragici per tutti gli studi con rivaroxaban.
** Nello studio COMPASS, l'incidenza di anemia è bassa, poiché è stato utilizzato un approccio selettivo alla raccolta degli eventi avversi.
*** È stato utilizzato un approccio selettivo alla raccolta degli eventi avversi.
\# Dallo studio VOYAGER PAD

Elenco tabellare delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse osservate con rivaroxaban in adulti e pazienti pediatrici sono riportati di seguito nella tabella 3. Le reazioni avverse sono 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 post-marketing*e in due studi di fase II e due di fase III in pazienti pediatrici

Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				
Anemia (incl. i rispettivi parametri di laboratorio)	Trombocitosi (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 oculare (incl. emorragia congiuntivale)				
Patologie cardiache				
	Tachicardia			
Patologie vascolari				
Ipotensione, ematoma				
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
Epistassi, emottisi			Polmonite eosinofila	
Patologie gastrointestinali				
Sanguinamento gengivale, emorragie del tratto gastrointestinale (incl. emorragia rettale), dolore gastrointestinale e addominale, dispepsia, nausea, costipazione[A], diarrea, vomito[A]	Bocca secca			
Patologie epatobiliari				

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

Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura				
Emorragia postprocedurale (incl. anemia postoperatoria ed emorragia dalla ferita), contusione, secrezione dalla ferita[A]		Pseudoaneurisma vascolare[C]		

A: osservato nella prevenzione del TEV in pazienti adulti sottoposti ad interventi chirurgici elettivi di sostituzione di anca o di ginocchio
B: osservato nel trattamento di TVP ed EP e nella prevenzione delle recidive come molto comune nelle donne < 55 anni
C: osservato come non comune nella prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti dopo SCA (a seguito di un intervento coronarico percutaneo)

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

Descrizione delle reazioni avverse selezionate
A causa del suo meccanismo d'azione farmacologico, l'uso di rivaroxaban può essere associato a un aumento del rischio di emorragie occulte o conclamate in qualsiasi tessuto od organo, che possono indurre anemia post-emorragica. Segni, sintomi e severità (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 sanguinamentievidenti. Il rischio emorragico può essere aumentato in determinate categorie di pazienti, ad es. nei pazienti con grave ipertensione arteriosa non controllata e/o sottoposti a trattamenti concomitanti con effetti sull'emostasi (vedere paragrafo 4.4 "Rischio emorragico"). Le mestruazioni possono essere di intensità e/o durata maggiore. Le complicanze emorragiche possono manifestarsi come debolezza, pallore, capogiro, cefalea o gonfiori di origine sconosciuta, dispnea e shock di origine non nota. In alcuni casi, come conseguenza dell'anemia, sono stati osservati sintomi di ischemia cardiaca come dolore toracico o angina pectoris.
Con rivaroxaban sono state segnalate complicanze note di emorragie severe, come la sindrome compartimentale e la compromissione 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.

Popolazione pediatrica
Trattamento del 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 conrivaroxaban e con il confronto nelle varie fasce di età pediatrica. In generale, il profilo di sicurezza nei 412 bambini e adolescenti 69 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

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 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 severità e alla sede dell'emorragia. Secondo necessità può essere effettuato un trattamento sintomatico idoneo come la compressione meccanica (ad esempio in caso di epistassi severa), 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 acido tranexamico, mentre non vi è alcuna esperienza con acido aminocaproico e 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, che 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 71 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 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 non interventistico post-autorizzativo, condotto su oltre 162.000 pazienti di 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 (95% CI 0,44 - 1,13) per 100 anni-paziente. Il sanguinamento che ha portato al ricovero si è verificato a tassi di eventi per 100 anni-paziente di 0,43 (IC 95% 0,31 - 0,59) per sanguinamento intracranico, 1,04 (IC 95% 0,65 - 1,66) per sanguinamento gastrointestinale, 0,41 (IC 95% 0,31 - 0,53) per sanguinamento urogenitale e 0,40 (95% CI 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 rapporto 1:1:1 per una terapia complessiva di 12 mesi. Pazienti con pregresso ictus/TIA erano esclusi.
Il Gruppo 1 ha ricevuto rivaroxaban 15 mg una volta al giorno (10 mg una volta al giorno per pazienti con clearance della creatinina 30 - 49 mL/min) più un inibitore del P2Y12. Il Gruppo 2 ha ricevuto rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno più DAPT (doppia terapia anti-aggregante, ad esempio clopidogrel 75 mg [o un inibitore del P2Y12 alternativo] più acido acetilsalicilico [ASA] a basso dosaggio) per 1, 6 o 12 mesi, seguiti da rivaroxaban 15 mg (o 10 mg per pazienti con clearance della creatinina 30 - 49 mL/min) una volta al giorno più ASA a basse dosi. Il Gruppo 3 ha ricevuto una dose aggiustata di AVK più DAPT per 1, 6 o 12 mesi seguiti da una dose aggiustata di AVK più ASA a basse dosi.
L'endpoint primario di sicurezza, eventi di sanguinamento clinicamente rilevanti, si 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 iltrattamento per il tromboembolismo venoso da 6 a 12 mesi, in basealla 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 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 od N=1.107	Rivaroxaban 10 mg od N=1.127	ASA 100 mg od N=1.131
Durata mediana del trattamento [scarto interquartile]	349 [189-362] giorni	353 [190-362] giorni	350 [186-362] giorni
TEV recidivante sintomatico	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
EP recidivante sintomatica	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP recidivante sintomatica	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP fatale/morte in cui l'EP non può essere esclusa	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
TEV recidivante sintomatico, IM, ictus o embolia sistemica non SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Eventi 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, in più di 40.000 pazienti senza una storia di cancro provenienti da quattro paesi, rivaroxaban è stato prescritto per il trattamento o la prevenzione di TVP ed EP. I tassi di eventi per 100 anni-paziente di eventi tromboembolici/VTE sintomatici/clinicamente evidenti che hanno portato al ricovero variavano da 0,64 (95% CI 0,40 - 0,97) nel Regno Unito a 2,30 (95% CI 2,11 - 2,51) in Germania. Il sanguinamento che ha portato al ricovero si è verificato a tassi di eventi per 100 anni-paziente di 0,31 (IC 95% 0,23 - 0,42) per sanguinamento intracranico, 0,89 (IC 95% 0,67 - 1,17) per sanguinamento gastrointestinale, 0,44 (IC 95% 0,26 - 0,74) per sanguinamento urogenitale e 0,41 (95% CI 0,31 - 0,54) per 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 80 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 primarioera 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%, 95% IC 0.4% – 3.0%)	5 (3.0%, 95% IC 1.2% - 6.6%)
Composito: TEV recidivante sintomatico + peggioramento asintomatico alla ripetizione dell'imaging	5 (1.5%, 95% IC 0.6% – 3.4%)	6 (3.6%, 95% IC 1.6% – 7.6%)

Composito: TEV recidivante sintomatico + peggioramento	21 (6.3%, 95% IC 4.0% – 9.2%)	19 (11.5%, 95% IC 7.3% – 17.4%)
Normalizzazione alla ripetizione dell'imaging	128 (38.2%, 95% IC 33.0% - 43.5%)	43 (26.1%, 95% IC 19.8% - 33.0%)
Composito: TEV recidivante sintomatico + emorragia	4 (1.2%, 95% IC 0.4% - 3.0%)	7 (4.2%, 95% IC 2.0% - 8.4%)
Embolia polmonare fatale o non fatale	1 (0.3%, 95% IC 0.0% – 1.6%)	1 (0.6%, 95% IC 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*	**Cofronto N=162***
Composito: Emorragia maggiore + CRNMB (endpoint di	10 (3.0%, 95% IC 1.6% - 5.5%)	3 (1.9%, 95% IC 0.5% - 5.3%)
Emorragia maggiore	0 (0.0%, 95% IC 0.0% - 1.1%)	2 (1.2%, 95% IC 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 dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento contenente rivaroxaban in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella prevenzione di eventi tromboembolici (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
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 Vss stimato attraverso la modellizzazione PK di popolazione nei bambini (intervallo di età da 0 a < 18 anni) dopo somministrazione orale di rivaroxaban dipende dal peso corporeo e può essere descritta con una funzione allometrica, con una media di 113 L per un soggetto con un 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 sono disponibili dati sul metabolismo specifici per i bambini. Non sono disponibili dati farmacocinetici a seguito di somministrazione endovenosa di rivaroxaban ai bambini. La CL stimata tramite modelli farmacocinetici di popolazione nei bambini (fascia di età da 0 a < 18 anni) dopo 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 82,8kg. I valori medi geometrici per le emivite di eliminazione (t1/2) stimati tramite il modello farmacocinetico di popolazione diminuiscono con la diminuzione dell'età e variavano da 4,2 ore negli adolescenti a circa 3 ore nei bambini di età compresa tra 2 e 12 anni fino a 1,9 e 1,6 ore nei bambini di età 0,5-< 2 anni e meno di 0,5 anni, rispettivamente

Popolazioni speciali

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, ivalori 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 severa 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, sulla base della determinazione della clearance della creatinina è stato riscontrato un aumento dell'esposizione a rivaroxaban correlato alla riduzione della funzionalità renale. Nei soggetti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina 50 - 80 mL/min), moderata (clearance della creatinina 30 - 49 mL/min) e severa (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 severa, 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 m2).

Dati farmacocinetici nei pazienti
Nei pazienti in trattamento con rivaroxaban per la trombosi venosa profonda acuta (TVP), che ricevono 20 mg una volta al giorno, la media geometrica della concentrazione (intervallo di previsione 90%) dopo 2 - 4 ore e circa 24 ore dopo l'assunzione (che approssimativamente rappresentano la concentrazione massima e minima nell'intervallo di assunzione) era rispettivamente di 215 (22 – 535) e 32 (6 - 239) mcg/l.
Nei pazienti pediatrici con TEV acuto che ricevono rivaroxaban aggiustato per il peso corporeo con conseguente esposizione simile a quella dei pazienti adulti affetti da TVP che ricevono una dose giornaliera di 20 mg, le concentrazioni medie geometriche (intervallo 90%) agli intervalli di tempo di campionamento che rappresentano approssimativamente le concentrazioni massime e minime durante l'intervallo di dosaggio sono riassunte nella Tabella 13.

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

Intervalli temporali								
o.d.	**N**	**12 -< 18 anni**	**N**	**6 -< 12 anni**				
2.5-4h post	171	241.5 (105-484)	24	229.7 (91.5-777)				
20-24h 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**		
2.5-4h post	36	145.4 (46.0-343)	38	171.8 (70.7-438)	2	n.c.		
10-16h 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**
0.5-3h post	5	164.7 (108-283)	25	111.2 (22.9-320)	13	114.3 (22.9-346)	12	108.0 (19.2-320)
7-8h post	3	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 se 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 verificate 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 non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi singole, fototossicità, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità nel giovane.
Le reazioni osservate negli studi di tossicità a dosi ripetute erano prevalentemente dovute 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:
Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica (E468)
Sodio laurilsolfato (E487)
Ipromellosa 2910 (viscosità nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Cellulosa microcristallina (E460)
Silice colloidale anidra (E551)
Magnesio stearato (E572)

Pellicola di rivestimento:
Macrogol 4000 (E1521)
Ipromellosa 2910 (viscosità nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 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

Blister in PVC trasparente/alluminio in scatole da 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 o 100 compresse rivestite con film o blister perforati per dose unitaria da 10 x 1 o 100 x 1 compresse.
Flacone in HDPE con chiusura in polipropilene bianco opaco resistente ai bambini e rivestimento per sigillatura a induzione. Confezione da 30 o 90 compresse rivestite con film.
Flacone in HDPE con chiusura a vite in polipropilene bianco opaco con filettatura continua e rivestimento per sigillatura a induzione. Confezione da 500 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Frantumazione delle compresse
Le compresse di rivaroxaban possono essere frantumate e sospese in 50 mL d'acqua e somministrate attraverso una sonda nasogastrica o gastrica dopo averne confermato il posizionamento nello stomaco. In 87 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 rivaroxabanda 15 mg o 20 mg, la dose deve essere seguita immediatamente da nutrizione enterale.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcellona, 08039
Spagna

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

EU/1/20/1488/024-038

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 novembre 2020

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivaroxaban Accord 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 27,90 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 scuro, con diametro di 6,00 mm circa, rivestite con film, con "IL3" impresso su di un lato e lisce 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 Rivaroxaban Accord deve essere proseguita a lungo termine, a condizione che il beneficio legato alla prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica superi il rischio emorragico (vedere paragrafo 4.4).

In caso di dimenticanza di una dose, il paziente deve assumere Rivaroxaban Accord 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 provocatada 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 diprofilassi di lunga durata con Rivaroxaban Accord 10 mg una volta al giorno, deve essere presa in considerazione una dose di Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord immediatamente, per garantire l'assunzione giornaliera di 30 mg di rivaroxaban. In questo caso possono essere assunte contemporaneamente due compresse da 15 mg. Il giorno successivo, il paziente deve proseguire con l'assunzione abituale raccomandata di 15 mg due volte al giorno.

In caso di dimenticanza di una dose nella fase di trattamento con assunzione monogiornaliera, il paziente deve assumere Rivaroxaban Accord 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 prevezione delle recidive di TEV in bambini e adolescenti
Il trattamento con Rivaroxaban Accord 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 rivaroxabanuna 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 altri medicinali che contengono rivaroxaban granulato per sospensione orale disponibile in commercio.

Il peso di un bambino deve essere monitorato e la dose rivista regolarmente. Questo per garantire il mantenimento di una dose terapeutica. Gli aggiustamenti della dose devono essere effettuati solo in base alle variazioni del peso corporeo.
Il trattamento deve essere continuato per almeno 3 mesi nei bambini e negli adolescenti. Il trattamento può essere esteso fino a 12 mesi quando clinicamente necessario. Non sono disponibili dati nei bambini a supporto di una riduzione della dose dopo 6 mesi di trattamento. Il rapporto rischio-beneficio della prosecuzione della terapia dopo 3 mesi deve essere valutato su base individuale tenendo conto del rischio di trombosi ricorrenti rispetto al potenziale rischio di sanguinamento.

Se si dimentica una dose, la dose dimenticata deve essere assunta il prima possibile dopo che se ne è accorta, ma solo lo stesso giorno. Se ciò non è possibile, il paziente deve saltare la dose e continuare con la dose successiva come prescritto. Il paziente non deve assumere due dosi per compensare la dimenticanza della dose.

Passaggio dagli antagonisti della vitamina K (AVK) a rivaroxaban
Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica, il trattamento con AVK deve essere interrotto e la terapia con Rivaroxaban Accord iniziata quando l'*International Normalised Ratio* (INR) è ≤ 3,0.
Trattamento per la TVP, l'EP e la prevenzione delle recidive, negli adulti e trattamento del TEV e prevenzione delle recidive nei pazienti pediatrici: il trattamento con AVK deve essere interrotto e la terapia con Rivaroxaban Accord iniziata quando l'INR è ≤ 2,5.
Nei pazienti che passano dagli AVK a rivaroxaban, dopo l'assunzione di rivaroxaban i valori dell'INR saranno falsamente elevati. L'INR non è indicato per misurare l'attività anticoagulante di rivaroxaban e quindi non deve essere utilizzato (vedere paragrafo 4.5).

Passaggio da rivaroxaban agli antagonisti della vitamina K (AVK)
Durante la transizione da rivaroxaban agli AVK esiste la possibilità di un effetto anticoagulante inadeguato. Ogni qualvolta si passi ad un altro anticoagulante deve essere assicurato un livello di anticoagulazione adeguato e continuo. Si noti che rivaroxaban può contribuire a innalzare l'INR.
Nei pazienti che passano da rivaroxaban 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 rivaroxaban e AVK, l'INR deve essere determinato non prima che siano trascorse 24 ore dalla dose precedente di rivaroxaban, ma prima della dose successiva. Dopo l'interruzione di Rivaroxaban Accord, l'INR può essere determinato in modo affidabile dopo che siano trascorse almeno 24 ore dall'ultima dose (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

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

Passaggio dagli anticoagulanti parenterali a rivaroxaban
Negli adulti e nei pazienti pediatrici in trattamento con un anticoagulante parenterale, interrompere il trattamento con l'anticoagulante parenterale e iniziare la terapia con rivaroxaban 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 della somministrazione di un medicinale parenterale a somministrazione continua (ad es. eparina non frazionata per via endovenosa).

Passaggio da rivaroxaban agli anticoagulanti parenterali
Somministrare la prima dose dell'anticoagulante parenterale quando la dose successiva di rivaroxaban sarebbe dovuta essere somministrata.

Popolazioni particolari

Compromissione renale

Adulti

I limitati dati clinici relativi ai pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina 15 - 29 mL/min) indicano che le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban aumentano in misura significativa. Pertanto Rivaroxaban Accord 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 compromissione renale lieve (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 m2): 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 m2): Rivaroxaban Accord non è raccomandato in quanto non ci sono dati clinici disponibili (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 rivaroxaban deve essere iniziato almeno 4 ore prima della cardioversione per garantire un'adeguata anticoagulazione (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Per tutti i pazienti, prima d'iniziare la cardioversione è necessario avere conferma che Rivaroxaban Accord sia stato assunto come prescritto. Le decisioni relative all'inizio e alla durata del trattamento devono essere prese tenendo in considerazione le raccomandazioni delle linee guida ufficiali per il trattamento anticoagulante nei pazienti sottoposti a cardioversione.

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

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

Modo di somministrazione
Adulti
Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord può essere frantumata e mescolata con un po' d'acqua o purea di mele immediatamente prima dell'uso e somministrata per via orale. Dopo la somministrazione delle compresse rivestite con film frantumate da 15 mg o 20 mg di Rivaroxaban Accord, la dose deve essere seguita immediatamente dall'assunzione di cibo.
(vedere paragrafi 5.2 e 6.6).

Bambini e adolescenti di peso superiore a 50 kg

Rivaroxaban Accord 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, devono essere utilizzati altri medicinali che contengono rivaroxaban granulato per sospensione orale disponibili sul mercato.

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 maggiore sanguinamento. 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 Rivaroxaban Accord devono essere attentamente monitorati in relazione ai segni di sanguinamento. Si raccomanda di usare il medicinale con cautela nelle condizioni di aumentato rischio di emorragia. La somministrazione di Rivaroxaban Accord dev'essere sospesa in caso di emorragia severa (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 controlli di laboratorio su emoglobina/ematocrito per rilevare dei sanguinamenti occulti e quantificare la rilevanza clinica dei sanguinamentievidenti.

Diverse sottopopolazioni di pazienti, descritte di seguito in dettaglio, presentano 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 compromissione renale severa(clearance della creatinina < 30 mL/min), i livelli plasmatici di rivaroxaban possono aumentare in misura significativa (in media 1,6 volte), e questo può aumentare il rischio emorragico. Rivaroxaban Accord deve essere usato con cautela nei pazienti con clearance della creatinina compresa fra 15 e 29 mL/min. Non è raccomandatol'uso inpazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).
Nei pazienti con compromissione renale che stanno assumendo altri medicinali che aumentano le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban, Rivaroxaban Accord dev'essere usato con cautela (vedere paragrafo 4.5). Rivaroxaban Accord non è raccomandato in bambini e adolescenti con compromissione renale moderata o grave (tasso di filtrazione glomerulare < 50 mL/min/1,73 m2) in quanto non ci sono dati clinici disponibili.

Interazioni con altri medicinali
L'uso di Rivaroxaban Accord non è raccomandato nei pazienti in trattamento concomitante con antimicotici azolici per via sistemica (quali ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo) o inibitori delle proteasi dell'HIV (ad es. ritonavir). Questi principi attivi sono potenti inibitori del CYP3A4 e della P-gp e possono pertanto aumentare le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban in misura clinicamente rilevante (in media 2,6 volte): ciò può essere causa di un aumento del rischio emorragico 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 severa 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 rivaroxaban non sono state studiate in pazienti con protesi valvolari cardiache; pertanto, non vi sono dati a sostegno di un'azione anticoagulante adeguata da parte di rivaroxaban in questa popolazione di pazienti. Il trattamento con Rivaroxaban Accord non è consigliato in questi pazienti.

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

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.

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. È 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 . edeve 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 giovani adulti e 26 ore nei pazienti anziani, dopo l'ultima somministrazione di rivaroxaban (vedere paragrafo 5.2).

In seguito a rimozione del catetere, devono trascorrere almeno 6 ore prima che venga somministrata la dose successiva di rivaroxaban.
In caso di puntura traumatica, la somministrazione di rivaroxaban deve essere rimandata di 24 ore.
In caso di puntura traumatica, la somministrazione di rivaroxaban deve essere rimandata di 24 ore.
Non ci sono dati disponibili su quando posizionare o rimuovere il catetere neurassiale in bambini che assumono Rivaroxaban Accord. 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 successiva all'autorizzazione all'immissione in commercio sono state segnalate gravi reazioni cutanee, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson / necrolisi epidermica tossica e la sindrome di DRESS, in associazione all'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 severa (ad esempio diffusa, intensa e / o vesciche), o qualsiasi altro segno di ipersensibilità associato con lesioni della mucosa.

Informazioni sugli eccipienti
Rivaroxaban Accord 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 di sodio (23 mg) per compressa, per cui è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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 rivaroxaban 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. 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 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 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 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, 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, 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 di eritromicina è additivo a quello dell'insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4).

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

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

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

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

Rivaroxaban altera lievemente la capacità di guidare veicoli e s di usare 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 o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto 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 del tromboembolia venoso (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi elettivi di sostituzione di anca o di ginocchio	6.097	10 mg	39 giorni
Prevenzione del TEV in pazienti allettati	3.997	10 mg	39 giorni
Trattamento della TVP, dell'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 del TEV e prevenzione delle recidive di TEV in neonati a termine e bambini di età inferiore a 18 anni a seguito dell' inizio di un trattamento anticoagulante standard	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
	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 state 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 del TEV nei pazienti adulti sottoposti a interventi elettivi di sostituzione di anca o di ginocchio	6,8% dei pazienti	5,9% dei pazienti
Prevenzione del 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 del TEV e prevenzione delle recidive di TEV in neonati a termine e bambini di età inferiore a 18 anni a seguito dell'inizio di un trattamento anticoagulante standard	39,5% dei pazienti	4,6% dei pazienti
Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare	28 per 100 anni paziente	2,5 per 100 anni paziente
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti dopo SCA	22 per 100 anni paziente	1,4 per 100 anni paziente
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti con CAD/PAD	6,7 per 100 anni paziente	0,15 per 100 anni paziente**
	8,38 per 100 anni paziente#	0,74 per 100 anni paziente*** #

* Vengono raccolti, segnalati e valutati tutti gli eventi emorragici per tutti gli studi con rivaroxaban.
** Nello studio COMPASS, l'incidenza di anemia è bassa, poiché è stato utilizzato un approccio selettivo alla raccolta degli eventi avversi.
*** È stato utilizzato un approccio selettivo alla raccolta degli eventi avversi.
\# Dallo studio VOYAGER PAD

Elenco tabellare delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse osservate con rivaroxaban negli adulti e nei pazienti pediatrici sono riportate di seguito nella tabella 3. Le reazioni avverse sono 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 post-marketing* e in due studi di fase II e due di fase III in pazienti pediatrici

Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				
Anemia (incl. i rispettivi parametri di laboratorio)	Trombocitosi (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 oculare (incl. emorragia congiuntivale)				
Patologie cardiache				
	Tachicardia			
Patologie vascolari				
Ipotensione, ematoma				
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
Epistassi, emottisi				
Patologie gastrointestinali				
Sanguinamento gengivale, emorragie del tratto gastrointestinale (incl. emorragia rettale), dolore gastrointestinale e addominale, dispepsia, nausea, costipazione[A], diarrea, vomito[A]	Bocca secca			
Patologie epatobiliari				

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

Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura				
Emorragia postprocedurale (incl. anemia postoperatoria ed emorragia dalla ferita), contusione, secrezione dalla ferita[A]		Pseudoaneurisma vascolare[C]		

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

Popolazione pediatrica
Trattamento del 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. 103 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.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate
A causa del suo meccanismo d'azione farmacologico, l'uso di rivaroxaban può essere associato a un aumento del rischio di emorragie occulte o conclamate in qualsiasi tessuto od organo, che possono indurre anemia post-emorragica. Segni, sintomi e severità (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 sanguinamentievidenti. Il rischio emorragico può essere aumentato in determinate categorie di pazienti, ad es. nei pazienti con grave ipertensione arteriosa non controllata e/o sottoposti a trattamenti concomitanti con effetti sull'emostasi (vedere paragrafo 4.4 "Rischio emorragico"). Le mestruazioni possono essere di intensità e/o durata maggiore. Le complicanze emorragiche possono manifestarsi come debolezza, pallore, capogiro, cefalea o gonfiori di origine sconosciuta, dispnea e shock di origine non nota. In alcuni casi, come conseguenza dell'anemia, sono stati osservati sintomi di ischemia cardiaca come dolore toracico o angina pectoris.

Con rivaroxaban sono state segnalate le complicanze note di emorragie severe, come la sindrome compartimentale e la compromissione 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 negli adulti. i. 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 severità e alla sede dell'emorragia. Secondo necessità può essere effettuato un trattamento sintomatico idoneo come la compressione meccanica (ad esempio in caso di epistassi severa), 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 acido tranexamico, mentre non vi è alcuna esperienza con'acido aminocaproico e 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, che 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 105 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 1,9per 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 non interventistico post-autorizzativo, condotto su oltre 162.000 pazienti di 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 (95% CI 0,44 - 1,13) per 100 anni-paziente. Il sanguinamento che ha portato al ricovero si è verificato a tassi di eventi per 100 anni-paziente
0,43 (95% CI 0,31 - 0,59) per sanguinamento intracranico, 1,04 (95% CI 0,65 - 1,66) per sanguinamento gastrointestinale, 0,41 (95% CI 0,31 - 0,53) per sanguinamento urogenitale e 0,40 (95% CI 0,25 - 0,65) per altro sanguinamento.

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 incrementatadi ulteriori 6 o 12 mesi in pazienti che avevano completato iltrattamento per il tromboembolismo venoso da 6 a 12 mesi, in basealla 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); hazard ratio: 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 rivaroxaban 20 mg e 10 mg una volta al giorno in confronto a 100 mg di acido acetilsalicilico.

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

Popolazione in studio	3.396 pazienti hanno proseguito la prevenzione del tromboembolismo venoso recidivante		
Dose del trattamento	Rivaroxaban 20 mg od N=1.107	Rivaroxaban 10 mg od N=1.127	ASA 100 mg od N=1.131
Durata mediana del trattamento [scarto interquartile]	349 [189-362] giorni	353 [190-362] giorni	350 [186-362] giorni
TEV recidivante sintomatico	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
EP recidivante sintomatica	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP recidivante sintomatica	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP fatale/morte in cui l'EP non può essere esclusa	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
TEV recidivante sintomatico, IM, ictus o embolia sistemica non SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Eventi 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, in più di 40.000 pazienti senza una storia di cancro provenienti da quattro paesi, rivaroxaban è stato prescritto per il trattamento o la prevenzione di TVP ed EP. I tassi di eventi per 100 anni-paziente di eventi tromboembolici/VTE sintomatici/clinicamente evidenti che hanno portato al ricovero variavano da 0,64 (95% CI 0,40 - 0,97) nel Regno Unito a 2,30 (95% CI 2,11 - 2,51) in Germania. Il sanguinamento che ha portato al ricovero si è verificato a tassi di eventi per 100 anni-paziente di 0,31 (IC 95% 0,23 - 0,42) per sanguinamento intracranico, 0,89 (IC 95% 0,67 - 1,17) per sanguinamento gastrointestinale, 0,44 (IC 95% 0,26 - 0,74) per sanguinamento urogenitale e 0,41 (95% CI 0,31 - 0,54) per 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 80 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 primarioera 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%, 95% IC 0.4% – 3.0%)	5 (3.0%, 95% IC 1.2% - 6.6%)
Composito: TEV recidivante sintomatico + peggioramento asintomatico alla ripetizione dell'imaging	5 (1.5%, 95% IC 0.6% – 3.4%)	6 (3.6%, 95% IC 1.6% – 7.6%)

Composito: TEV recidivante sintomatico + peggioramento	21 (6.3%, 95% IC 4.0% – 9.2%)	19 (11.5%, 95% IC 7.3% – 17.4%)
Normalizzazione alla ripetizione dell'imaging	128 (38.2%, 95% IC 33.0% - 43.5%)	43 (26.1%, 95% IC 19.8% - 33.0%)
Composito: TEV recidivante sintomatico + emorragia	4 (1.2%, 95% IC 0.4% - 3.0%)	7 (4.2%, 95% IC 2.0% - 8.4%)
Embolia polmonare fatale o non fatale	1 (0.3%, 95% IC 0.0% – 1.6%)	1 (0.6%, 95% IC 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*	**Cofronto N=162***
Composito: Emorragia maggiore + CRNMB (endpoint di	10 (3.0%, 95% IC 1.6% - 5.5%)	3 (1.9%, 95% IC 0.5% - 5.3%)
Emorragia maggiore	0 (0.0%, 95% IC 0.0% - 1.1%)	2 (1.2%, 95% IC 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 dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento contenente rivaroxaban in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento di eventi tromboembolici. L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento contenente rivaroxaban in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella prevenzione di eventi tromboembolici (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
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 stato 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
Non ci sono dati disponibili specifici per i bambini sul legame di rivaroxavan alle proteine plasmatiche. Non ci sono dati PK disponibili a seguito di somministrazione endovenosa di rivaroxaban

ai bambini. Il Vss stimato attraverso la modellizzazione PK di popolazione nei bambini (intervallo di (età da 0 a < 18 anni) dopo 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 un 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 sono disponibili dati sul metabolismo specifici per i bambini. Non sono disponibili dati farmacocinetici a seguito di somministrazione endovenosa di rivaroxaban ai bambini. La CL stimata tramite modelli farmacocinetici di popolazione nei bambini (fascia di età da 0 a < 18 anni) dopo 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 82,8kg. I valori medi geometrici per le emivite di eliminazione (t1/2) stimati tramite il modello farmacocinetico di popolazione diminuiscono con la diminuzione dell'età e variavano da 4,2 ore negli adolescenti a circa 3 ore nei bambini di età compresa tra 2 e 12 anni fino a 1,9 e 1,6 ore nei bambini di età 0,5-< 2 anni e meno di 0,5 anni, rispettivamente.

Popolazioni speciali

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 ivalori 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 bambin

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 severa 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 sulla base della determinazione della clearance della creatinina è stato riscontrato un aumento dell'esposizione a rivaroxaban correlato alla riduzione della funzionalità renale. Nei soggetti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina 50 - 80 mL/min), moderata (clearance della creatinina 30 - 49 mL/min) e severa (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 severa, 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 m2)

Dati farmacocinetici nei pazienti
Nei pazienti in trattamento con rivaroxaban per la trombosi venosa profonda acuta (TVP), che ricevono 20 mg una volta al giorno, la media geometrica della concentrazione (intervallo di previsione 90%) dopo 2 -4 ore e circa 24 ore dopo l'assunzione (che approssimativamente rappresentano la concentrazione massima e minima nell'intervallo di assunzione) era rispettivamente di 215 (22 - 535) e 32 (6 - 239) mcg/l.
Nei pazienti pediatrici con TEV acuto che ricevono rivaroxaban aggiustato per il peso corporeo con conseguente esposizione simile a quella dei pazienti adulti affetti da TVP che ricevono una dose giornaliera di 20 mg, le concentrazioni medie geometriche (intervallo 90%) agli intervalli di tempo di campionamento che rappresentano approssimativamente le concentrazioni massime e minime durante l'intervallo di dosaggio sono riassunte nella Tabella 13.

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

Intervalli temporali								
o.d.	***N***	***12 - < 18 anni***	***N***	***6 -< 12 anni***				
2.5-4h post	*171*	*241.5*	*24*	*229.7*				

		(105-484)		*(91.5-777)*				
20-24h 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***		
2.5-4h post	*36*	*145.4 (46.0-343)*	*38*	*171.8 (70.7-438)*	*2*	*n.c.*		
10-16h 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***
0.5-3h post	*5*	*164.7 (108-283)*	*25*	*111.2 (22.9-320)*	*13*	*114.3 (22.9-346)*	*12*	*108.0 (19.2-320)*
7-8h post	*3*	*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 se 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 verificate 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 non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi singole, fototossicità, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità nel giovane.
Le reazioni osservate negli studi di tossicità a dosi ripetute erano prevalentemente dovute 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:
Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica (E468)
Sodio laurilsolfato (E487)
Ipromellosa 2910 (viscosità nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Cellulosa microcristallina (E460)
Silice colloidale anidra (E551)
Magnesio stearato (E572)

Pellicola di rivestimento:
Macrogol 4000 (E1521)
Ipromellosa 2910 (viscosità nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 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

Blister in PVC trasparente/alluminio in scatole da 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 o 100 compresse rivestite con film o blister perforato per dose unitaria da 10 x 1 o 100 x 1 compresse.
Flacone in HDPE con chiusura in polipropilene bianco opaco resistente ai bambini e rivestimento per sigillatura a induzione. Confezione da 30 o 90 compresse rivestite con film.
Flacone in HDPE con chiusura a vite in polipropilene bianco opaco con filettatura continua e rivestimento per sigillatura a induzione. Confezione da 500 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Frantumazione delle compresse
Le compresse di rivaroxaban possono essere frantumate e sospese in 50 mL d'acqua e somministrate attraverso una sonda nasogastrica o gastrica dopo averne confermato il posizionamento nello stomaco. In 121 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.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcellona, 08039
Spagna

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

EU/1/20/1488/040-053

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 novembre 2020

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivaroxaban Accord 15 mg compresse rivestite con film
Rivaroxaban Accord 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film da 15 mg contiene 20,92 mg di rivaroxaban.
Ogni compressa rivestita con film da 20 mg contiene 27,90 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)

Rivaroxaban Accord 15 mg: compresse di colore rosso, rotonde, biconvesse, con diametro di 5,00 mm circa, rivestite con film, con "IL" impresso su di un lato e "2" impresso sull'altro lato.
Rivaroxaban Accord 20 mg: compresse di colore rosso scuro, rotonde, biconvesse, con diametro di 6,00 mm circa, rivestite con film, con "IL3" impresso su di un lato e lisce 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 correlataa 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

Rivaroxaban Accord 10 mg una volta al giorno, deve essere presa in considerazione una dose di Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord immediatamente, per garantire l'assunzione giornaliera di 30 mg di rivaroxaban. In questo caso possono essere assunte contemporaneamente due compresse da 15 mg. Il giorno successivo, il paziente deve proseguire con l'assunzione abituale raccomandata di 15 mg due volte al giorno.

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

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

Passaggio da rivaroxaban agli antagonisti della vitamina K (AVK)
Durante la transizione da rivaroxaban agli AVK esiste la possibilità di un effetto anticoagulante inadeguato. Ogni qualvolta si passi ad un altro anticoagulante deve essere assicurato un livello di anticoagulazione adeguato e continuo. Si noti che rivaroxaban può contribuire a innalzare l'INR.
Nei pazienti che passano da rivaroxaban 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 rivaroxaban e AVK, l'INR deve essere determinato non prima che siano trascorse 24 ore dalla dose precedente di rivaroxaban, ma prima della dose successiva. Dopo l'interruzione di Rivaroxaban Accord, l'INR può essere determinato in modo affidabile dopo che siano trascorse almeno 24 ore dall'ultima dose (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Passaggio dagli anticoagulanti parenterali a rivaroxaban
Nei pazienti in trattamento con un anticoagulante parenterale, interrompere il trattamento con l'anticoagulante parenterale e iniziare la terapia con rivaroxaban 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 della somministrazione di un medicinale parenterale a somministrazione continua (ad es. eparina non frazionata per via endovenosa).

Passaggio da rivaroxaban agli anticoagulanti parenterali
Somministrare la prima dose dell'anticoagulante parenterale quando la dose successiva di rivaroxaban sarebbe dovuta essere somministrata.

Popolazioni particolari
Compromissione renale
I limitati dati clinici relativi ai pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina 15 - 29 mL/min) indicano che le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban aumentano in misura significativa. Pertanto Rivaroxaban Accord 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 deveessere presa in condiderazione 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 compromissione renale lieve (clearance della creatinina 50 - 80 mL/min) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica
Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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
Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord può essere frantumata e mescolata con un po' d'acqua o purea di mele immediatamente prima dell'uso e somministrata per via orale. Dopo la somministrazione delle compresse rivestite con film frantumate da 15 mg o 20 mg di Rivaroxaban Accord, la dose deve essere seguita immediatamente dall'assunzione di cibo.
Una volta frantumata, la compressa di Rivaroxaban Accord può anche essere somministrata tramite sonda gastrica, previa conferma del corretto posizionamento della sonda. La compressa frantumata deve essere somministrata con una piccola quantità d'acqua tramite sonda gastrica (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 maggiore sanguinamento. 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 Rivaroxaban Accord devono essere attentamente monitorati in relazione ai segni di sanguinamento. Si raccomanda di usare il medicinale con cautela nelle condizioni di aumentato rischio di emorragia. La somministrazione di Rivaroxaban Accord dev'essere sospesa in caso di emorragia severa (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, seritenuto opportuno, effettuare controlli di laboratorio su emoglobina/ematocrito per rilevare dei sanguinamenti occulti e quantificare la rilevanza clinica dei sanguinamentievidenti.

Diverse sottopopolazioni di pazienti, descritte di seguito in dettaglio, presentano 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 compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min), i livelli plasmatici di rivaroxaban possono aumentare in misura significativa (in media 1,6 volte), e questo può aumentare il rischio emorragico. Rivaroxaban Accord 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).
Nei pazienti con compromissione renale che stanno assumendo altri medicinali che aumentano le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban, Rivaroxaban Accord dev'essere usato con cautela (vedere paragrafo 4.5).

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

Usare cautela se i pazienti sono trattati congiuntamente con medicinali che influiscono sull'emostasi, come i medicinali anti-infiammatori non steroidei (FANS), l'acido acetilsalicilico 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 ulceradell'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 severa 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 rivaroxaban non sono state studiate in pazienti con protesi valvolari cardiache; pertanto, non vi sono dati a sostegno di un'azione anticoagulante adeguata da parte di rivaroxaban in questa popolazione di pazienti. Il trattamento con Rivaroxaban Accord 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
Rivaroxaban Accord non è raccomandato come alternativa all'eparina non frazionata in pazienti con embolia polmonare che sono emodinamicamente instabili o che possono essere sottoposti a trombolisi od embolectomia polmonare, in quanto la sicurezza e l'efficacia di Rivaroxaban Accord 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. È 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 Rivaroxaban Accord 15 /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 Rivaroxaban Accord 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 successiva all'autorizzazione all'immissione in commercio sono state segnalate gravi reazioni cutanee, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson / necrolisi epidermica tossica e la sindrome di DRESS, in associazione all'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 severa (ad esempio diffusa, intensa e / o vesciche), o qualsiasi altro segno di ipersensibilità associato con lesioni della mucosa.

Informazioni sugli eccipienti
Rivaroxaban Accord contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale dilattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, per cui è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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 rivaroxaban 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. 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 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 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 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 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, 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 di eritromicina è additivo a quello dell'insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4).

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

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

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

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

Rivaroxaban ha altera lievemente la capacità di guidare veicoli e sdi usare 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 o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto 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 412 pazienti pediatrici in due studi di fase II e uno studio 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 del tromboembolia venoso (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi elettivi di sostituzione di anca o di ginocchio	6.097	10 mg	39 giorni
Prevenzione del TEV in pazienti allettati	3.997	10 mg	39 giorni
Trattamento della TVP, dell'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 del TEV e prevenzione delle recidive di TEV in neonati a termine e bambini di età inferiore a 18 anni a seguito dell'inizio di un trattamento anticoagulante standard	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 state 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 del tromboembolismo venoso(TEV)nei pazienti adulti sottoposti a interventi elettivi di sostituzione di anca o di ginocchio	6,8% dei pazienti	5,9% dei pazienti
Prevenzione del tromboembolismo venoso in pazienti allettati	12,6% dei pazienti	2,1% dei pazienti
Trattamento della TVP, dell'EP e prevenzione delle recidive	23% dei pazienti	1,6% dei pazienti
Trattamento del TEV e prevenzione delle recidive di TEV in neonati a termine e bambini di età inferiore a 18 anni a seguito dell' inizio di un trattamento anticoagulante standard	39,5% dei pazienti	4,6% dei pazienti
Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare	28 per 100 anni paziente	2,5 per 100 anni paziente
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti dopo SCA	22 per 100 anni paziente	1,4 per 100 anni paziente
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti con CAD/PAD	6,7 per 100 anni paziente	0,15 per 100 anni paziente**
	8,38 per 100 anni paziente#	0,74 per 100 anni paziente*** #

* Vengono raccolti, segnalati e valutati tutti gli eventi emorragici per tutti gli studi con rivaroxaban.
** Nello studio COMPASS, l'incidenza di anemia è bassa, poiché è stato utilizzato un approccio selettivo alla raccolta degli eventi avversi.
*** È stato utilizzato un approccio selettivo alla raccolta degli eventi avversi.
# Dallo studio VOYAGER PAD

<u>Elenco tabellare delle reazioni avverse</u>
La frequenza delle reazioni avverse osservate con rivaroxaban negli adulti e nei pazienti pediatrici sono riportate di seguito nella tabella 3. Le reazioni avverse sonoclassificate 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 degli studi clinici di fase III o durante l'uso post-marketing* e in due studi di fase II e uno 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)	Trombocitosi (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 oculare (incl. emorragia congiuntivale)				
Patologie cardiache				
	Tachicardia			
Patologie vascolari				
Ipotensione, ematoma				
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
Epistassi, emottisi			Polmonite eosinofila	
Patologie gastrointestinali				
Sanguinamento gengivale, emorragie del tratto gastrointestinale (incl. emorragia rettale), dolore gastrointestinale e addominale, dispepsia, nausea, costipazione[A], diarrea, vomito[A]	Bocca secca			
Patologie epatobiliari				

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

Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura				
Emorragia postprocedurale (incl. anemia postoperatoria ed emorragia dalla ferita), contusione, secrezione dalla ferita[A]		Pseudoaneurisma vascolare[C]		

A: osservato nella prevenzione del TEV in pazienti adulti sottoposti ad interventi chirurgici elettivi di sostituzione di anca o di ginocchio
B: osservato nel trattamento di TVP ed EP e nella prevenzione delle recidive come molto comune nelle donne < 55 anni
C: osservato come non comune nella prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti dopo SCA (a seguito di un intervento coronarico percutaneo)

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

Descrizione delle reazioni avverse selezionate
A causa del suo meccanismo d'azione farmacologico, l'uso di rivaroxaban può essere associato a un aumento del rischio di emorragie occulte o conclamate in qualsiasi tessuto od organo, che possono indurre anemia post-emorragica. Segni, sintomi e severità (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 sanguinamentievidenti. Il rischio emorragico può essere aumentato in determinate categorie di pazienti, ad es. nei pazienti con grave ipertensione arteriosa non controllata e/o sottoposti a trattamenti concomitanti con effetti sull'emostasi (vedere paragrafo 4.4 "Rischio emorragico"). Le mestruazioni possono essere di intensità e/o durata maggiore. Le complicanze emorragiche possono manifestarsi come debolezza, pallore, capogiro, cefalea o gonfiori di origine sconosciuta, dispnea e shock di origine non nota. In alcuni casi, come conseguenza dell'anemia, sono stati osservati sintomi di ischemia cardiaca come dolore toracico o angina pectoris.
Con rivaroxaban sono state segnalate le complicanze note delle emorragie severe, come la sindrome compartimentale e la compromissione 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 severità e alla sede dell'emorragia. Secondo necessità può essere effettuato un trattamento sintomatico idoneo come la compressione meccanica (ad esempio in caso di epistassi severa), 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 acido tranexamico mentre non vi è alcuna esperienza con acido aminocaproico e 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, che 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). 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 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 (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); hazard ratio: 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 sicurrezza 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 puòa 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, in più di 40.000 pazienti senza una storia di cancro provenienti da quattro paesi, rivaroxaban è stato prescritto per il trattamento o la prevenzione di TVP ed EP. I tassi di eventi per 100 anni-paziente di eventi tromboembolici/VTE sintomatici/clinicamente evidenti che hanno portato al ricovero variavano da 0,64 (95% CI 0,40 - 0,97) nel Regno Unito a 2,30 (95% CI 2,11 - 2,51) in Germania. Il sanguinamento che ha portato al ricovero si è verificato a tassi di eventi per 100 anni-paziente di 0,31 (IC 95% 0,23 - 0,42) per sanguinamento intracranico, 0,89 (IC 95% 0,67 - 1,17) per sanguinamento gastrointestinale, 0,44 (IC 95% 0,26 - 0,74) per sanguinamento urogenitale e 0,41 (95% CI 0,31 - 0,54) per 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 Rivaroxaban Accord 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 speciali
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 severa 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
Sulla base della determinazione della clearance della creatinina è stato riscontrato un aumento dell'esposizione a rivaroxaban correlato alla riduzione della funzionalità renale. Nei soggetti con

compromissione renale lieve (clearance della creatinina 50 - 80 mL/min), moderata (clearance della creatinina 30 - 49 mL/min) e severa (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 severa, 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 Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi singole, fototossicità, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità nel giovane.
Le reazioni osservate negli studi di tossicità a dosi ripetute erano prevalentemente dovute 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:
Lattosio monoidrato

Croscarmellosa sodica (E468)
Sodio laurilsolfato (E487)
Ipromellosa 2910 (viscosità nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Cellulosa microcristallina (E460)
Silice colloidale anidra (E551)
Magnesio stearato (E572)

Pellicola di rivestimento:
Macrogol 4000 (E1521)
Ipromellosa 2910 (viscosità nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 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:
Blister in PVC trasparente/alluminio in un contenitore a portafoglio contenente 49 compresse rivestite con film: 42 compresse rivestite con film da15 mg di Rivaroxaban Accord e 7 compresse rivestite con film da 20 mg di Rivaroxaban Accord.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.
Frantumazione delle compresse
Le compresse di rivaroxaban possono essere frantumate e sospese in 50 mL d'acqua e somministrate attraverso una sonda nasogastrica o gastrica dopo averne confermato il posizionamento nello stomaco. In seguito, la sonda deve essere risciacquata con acqua. Poiché l'assorbimento di rivaroxaban dipende dal sito di rilascio del principio attivo, la somministrazione distale di rivaroxaban dallo stomaco deve essere evitata, altrimenti potrebbe derivarne una riduzione dell'assorbimento e, quindi, una riduzione dell'esposizione al principio attivo. Dopo la somministrazione di una compressa frantumata di rivaroxabanda 15 mg o 20 mg, la dose deve essere immediatamente seguita da nutrizione enterale.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcellona, 08039
Spagna

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

EU/1/20/1488/039

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 novembre 2020

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Polonia

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcellona, Spagna

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Paesi Bassi

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

B CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

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

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

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

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

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire prima del lancio un materiale educazionale da inviare a tutti i medici che ci si aspetta possano prescrivere/utilizzare Rivaroxaban Accord.
Il materiale educazionale ha lo scopo di accrescere la consapevolezza sui potenziali rischi di sanguinamento durante il trattamento con Rivaroxaban Accord, 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]

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 Rivaroxaban Accord, nel caso debba subire un intervento o una procedura invasiva.

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

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA PER 2,5 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivaroxaban Accord 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 monoidrato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film
100 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcellona, 08039
Spagna

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

EU/1/20/1488/001-008

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Rivaroxaban Accord 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 MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DA 2,5 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivaroxaban Accord 2,5 mg compresse
rivaroxaban

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

Accord

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER PER DOSE UNITARIA (10 x 1 COMPRESSE, 100 x 1 COMPRESSE) DA 2,5 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivaroxaban Accord 2,5 mg compresse

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

Accord

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER

BLISTER DA 2,5 MG (CONFEZIONE CALENDARIO CON 14 COMPRESSE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivaroxaban Accord 2,5 mg compresse
rivaroxaban

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

Accord

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

SCATOLA ESTERNA ED ETICHETTA DEL FLACONE IN HDPE DA 2,5 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivaroxaban Accord 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 monoidrato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film
500 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcellona, 08039
Spagna (applicabile solo per l'imballaggio esterno, non pertinente per l'etichetta del flacone)

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

EU/1/20/1488/009-011 (applicabile solo per l'imballaggio esterno, non pertinente per l'etichetta del flacone)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Rivaroxaban Accord 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

SCATOLA ESTERNA DA 10 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivaroxaban Accord 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 monoidrato.

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
100 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcellona, 08039
Spagna

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

EU/1/20/1488/012-020

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Rivaroxaban Accord 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 MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DA 10 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivaroxaban Accord 10 mg compresse
rivaroxaban

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

Accord

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER PER DOSE UNITARIA (10 x 1 COMPRESSE, 100 x 1 COMPRESSE) DA 10 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivaroxaban Accord 10 mg compresse

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

Accord

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DA 10 MG (CONFEZIONE CALENDARIO CON 14 COMPRESSE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivaroxaban Accord 10 mg compresse
rivaroxaban

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

Accord

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

SCATOLA ESTERNA ED ETICHETTA DEL FLACONE IN HDPE DA 10 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivaroxaban Accord 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 monoidrato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film
500 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcellona, 08039
Spagna (applicabile solo per l'imballaggio esterno, non pertinente per l'etichetta del flacone)

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

EU/1/20/1488/021-023 (applicabile solo per l'imballaggio esterno, non pertinente per l'etichetta del flacone)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Rivaroxaban Accord 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

SCATOLA ESTERNA DA 15 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivaroxaban Accord 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 monoidrato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 compresse rivestite con film
14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
42 compresse rivestite con film
48 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film
100 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcellona, 08039
Spagna

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

EU/1/20/1488/024-035

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Rivaroxaban Accord 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 MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DA 15 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivaroxaban Accord 15 mg compresse
rivaroxaban

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

Accord

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER PER DOSE UNITARIA (10 x 1 COMPRESSE, 100 x 1 COMPRESSE) DA 15 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivaroxaban Accord 15 mg compresse

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

Accord

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DA 15 MG (CONFEZIONE CALENDARIO CON 14 COMPRESSE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivaroxaban Accord 15 mg compresse
rivaroxaban

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

Accord

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

SCATOLA ESTERNA ED ETICHETTA PER FLACONE IN HDPE DA 15 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivaroxaban Accord 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 monoidrato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film
500 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcellona, 08039
Spagna (applicabile solo per l'imballaggio esterno, non pertinente per l'etichetta del flacone)

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

EU/1/20/1488/036-038 (applicabile solo per l'imballaggio esterno, non pertinente per l'etichetta del flacone)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Rivaroxaban Accord 15 mg (applicabile solo per l'imballaggio esterno, non pertinente 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

SCATOLA ESTERNA DA 20 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivaroxaban Accord 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 monoidrato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 compresse rivestite con film
14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
42 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film
100 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcellona, 08039
Spagna

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

EU/1/20/1488/040-050

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Rivaroxaban Accord 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 MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DA 20 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivaroxaban Accord 20 mg compresse
rivaroxaban

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

Accord

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER PER DOSE UNITARIA (10 x 1 COMPRESSE, 100 x 1 COMPRESSE) DA 20 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivaroxaban Accord 20 mg compresse

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

Accord

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DA 20 MG (CONFEZIONE CALENDARIO CON 14 COMPRESSE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivaroxaban Accord 20 mg compresse
rivaroxaban

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

Accord

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

SCATOLA ESTERNA ED ETICHETTA DEL FLACONE HDPE DA 20 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivaroxaban Accord 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 monoidrato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film
500 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,
Barcellona, 08039
Spagna(applicabile solo per l'imballaggio esterno, non applicabile per l'etichetta del flacone)

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

EU/1/20/1488/051-053 (applicabile solo per l'imballaggio esterno, non applicabile per l'etichetta del flacone)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Rivaroxaban Accord 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

SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE INIZIALE DI TRATTAMENTO (42 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 15 MG E 7 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 20 MG) (INCLUSA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 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 scuro rivestita con film per la 4° settimana contiene 20 mg di rivaroxaban.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato.

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.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcellona, 08039
Spagna

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

EU/1/20/1488/039

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 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

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord20 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 scuro rivestita con film per la 4° settimana contiene 20 mg di rivaroxaban.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato.

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.

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

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).
Dal giorno 22: 1 compressa da 20 mg al giorno (presa ogni giorno alla stessa ora).

Trattamento iniziale Rivaroxaban Accord15 mg 2 volte al giorno Prime 3 settimane
Trattamento continuativo Rivaroxaban Accord20 mg 1 volta al giorno Dalla 4° settimana in avanti
Consulti il medico per assicurare un trattamento continuativo.
Assumere con del cibo.

Rivaroxaban Accord 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
Rivaroxaban Accord 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcellona, 08039
Spagna

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

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

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg
rivaroxaban

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

Accord

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

TESSERA PER IL PAZIENTE

Tessera per il paziente
Accord

Rivaroxaban Accord 2,5 mg (spuntare la casella per spuntare la dose prescritta)
Rivaroxaban Accord 10 mg (spuntare la casella per spuntare la dose prescritta)
Rivaroxaban Accord 15 mg (spuntare la casella per spuntare la dose prescritta)
Rivaroxaban Accord 20 mg (spuntare la casella per spuntare la dose prescritta)

♦ **Tenga sempre questa scheda con sé**
♦ **Mostri questa scheda ad ogni medico o dentista prima di un trattamento**

Io sono in trattamento anticoagulante con Rivaroxaban Accord (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 perché non sono un valore che dipende dall'attività anticoagulante di Rivaroxaban Accord.

Cosa devo sapere su Rivaroxaban Accord?
♦ Rivaroxaban Accord fluidifica il sangue, prevenendo la formazione di pericolosi coaguli.
♦ Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord senza parlarne prima col medico, perché 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 Rivaroxaban Accord.
♦ Informi il personale sanitario che sta assumendo Rivaroxaban Accord prima di ogni intervento chirurgico o procedura invasiva.

Quando devo chiedere consiglio al personale sanitario?
Quando si prende un fluidificante del sangue come Rivaroxaban Accord è importante essere informati sui possibili effetti indesiderati. Il sanguinamento rappresenta l'effetto indesiderato più comune. Non cominci a prendere Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord?
♦ Per assicurare una protezione ottimale, Rivaroxaban Accord
- 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

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Rivaroxaban Accord
3. Come prendere Rivaroxaban Accord
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rivaroxaban Accord
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Rivaroxaban Accord e a cosa serve

Rivaroxaban Accord 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, Rivaroxaban Accord 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.
  Rivaroxaban Accord non le verrà somministrato da solo. Il medico le prescriverà anche:
  - acido acetilsalicilico oppure
  - acido acetilsalicilico più clopidogrel e 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.
  Rivaroxaban Accord riduce negli adulti il rischio che si formino coaguli (eventi aterotrombotici).
  Rivaroxaban Accord non le verrà somministrato da solo. Il medico le prescriverà anche acido acetilsalicilico. In alcuni casi, se deve prendere Rivaroxaban Accord 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.
-

Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord

Non prenda Rivaroxaban Accord
- 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 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 si è verificato 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 Rivaroxaban Accord e informi il medico se una delle condizioni descritte la riguarda.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Rivaroxaban Accord.
Rivaroxaban Accord non deve essere usato in associazione a certi medicinali che riducono la coagulazione del sangue come prasugrel o ticagrelor eccetto acido acetilsalicilico e clopidogrel/ticlopidina.

Faccia particolare attenzione con Rivaroxaban Accord
- 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 Rivaroxaban Accord")
  - 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)
  - 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 Rivaroxaban Accord. 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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
Rivaroxaban Accord **non è raccomandato nelle persone al di sotto dei 18 anni di età.** Non sono disponibili informazioni sufficienti sul suo uso nei bambini e negli adolescenti.

Altri medicinali e Rivaroxaban Accord
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 Rivaroxaban Accord, perché l'effetto di Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord, poiché l'effetto di Rivaroxaban Accord può essere ridotto. Il medico deciderà se deve essere trattato con Rivaroxaban Accord e se deve essere tenuto sotto stretta osservazione.

Gravidanza e allattamento
Non prenda Rivaroxaban Accord durante la gravidanza o l'allattamento. Se esiste la possibilità di iniziare una gravidanza, usi un metodo anticoncezionale affidabile durante l'assunzione di

Rivaroxaban Accord. 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
Rivaroxaban Accord 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.
e non usi macchinari.

Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord

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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord attraverso un tubo inserito nello stomaco.

Rivaroxaban Accord non le verrà somministrato da solo.
Il medico le prescriverà anche acido acetilsalicilico. Se deve prendere Rivaroxaban Accord dopo una sindrome coronarica acuta, il medico potrà prescriverle anche ticlopidina.

Se deve prendere Rivaroxaban Accord 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 prendere Rivaroxaban Accord
Il trattamento con Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord.
Il medico deciderà la durata del trattamento.

Se prende più Rivaroxaban Accord di quanto deve
Si rivolga immediatamente al medico se ha preso troppe compresse di Rivaroxaban Accord. Se ha preso una quantità eccessiva di Rivaroxaban Accord, il rischio di sanguinamenti aumenta.

Se dimentica di prendere Rivaroxaban Accord
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 Rivaroxaban Accord
Prenda regolarmente Rivaroxaban Accord per tutto il tempo in cui le sarà prescritto dal medico.

Non interrompa l'assunzione di Rivaroxaban Accord 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, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Come altri medicinali simili per ridurre la formazione di trombi, Rivaroxaban Accord 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.

Possibili effetti indesiderati che possono indicare un sanguinamento
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, diminuzione del 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, affanno, dolore al petto o angina pectoris.

Il medico potrà decidere di tenerla sotto stretta osservazione o modificare il tipo di 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 edipermica tossica).
- una reazione al farmaco che causa eruzione cutanea, febbre, infiammazione degli organi interni, anomalie del sangue e malattie che interessano tutto il corpo (sindrome di DRESS). La frequenza di questo effetto indesiderato è molto rara (può interessare fino a 1 persona su 10.000).

Segni di severe reazioni allergiche
- gonfiore del viso, delle labbra, della bocca, della lingua o della gola; difficoltà di deglutizione; orticaria e difficoltà respiratorie; improvvisa riduzione della pressione sanguigna. Le frequenze di queste severe reazioni allergichesono molto rare (reazioni anafilattiche, tra cui shock anafilattico; possono interessare fino a 1 persona su 10.000) e non comuni (angioedema ed edema allergico; possono interessare fino a 1 persona su 100).

Elenco complessivo dei possibili effetti indesiderati

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):
- riduzione del numero di globuli rossi, che può essere causa di pallore e di debolezza o affanno

- sanguinamento nello stomaco o nell'intestino, sanguinamento urogenitale (inclusi sangue nelle urine e mestruazioni abbondanti), perdita di 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, cattiva digestione, sensazione o stato di malessere, stitichezza, diarrea
- bassa pressione sanguigna (i sintomi comprendono capogiro o svenimento in posizione eretta)
- diminuzione delle forze e dell'energia (debolezza, stanchezza), mal di testa, capogiro,
- eruzione cutanea, prurito
- aumento di alcuni enzimi del fegato negli esami del sangue

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):
- sanguinamento nel cervello o all'interno del cranio (vedere sopra, segni di sanguinamento)
- sanguinamento in un'articolazione, che causa dolore e gonfiore
- trombocitopenia (riduzione delle piastrine, che sono le cellule che consentono al sangue di coagulare)
- reazioni allergiche, incluse reazioni allergiche cutanee
- malfunzionamento del fegato (può essere accertato con le analisi effettuate dal medico)
- analisi del sangue che evidenziano un aumento della bilirubina, di alcuni enzimi del pancreas o del fegato o del numero di piastrine
- svenimento
- malessere
- battito cardiaco accelerato
- bocca secca
- orticaria

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000):
- sanguinamento in un muscolo
- colestasi (diminuzione del flusso della bile, una sostanza prodotta dal fegato), epatite incluso danno epatocellulare (infiammazione del fegato incluso danno epatico)
- colorazione gialla della pelle e degli occhi (ittero)
- 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)
- aumento della pressione nei muscoli delle gambe o delle braccia dopo un sanguinamento, che causa dolore, gonfiore, alterazioni della sensibilità, 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 Rivaroxaban Accord

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sia sul cartone che 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 Rivaroxaban Accord
- Il principio attivo è rivaroxaban. Ogni compressa contiene 2,5 mg di rivaroxaban.
- Gli altri componenti sono:

Nucleo della compressa
Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica (E468)
Sodio laurilsolfato (E487)
Ipromellosa 2910 (viscosità nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Cellulosa microcristallina (E460)
Silice colloidale anidra (E551)
Magnesio stearato (E572)

Pellicola di rivestimento
Macrogol 4000 (E1521)
Ipromellosa 2910 (viscosità nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)

Descrizione dell'aspetto di Rivaroxaban Accord e contenuto della confezione
Le compresse rivestite con film di Rivaroxaban Accord da 2,5 mg sono di colore giallo chiaro, rotonde, biconvesse, con diametro di 6,00 mm circa, rivestite con film, con "IL4" impresso su un lato e lisce sull'altro lato.
Le compresse rivestite con film di Rivaroxaban Accord sono confezionate in blister in PVC trasparente/alluminio disponibili in:
- blister da 28, 56, 98, 100, 168 o 196 compresse, o
- blister perforati per dose unitaria da 10 x 1 o 100 x 1 compresse.

Le compresse rivestite con film di Rivaroxaban Accord sono disponibili anche in flaconi HDPE contenenti 30, 90 o 500 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcellona, 08039
Spagna

Produttore

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Polonia

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcellona, Spagna

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Paesi Bassi

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

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

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Rivaroxaban Accord
3. Come prendere Rivaroxaban Accord
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rivaroxaban Accord
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Rivaroxaban Accord e a cosa serve

Rivaroxaban Accord 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.

Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord

Non prenda Rivaroxaban Accord
- 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord.

Faccia particolare attenzione con Rivaroxaban Accord

- se ha un aumentato di sanguinamenti, come può essere in caso di:
  - 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 Rivaroxaban Accord")
  - 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 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 sa di avere una malattia chiamata sindrome antifosfolipidica (un disturbo del sistema immnunitario 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 Rivaroxaban Accord. 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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
Rivaroxaban Accord **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 Rivaroxaban Accord
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 Rivaroxaban Accord, perché l'effetto di Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord, poiché l'effetto di Rivaroxaban Accord può essere ridotto. Il medico deciderà se deve essere trattato con Rivaroxaban Accord e se deve essere tenuto sotto stretta osservazione.

Gravidanza e allattamento
Non prenda Rivaroxaban Accord durante la gravidanza o l'allattamento. Se esiste la possibilità che resti incinta, usi un metodo anticoncezionale affidabile durante l'assunzione di Rivaroxaban Accord. Se rimane incinta mentre assume questo medicinale, informi immediatamente il medico, che deciderà come proseguire il trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Rivaroxaban Accord 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 e non usi strumenti o macchinari.

Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord

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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 10 mg una volta al giorno.

Ingerisca la compressa preferibilmente con un po' d'acqua.
Rivaroxaban Accord può essere preso indipendentemente dai pasti.

Se ha difficoltà a deglutire la compressa intera, chieda al medico come assumere Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord attraverso un tubo inserito nello stomaco.

Quando prendere Rivaroxaban Accord

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 la durata del 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 Rivaroxaban Accord di quanto deve

Si rivolga immediatamente al medico se ha preso troppe compresse di Rivaroxaban Accord. Se ha preso una quantità eccessiva di Rivaroxaban Accord, il rischio di sanguinamenti aumenta.

Se dimentica di prendere Rivaroxaban Accord

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 dose.

Se interrompe il trattamento con Rivaroxaban Accord

Non interrompa l'assunzione di Rivaroxaban Accord senza averne prima parlato con il medico, perché Rivaroxaban Accord 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, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Come altri medicinali simili per ridurre la formazione di trombiRivaroxaban Accord può causare un sanguinamento che può potenzialmente mettere in pericolo la vita del paziente. Un sanguinamentomassivo può causare un calo improvviso della pressione arteriosa (shock). In alcuni casi, il sanguinamento può non essere evidente.

Segni di sanguinamento

Segni di sanguinamento - sanguinamento nel cervello o nel cranio (i sintomi possono includere mal di testa, debolezza ad un lato, vomito, convulsioni, diminuzione del 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, affanno, dolore al petto o angina pectoris, Il medico potrà decidere di tenerla sotto stretta osservazione o modificare il tipo di trattamento.

Segni di severe reazione cutanee
- eruzione cutanea diffusa ed intensa, vescicole o lesioni della mucosa, ad esempio nella bocca o negli occhi (Sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi edipermica tossica).
- una reazione al farmaco che causa eruzione cutanea, febbre, infiammazione degli organi interni, anomalie del sangue e malattie che interessano tutto il corpo (sindrome di DRESS). La frequenza di questi effetti è molto rara (può interessare fino a 1 persona su 10.000).

Segni di severe reazioni allergiche
- gonfiore del viso, delle labbra, della bocca, della lingua o della gola; difficoltà di deglutizione; orticaria e difficoltà respiratorie; improvvisa riduzione della pressione sanguigna. Le frequenze di queste severe reazioni allergiche sono molto rare (reazioni anafilattiche, tra cui shock anafilattico; possono interessare fino a 1 persona su 10.000) e non comuni (angioedema ed edema allergico; possono interessare fino a 1 persona su 100).

Elenco complessivo dei possibili effetti indesiderati
Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):
- riduzione del numero di globuli rossi, che può essere causa di pallore e di debolezza o affanno
- sanguinamento nello stomaco o nell'intestino, sanguinamento urogenitale (inclusi sangue nelle urine e mestruazioni abbondanti), perdita di 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, cattiva digestione, sensazione o stato di malessere, stitichezza, diarrea
- bassa pressione sanguigna (i sintomi comprendono capogiro o svenimento in posizione eretta)
- diminuzione delle forze e dell'energia (debolezza, stanchezza), mal di testa, capogiro
- eruzione cutanea, prurito
- aumento di determinati enzimi del fegato negli esami del sangue

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):
- sanguinamento nel cervello o all'interno del cranio (vedere sopra, segni di sanguinamento)
- sanguinamento in un'articolazione, che causa dolore e gonfiore
- trombocitopenia (riduzione delle piastrine, che sono le cellule che consentono al sangue di coagulare)
- reazioni allergiche, incluse reazioni allergiche cutanee
- malfunzionamento del fegato (può essere accertato con le analisi effettuate dal medico)
- analisi del sangue che evidenziano un aumento della bilirubina, di alcuni enzimi del pancreas o del fegato o del numero di piastrine
- svenimento
- malessere
- battito cardiaco accelerato
- bocca asciutta
- orticaria

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1000):
- sanguinamento in un muscolo
- colestasi (diminuzione del flusso della bile, una sostanza prodotta dal fegato), epatite incluso danno epatocellulare (infiammazione del fegato incluso danno epatico)
- colorazione gialla della pelle e degli occhi (ittero)

- 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)

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):
- aumento della pressione nei muscoli delle gambe o delle braccia dopo un sanguinamento, che causa dolore, gonfiore, alterazioni della sensibilità, intorpidimento o paralisi (sindrome compartimentale dopo un sanguinamento)
- 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)

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 Rivaroxaban Accord

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 Rivaroxaban Accord

- Il principio attivo è rivaroxaban. Ogni compressa contiene 10 mg di rivaroxaban.
- Gli altri componenti sono:

Nucleo della compressa
Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica (E468)
Sodio laurilsolfato (E487)
Ipromellosa 2910 (viscosità nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Cellulosa microcristallina (E460)
Silice colloidale anidra (E551)
Magnesio stearato (E572)

Pellicola di rivestimento
Macrogol 4000 (E1521)
Ipromellosa 2910 (viscosità nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)

Descrizione dell'aspetto di Rivaroxaban Accord e contenuto della confezione
Le compresse rivestite con film di Rivaroxaban Accord da 10 mg sono rotonde, biconvesse, di colore da rosa chiaro a rosa, con diametro di 6,00 mm circa, rivestite con film, con "IL1" impresso su un lato e lisce sull'altro lato.
Le compresse rivestite con film di Rivaroxaban Accord sono confezionate in blister in PVC trasparente/alluminio disponibili in:
- blister da 5, 10, 14, 28, 30, 98 o 100 compresse, o
- blister perforati per dose unitaria da 10 x 1 o 100 x 1 compresse.
Le compresse rivestite con film di Rivaroxaban Accord sono disponibili anche in flaconi HDPE contenenti 30, 90 o 500 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcellona, 08039
Spagna

Produttore

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Polonia

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcellona, Spagna

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Paesi Bassi

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

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

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Rivaroxaban Accord 15 mg compresse rivestite con film
Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Rivaroxaban Accord
3. Come prendere Rivaroxaban Accord
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rivaroxaban Accord
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Rivaroxaban Accord e a cosa serve

Rivaroxaban Accord contiene il principio attivo rivaroxaban ed 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.

Rivaroxaban Accord 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.

Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord

Non prenda Rivaroxaban Accord
- 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 Rivaroxaban Accord e informi il medico se una delle condizioni descritte la riguarda.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Rivaroxaban Accord

Faccia particolare attenzione con Rivaroxaban Accord
- 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 Rivaroxaban Accord")
  - 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 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 sa di avere una malattia chiamata sindrome antifosfolipidica (un disturbo del sistema immnunitario 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 Rivaroxaban Accord. 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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
Rivaroxaban Accord **non è raccomandatonei bambini di peso corporeo inferiore a 30 kg.** Non sono disponibili informazioni sufficienti sull'uso di Rivaroxaban Accord nei bambini e negli adolescenti nelle indicazioni degli adulti**. .**

Altri medicinali e Rivaroxaban Accord
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 Rivaroxaban Accord, perché l'effetto di Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord, poiché l'effetto di Rivaroxaban Accord può essere ridotto. Il medico deciderà se deve essere trattato con Rivaroxaban Accord e se deve essere tenuto sotto stretta osservazione.

Gravidanza e allattamento
Non prenda Rivaroxaban Accord durante la gravidanza o l'allattamento. Se esiste la possibilità che resti incinta, usi un metodo anticoncezionale affidabile durante l'assunzione di Rivaroxaban Accord. Se rimane incinta mentre assume questo medicinale, informi immediatamente il medico, che deciderà come proseguire il trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Rivaroxaban Accord 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 e non usi strumenti o macchinari.

Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord da 20 mg una volta al giorno.
  Se ha problemi ai reni, la dose può essere ridotta a una compressa di Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord da 15 mg una volta al giorno (o ad una compressa da 10 mg di Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord da 15 mg due volte al giorno nelle prime 3 settimane. Dopo 3 settimane, la dose raccomandata è una compressa di Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 20 mg una volta al giorno. Prenda ogni dose di Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord granuli per sospensione orale.
Per i bambini e gli adolescenti che non riescono a deglutire le compresse intere, usare Rivaroxaban Accord granuli per sospensione orale. Se la sospensione orale non è disponibile, si può frantumare la compressa di Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord frantumata tramite una sonda gastrica.

Se sputa la dose o vomita
• meno di 30 minuti dopo aver presoRivaroxaban Accord, prenda una nuova dose.
• più di 30 minuti dopo aver preso Rivaroxaban Accord, non prenda una nuova dose. In questo caso, prenda la dose successiva di Rivaroxaban Accord all'ora usuale.

Si rivolga al medico se sputa la dose o vomita ripetutamente dopo aver preso Rivaroxaban Accord.

Quando prendere Rivaroxaban Accord
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 la durata del 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 Rivaroxaban Accord esattamente quando le ha detto il medico.

Se prende più Rivaroxaban Accord di quanto deve
Si rivolga immediatamente al medico se ha preso troppe compresse di Rivaroxaban Accord. Se ha preso una quantità eccessiva di Rivaroxaban Accord, il rischio di sanguinamenti aumenta.

Se dimentica di prendere Rivaroxaban Accord
Adulti, bambini e adoloscenti
- 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 interrompe il trattamento con Rivaroxaban Accord
Non interrompa l'assunzione di Rivaroxaban Accord senza averne prima parlato con il medico, perché Rivaroxaban Accord 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 per ridurre la formazione di trombiRivaroxaban Accord 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, diminuzione del 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, affanno, dolore al petto o angina pectoris

Il medico potrà decidere di tenerla sotto stretta osservazione o modificare il tipo di trattamento.

Segni di severereazione cutanee
- eruzione cutanea diffusa ed intensa, vescicole o lesioni della mucosa, ad esempio nella bocca o negli occhi (Sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi edipermica tossica). La frequenza di questo effetto indesiderato è molto rara
- una reazione al farmaco che causa eruzione cutanea, febbre, infiammazione degli organi interni, anomalie del sangue e malattie che interessano tutto il corpo (sindrome di DRESS). La frequenza di questo effetto indesiderato è molto rara (può interessare fino a 1 persona su 10.000).

Segni di severe reazioni allergiche
- gonfiore del viso, delle labbra, della bocca, della lingua o della gola; difficoltà di deglutizione; orticaria e difficoltà respiratorie; improvvisa riduzione della pressione sanguigna. Le frequenze di queste severe reazioni allergichesono molto rare (reazioni anafilattiche, tra cui shock anafilattico; possono interessare fino a 1 persona su 10.000) e non comuni (angioedema ed edema allergico; possono interessare fino a 1 persona su 100).

Elenco complessivo dei possibili effetti indesiderati trovati negli adulti, bambini e adolescenti:

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):
- riduzione del numero di globuli rossi, che può essere causa di pallore e di debolezza o affanno
- sanguinamento nello stomaco o nell'intestino, sanguinamento urogenitale (inclusi sangue nelle urine e mestruazioni abbondanti), perdita di 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, cattiva digestione, sensazione o stato di malessere, stitichezza, diarrea
- bassa pressione sanguigna (i sintomi comprendono capogiro o svenimento in posizione eretta)

- diminuzione delle forze e dell'energia (debolezza, stanchezza), mal di testa, capogiro,
- eruzione cutanea, prurito
- aumento di alcuni enzimi del fegato negli esami del sangue

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):
- sanguinamento nel cervello o all'interno del cranio (vedere sopra, segni di sanguinamento)
- sanguinamento in un'articolazione, che causa dolore e gonfiore
- trombocitopenia (riduzione delle piastrine, che sono le cellule che consentono al sangue di coagulare)
- reazioni allergiche, incluse reazioni allergiche cutanee
- malfunzionamento del fegato (può essere accertato con le analisi effettuate dal medico)
- analisi del sangue che evidenziano un aumento della bilirubina, di alcuni enzimi del pancreas o del fegato o del numero di piastrine
- svenimento
- malessere
- battito cardiaco accelerato
- bocca asciutta
- orticaria

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000):
- sanguinamento in un muscolo
- colestasi (diminuzione del flusso della bile, una sostanza prodotta dal fegato), epatite incluso danno epatocellulare (infiammazione del fegato incluso danno epatico)
- colorazione gialla della pelle e degli occhi (ittero)
- 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)
- aumento della pressione nei muscoli delle gambe o delle braccia dopo un sanguinamento, che causa dolore, gonfiore, alterazioni della sensibilità, 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord

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 Rivaroxaban Accord
- Il principio attivo è rivaroxaban. Ogni compressa contiene 15 mg o 20 mg di rivaroxaban.
- Gli altri componenti sono:

Nucleo della compressa
Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica (E468)
Sodio laurilsolfato (E487)
Ipromellosa 2910 (viscosità nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Cellulosa microcristallina (E460)
Silice colloidale anidra (E551)
Magnesio stearato (E572)

Pellicola di rivestimento
Macrogol 4000 (E1521)
Ipromellosa 2910 (viscosità nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)

Descrizione dell'aspetto di Rivaroxaban Accord e contenuto della confezione

Rivaroxaban Accord 15 mg: compresse di colore rosso, rotonde, biconvesse, con diametro di 5,00 mm circa, rivestite con film, con "IL" impresso su un lato e "2" sull'altro lato.
Rivaroxaban Accord 15 mg compresse rivestite con film sono confezionate in blister di PVC trasparente/alluminio disponibili in:

- blister da 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 o 100 compresse o
- blister perforati per dose unitaria da 10 x 1 o 100 x 1 compresse.

Rivaroxaban Accord 15 mg compresse rivestite con film sono disponibili anche in flaconi HDPE contenenti 30, 90 o 500 compresse.

Rivaroxaban Accord 20 mg: compresse di colore rosso scuro, rotonde, biconvesse, con diametro di 6,00 mm circa, rivestite con film, con "IL3" impresso su un lato e lisce sull'altro lato.
Rivaroxaban Accord 20 mg compresse rivestite con film sono confezionate in blister in PVC trasparente/alluminio disponibili in:

- blister da 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 o 100 compresse o-
- blister perforati per dose unitaria da 10 x 1 o 100 x 1 compresse.
- Rivaroxaban Accord 20 mg compresse rivestite con film sono disponibili anche in flaconi HDPE contenenti 30, 90 o 500 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcellona, 08039
Spagna

Produttore

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Polonia

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcellona, Spagna

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Paesi Bassi

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

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

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Rivaroxaban Accord 15 mg compresse rivestite con film
Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Rivaroxaban Accord
3. Come prendere Rivaroxaban Accord
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rivaroxaban Accord
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Rivaroxaban Accord e a cosa serve

Rivaroxaban Accord 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.

Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord

Non prenda Rivaroxaban Accord
- 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 Rivaroxaban Accord e informi il medico se una delle condizioni descritte la riguarda.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Rivaroxaban Accord.

Faccia particolare attenzione con Rivaroxaban Accord

- 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 Rivaroxaban Accord")
  - 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 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 sa di avere una malattia chiamata sindrome antifosfolipidica (un disturbo del sistema immnunitario 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 Rivaroxaban Accord. 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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

Rivaroxaban Accord **non è raccomandata nelle persone al di sotto dei 18 anni di età** in quanto è progettata specificatamente per l'inizio dell trattamento di pazienti adulti e non è appropriata per l'uso in bambini e adolescenti.

Altri medicinali e Rivaroxaban Accord

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 Rivaroxaban Accord, perché l'effetto di Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord, poiché l'effetto di Rivaroxaban Accord può essere ridotto. Il medico deciderà se deve essere trattato con Rivaroxaban Accord e se deve essere tenuto sotto stretta osservazione.

Gravidanza e allattamento
Non prenda Rivaroxaban Accord durante la gravidanza o l'allattamento. Se esiste la possibilità che resti incinta, usi un metodo anticoncezionale affidabile durante l'assunzione di Rivaroxaban Accord. Se rimane incinta mentre assume questo medicinale, informi immediatamente il medico, che deciderà come proseguire il trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Rivaroxaban Accord 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 e non usi strumenti o macchinari.

Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord attraverso un tubo inserito nello stomaco.

Quale dose prendere
La dose raccomandata è una compressa di Rivaroxaban Accord da 15 mg due volte al giorno nelle prime 3 settimane. Dopo 3 settimane, la dose raccomandata è una compressa di Rivaroxaban Accord da 20 mg una volta al giorno.
Questa confezione di inizio trattamento da 15 mg e 20 mg di Rivaroxaban Accord è da utilizzare solo per le prime 4 settimane di trattamento. Terminata questa confezione, il trattamento continuerà con Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord
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 Rivaroxaban Accord di quanto deve
Si rivolga immediatamente al medico se ha preso troppe compresse di Rivaroxaban Accord. Se ha preso una quantità eccessiva di Rivaroxaban Accord, il rischio di sanguinamenti aumenta.

Se dimentica di prendere Rivaroxaban Accord
- 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 Rivaroxaban Accord
Non interrompa l'assunzione di Rivaroxaban Accord senza averne prima parlato con il medico, perché Rivaroxaban Accord 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 per ridurre la formazione di trombi Rivaroxaban Accord 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, diminuzione del 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, affanno, dolore al petto o angina pectoris,

Il medico potrà decidere di tenerla sotto stretta osservazione o modificare il tipo di trattamento.

Segni di severe reazioni cutanee

- eruzione cutanea diffusa ed intensa, vescicole o lesioni della mucosa, ad esempio nella bocca o negli occhi (Sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi edipermica tossica).
- una reazione al farmaco che causa eruzione cutanea, febbre, infiammazione degli organi interni, anomalie del sangue e malattie che interessano tutto il corpo (sindrome di DRESS). La frequenza di questo effetto indesiderato è molto rara (può interessare fino a 1 persona su 10.000).

Segni di gravi reazioni allergiche

- gonfiore del viso, delle labbra, della bocca, della lingua o della gola; difficoltà di deglutizione; orticaria e difficoltà respiratorie; improvvisa riduzione della pressione sanguigna. Le frequenze di queste severe reazioni allergichesono molto rare (reazioni anafilattiche, tra cui shock anafilattico; possono interessare fino a 1 persona su 10.000) e non comuni (angioedema ed edema allergico; possono interessare fino a 1 persona su 100).

Elenco complessivo dei possibili effetti indesiderati:

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):
- riduzione del numero di globuli rossi, che può essere causa di pallore e di debolezza o affanno
- sanguinamento nello stomaco o nell'intestino, sanguinamento urogenitale (inclusi sangue nelle urine e mestruazioni abbondanti), perdita di 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, cattiva digestione, sensazione o stato di malessere, stitichezza, diarrea
- bassa pressione sanguigna (i sintomi comprendono capogiro o svenimento in posizione eretta)
- diminuzione delle forze e dell'energia (debolezza, stanchezza), mal di testa, capogiro,
- eruzione cutanea, prurito
- aumento di alcuni enzimi del fegato negli esami del sangue

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):
- sanguinamento nel cervello o all'interno del cranio (vedere sopra, segni di sanguinamento)
- sanguinamento in un'articolazione, che causa dolore e gonfiore
- trombocitopenia (diminuzione delle piastrine, che sono cellule che consentono al sangue di coagulare)
- reazioni allergiche, incluse reazioni allergiche cutanee
- malfunzionamento del fegato (può essere accertato con le analisi effettuate dal medico)
- analisi del sangue possono evidenziare un aumento della bilirubina, di alcuni enzimi del pancreas o del fegato o del numero di piastrine
- svenimento
- malessere
- battito cardiaco accelerato
- bocca asciutta
- orticaria

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000):
- sanguinamento in un muscolo
- colestasi (diminuzione del flusso della bile, una sostanza prodotta dal fegato), epatite incluso danno epatocellulare (infiammazione del fegato incluso danno epatico)
- colorazione gialla della pelle e degli occhi (ittero)
- 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)

- aumento della pressione nei muscoli delle gambe o delle braccia dopo un sanguinamento, che causa dolore, gonfiore, alterazioni della sensibilità, 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 Rivaroxaban Accord

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 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 Rivaroxaban Accord
- Il principio attivo è rivaroxaban. Ogni compressa contiene rispettivamente 15 mg o 20 mg di rivaroxaban.
- Gli altri componenti sono:

Nucleo della compressa
Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica (E468)
Sodio laurilsolfato (E487)
Ipromellosa 2910 (viscosità nominale 5,1 mPa.S) (E464)

Cellulosa microcristallina (E460)
Silice colloidale anidra (E551)
Magnesio stearato (E572)

Pellicola di rivestimento
Macrogol 4000 (E1521)
Ipromellosa 2910 (viscosità nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)

Descrizione dell'aspetto di Rivaroxaban Accord e contenuto della confezione
Rivaroxaban Accord 15 mg: compresse di colore rosso, rotonde, biconvesse, con diametro di 5,00 mm circa, rivestite con film, con "IL" impresso su un lato e "2" e lisce sull'altro lato.
Rivaroxaban Accord 20 mg: compresse di colore rosso scuro, rotonde, biconvesse, con diametro di 6,00 mm circa, rivestite con film, con "IL3" impresso su un lato e lisce 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcellona, 08039
Spagna

Produttore

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Polonia

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcellona, Spagna

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Paesi Bassi

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

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