

## **Rivaroxaban Guida per il prescrittore**

Questo Materiale Educazionale (ME) contiene importanti informazioni sulla sicurezza di Rivaroxaban e consigli sulla minimizzazione dei rischi.

### **SEGNALAZIONE DELLE SOSPETTE REAZIONI AVVERSE**

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

## Indice

1.	INDICAZIONI DI UTILIZZO .....	3
2.	ADULTI: PREVENZIONE DELL'ICTUS NELLA FA NON VALVOLARE.....	4
3.	ADULTI E BAMBINI: TRATTAMENTO DI TVP E EP E PREVENZIONE DI TVP RICORRENTI E EP .....	5
3.1	RACCOMANDAZIONI SUL DOSAGGIO .....	6
4.	ADULTI: PREVENZIONE DELLA TEV IN PAZIENTI ADULTI SOTTOPOSTI A CHIRURGIA SOSTITUTIVA ELETTIVA DELL'ANCA O DEL GINOCCHIO.....	10
4.1	RACCOMANDAZIONI DI DOSAGGIO .....	10
5.	ADULTI: USO NELLA MALATTIA DELL'ARTERIA CORONARIA E NELLA MALATTIA DELL'ARTERIA PERIFERICA .....	11
5.1	RACCOMANDAZIONI SUL DOSAGGIO .....	11
6.	ADULTI: USO IN PREVENZIONE SECONDARIA DELLA SCA (SINDROME CORONARIA ACUTA).....	12
6.1	RACCOMANDAZIONI SUL DOSAGGIO .....	12
7.	ASSUNZIONE ORALE.....	13
8.	GESTIONE PERIOPERATORIA .....	15
9.	ANESTESIA SPINALE/EPIDURALE O PUNTURA .....	15
10.	CONVERSIONE DAGLI ANTAGONISTI DELLA VITAMINA K (VKA) A RIVAROXABAN.....	16
11.	CONVERSIONE DA RIVAROXABAN A VKA.....	16
12.	CONVERSIONE DA ANTICOAGULANTI PARENTERALI A RIVAROXABAN .....	17
13.	CONVERSIONE DA RIVAROXABAN A ANTICOAGULANTI PARENTERALI .....	17
14.	CONTROINDICAZIONI.....	17
15.	SOVRADOSAGGIO .....	20
16.	COME GESTIRE LE COMPLICAZIONI DEL SANGUINAMENTO .....	21
17.	TEST DI COAGULAZIONE.....	21

## 1. INDICAZIONI DI UTILIZZO

Questa guida deve essere utilizzata per supportare l'uso appropriato di Rivaroxaban nelle seguenti indicazioni:

La presente guida include le seguenti informazioni:

- Raccomandazioni sul dosaggio
- Assunzione orale
- Gestione preoperatoria
- Controindicazioni
- Sovradosaggio
- Come gestire le complicazioni emorragiche
- Test di coagulazione

### **Guida per il Prescrittore**

La Guida per il Prescrittore fornisce raccomandazioni per l'uso di Rivaroxaban al fine di minimizzare il rischio di sanguinamento durante il trattamento con Rivaroxaban e fornisce raccomandazioni relative all'uso corretto di rivaroxaban nella popolazione pediatrica.

La Guida del Prescrittore non sostituisce il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di Rivaroxaban.

Prima della prescrizione legga sempre il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di rivaroxaban.

### **Scheda per il paziente**

Ogni paziente a cui è stato prescritto Rivaroxaban riceve una scheda di allerta presente all'interno di ogni singola confezione. Si prega di spiegare le implicazioni del trattamento anticoagulante ai pazienti e/o al caregiver, evidenziando in particolare la necessità di:

- Adesione al trattamento
- Assunzione del farmaco con il cibo (solo per 15 mg e 20 mg)
- Riconoscere segni o sintomi di sanguinamento
- Quando rivolgersi al medico

La scheda di allerta per il paziente informerà i medici e i dentisti sul trattamento anticoagulante del paziente e conterrà le informazioni sulle persone da contattare in caso di emergenza.

Si prega di informare i pazienti o chi si prende cura di loro di portare sempre con sé la scheda per il paziente e di presentarla ad ogni operatore sanitario. Si prega inoltre di istruire il paziente a spuntare la casella appropriata sulla scheda per il paziente corrispondente alla dose che sta assumendo.

## **2. ADULTI: PREVENZIONE DELL'ICTUS NELLA FA NON VALVOLARE**

La dose raccomandata per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV) con uno o più fattori di rischio, come insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età  $\geq 75$  anni, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio (TIA) è 20 mg una volta al giorno.

### ***Pazienti con compromissione renale:***

Nei pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina [CrCl] 30-49 ml/min) o grave (CrCl15-29 ml/min) la dose raccomandata è 15 mg una volta al giorno. Rivaroxaban deve essere usato con cautela nei pazienti con grave compromissione renale (CrCl15-29 ml/min), poiché i dati clinici limitati indicano una concentrazione plasmatica significativamente aumentata. L'uso non è raccomandato in pazienti con CrCl < 15 ml/min. Rivaroxaban deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale che ricevono in concomitanza altri medicinali che aumentano le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban.

### ***Durata della terapia:***

Rivaroxaban deve essere somministrato a lungo termine a condizione che il beneficio della terapia di prevenzione dell'ictus superi il potenziale rischio di sanguinamento.

### ***Dose dimenticata:***

In caso di dimenticanza di una dose, il paziente deve assumere Rivaroxaban immediatamente e continuare il giorno successivo con l'assunzione una volta al giorno come raccomandato. La

dose non deve essere raddoppiata nello stesso giorno per compensare la dimenticanza della dose.

***Pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica (PCI) con posizionamento di stent:***

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

***Pazienti sottoposti a cardioversione:***

Rivaroxaban può essere iniziato o continuato in pazienti che necessitano di cardioversione. Per la cardioversione guidata da ecocardiogramma transoesofageo (TEE) in pazienti non precedentemente trattati con anticoagulanti, il trattamento con Rivaroxaban deve essere iniziato almeno 4 ore prima della cardioversione per assicurare un'adeguata anticoagulazione. Per tutti i pazienti, prima d'iniziare la cardioversione è necessario avere conferma che rivaroxaban sia stato assunto come prescritto. Le decisioni sull'inizio e la durata del trattamento devono prendere in considerazione le raccomandazioni delle linee guida stabilite per il trattamento anticoagulante nei pazienti sottoposti a cardioversione.

**3. ADULTI E BAMBINI: TRATTAMENTO DI TVP E EP E PREVENZIONE DI TVP RICORRENTI E EP**

**BAMBINI E ADOLESCENTI: TRATTAMENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV) E PREVENZIONE DELLE RECIDIVE DI TEV**

Trattamento di TVP e EP e prevenzione di TVP e EP ricorrenti in adulti e bambini (non raccomandato per l'uso in pazienti con PE emodinamicamente instabile).

Trattamento del tromboembolismo venoso (TEV) e prevenzione delle recidive di TEV nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni con dosaggio basato sul peso corporeo dopo almeno 5 giorni di trattamento anticoagulante parenterale iniziale.

### **3.1 RACCOMANDAZIONI SUL DOSAGGIO**

#### **Adulti**

I pazienti adulti sono inizialmente trattati con 15 mg di rivaroxaban due volte al giorno per le prime tre settimane. Questo trattamento iniziale è seguito da 20 mg di rivaroxaban una volta al giorno per il periodo di trattamento continuato. Per i pazienti con TVP/EP e compromissione renale può essere considerata una riduzione della dose.

Quando è indicata la prevenzione della TVP e dell'EP di lunga durata (dopo il completamento di almeno 6 mesi di terapia per TVP o EP), la dose raccomandata è di 10 mg una volta al giorno. Nei pazienti in cui il rischio di TVP o EP ricorrente è considerato alto, come quelli con comorbidità complicate, o che hanno sviluppato TVP e EP ricorrente in corso di prevenzione di lunga durata con Rivaroxaban 10 mg una volta al giorno, deve essere presa in considerazione una dose di Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno.

Rivaroxaban 10 mg non è raccomandato per il trattamento iniziale di 6 mesi di TVP o EP.

#### **Bambini**

Rivaroxaban in compresse/capsule è indicato nei bambini, **ove previsto secondo Riassunto Caratteristiche del Prodotto (RCP)** di ciascun prodotto medicinale delle aziende sopra riportate.

Per maggiori informazioni al riguardo fare riferimento a ciascun RCP.

Ove previsto in RCP, Rivaroxaban in compresse/capsule, è indicato come di seguito riepilogato:

- per i 15 mg l'utilizzo in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni e peso compreso tra 30 e 50 kg (dopo almeno 5 giorni di trattamento anticoagulante parenterale iniziale)
- per i 20 mg l'utilizzo in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni e peso superiore a 50 kg (dopo almeno 5 giorni di trattamento anticoagulante parenterale iniziale)

Rivaroxaban non è raccomandato per l'uso in bambini di età inferiore ai 6 mesi che:

- alla nascita avevano <37 settimane di gestazione, o
- hanno un peso corporeo inferiore a 2,6 kg, o

- che hanno avuto meno di 10 giorni di alimentazione orale.

Il trattamento del TEV e la prevenzione delle recidive di TEV con Rivaroxaban devono essere iniziati dopo  $\geq 5$  giorni di trattamento anticoagulante iniziale con eparine parenterali.

Il dosaggio è basato sul peso corporeo. Per assicurare il mantenimento di una dose terapeutica, il peso del bambino deve essere monitorato e la dose deve essere rivista regolarmente. Gli aggiustamenti della dose devono essere fatti solo in base ai cambiamenti del peso corporeo.

Rivaroxaban 15 mg compresse, Rivaroxaban 20 compresse mg possono essere utilizzati per ottenere la dose appropriata basata sul peso, in base alle diverse indicazioni riportate nei singoli RCP.

- Per i bambini e gli adolescenti di età inferiore a 18 anni e peso  $\geq 30$  e  $< 50$  kg, usare il dosaggio da 15 mg
- Per i bambini e gli adolescenti di età inferiore a 18 anni e peso  $> 50$  kg, usare il dosaggio da 20 mg

**Schema di dosaggio di Rivaroxaban adattato al peso corporeo nei bambini dalla nascita a meno di 18 anni di età in mg di compresse o capsule in base alle diverse indicazioni riportate nei singoli RCP.**

Forma farmaceutica	Peso corporeo [kg]		Regime [mg]			Dose giornaliera totale [mg]
	Min	Max	OD Una volta al giorno	BID Due volte al giorno	TID Tre volte al giorno	
Compresse, capsule	30	<50	15mg			15mg
	$\leq 50$		20mg			20mg

#### **Pazienti con compromissione renale:**

**Adulti** Rivaroxaban deve essere usato con cautela nei pazienti con grave compromissione renale ( $\text{CrCl } 15-29 \text{ ml/min}$ ) e non è raccomandato nei pazienti con  $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ . Dati clinici limitati per pazienti con grave compromissione renale ( $\text{CrCl } 15-29 \text{ ml/min}$ ) indicano che le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban sono significativamente aumentate. Pertanto, Rivaroxaban deve essere usato con cautela in questi pazienti.

I pazienti con compromissione renale moderata (CrCl 30-49 ml/min) o grave (CrCl 15-29 ml/min) trattati per TVP acuta, EP acuta e prevenzione di TVP ed EP ricorrenti non richiedono una riduzione della dose.

Tuttavia, durante la fase di trattamento continuato, una riduzione della dose da 20 mg una volta al giorno a 15 mg una volta al giorno dovrebbe essere presa in considerazione se il rischio di sanguinamento del paziente è superiore al rischio di TVP ed EP ricorrente. La raccomandazione per l'uso di 15 mg si basa su modelli farmacocinetici (PK) e non è stata studiata in questo contesto clinico. Quando la dose raccomandata è di 10 mg una volta al giorno, non è necessario alcun aggiustamento della dose dalla dose raccomandata.

Rivaroxaban deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale che ricevono in concomitanza altri medicinali che aumentano le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban.

### **Bambini**

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei bambini di età  $\geq 1$  anno in bambini e adolescenti con compromissione renale lieve (tasso di filtrazione glomerulare:  $50 \text{ ml} \leq 80 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ), sulla base dei dati negli adulti e dei dati limitati nei pazienti pediatrici. Rivaroxaban non è raccomandato nei bambini e adolescenti di età  $\geq 1$  anno con compromissione renale moderata o grave (tasso di filtrazione glomerulare  $< 50 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ), poiché non sono disponibili dati clinici.

### **Durata della terapia:**

#### **Adulti**

La durata della terapia deve essere individualizzata dopo aver valutato il beneficio del trattamento rispetto al rischio di sanguinamento. La sorveglianza clinica in linea con la pratica dell'anticoagulazione è raccomandata durante tutto il periodo di trattamento.

### **Bambini**

#### **Tutti i bambini, tranne quelli di età $< 2$ anni con trombosi correlata a catetere**

La terapia con Rivaroxaban deve essere protratta per almeno 3 mesi nei bambini e negli adolescenti, in accordo alle informazioni riportate in ciascun RCP ove previsto l'utilizzo pediatrico. Il trattamento può essere esteso fino a 12 mesi quando clinicamente necessario. Il

beneficio-rischio di continuare la terapia dopo 3 mesi deve essere valutato su base individuale tenendo conto del rischio di trombosi ricorrente rispetto al potenziale rischio di sanguinamento.

### **Bambini di età <2 anni con trombosi legata al catetere**

La terapia con Rivaroxaban deve essere protratta per almeno 1 mese. Il trattamento può essere esteso fino a 3 mesi quando clinicamente necessario. Il beneficio-rischio di continuare la terapia dopo 1 mese deve essere valutato su base individuale tenendo conto del rischio di trombosi ricorrente rispetto al potenziale rischio di sanguinamento.

### **Dose dimenticata:**

#### **Adulti**

**Periodo di trattamento due volte al giorno** (15 mg bid per le prime tre settimane): In caso di dimenticanza di una dose, il paziente deve prendere Rivaroxaban immediatamente per garantire l'assunzione di 30 mg di Rivaroxaban al giorno. In questo caso due compresse da 15 mg possono essere prese in una volta. Continuare con la regolare assunzione di 15 mg due volte al giorno il giorno seguente.

**Periodo di trattamento una volta al giorno** (oltre le tre settimane): In caso di dimenticanza di una dose, il paziente deve assumere Rivaroxaban immediatamente e continuare il giorno seguente con l'assunzione una volta al giorno come raccomandato. La dose non deve essere raddoppiata nello stesso giorno per compensare la dimenticanza della dose.

#### **Bambini**

- **Regime una volta al giorno:** Una dose dimenticata deve essere assunta il più presto possibile dopo essersene accorti, ma solo se nello stesso giorno. Se questo non è possibile, il paziente deve saltare la dose e continuare con la dose successiva come prescritto. Il paziente non deve prendere due dosi per compensare la dimenticanza della dose.
- **Regime due volte al giorno:** Una dose mattutina dimenticata deve essere presa immediatamente dopo essersene accorti, anche insieme alla dose serale. Una dose serale dimenticata può solo essere presa la sera stessa, il paziente non deve prendere due dosi il mattino successivo.

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

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

#### **4. ADULTI: PREVENZIONE DELLA TEV IN PAZIENTI ADULTI SOTTOPOSTI A CHIRURGIA SOSTITUTIVA ELETTIVA DELL'ANCA O DEL GINOCCHIO**

##### **4.1 RACCOMANDAZIONI DI DOSAGGIO**

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

##### **Pazienti con compromissione renale:**

Rivaroxaban deve essere usato con cautela nei pazienti con grave ( $\text{CrCl} 15 - 29 \text{ ml/min}$ ) compromissione renale. L'uso non è raccomandato in pazienti con  $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$  (vedi sezioni 4.2 e 5.2 dell'RCP).

I pazienti con compromissione renale lieve ( $\text{CrCl} 50-80 \text{ ml/min}$ ) o moderata ( $\text{CrCl} 30-49 \text{ ml/min}$ ) trattati per la prevenzione di TEV in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva dell'anca o del ginocchio non richiedono una riduzione della dose.

Nei pazienti con compromissione renale moderata ( $\text{CrCl} 30 - 49 \text{ ml/min}$ ) che ricevono in concomitanza altri medicinali che aumentano le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban, Rivaroxaban deve essere usato con cautela.

##### **Durata della terapia:**

La durata del trattamento dipende dal rischio individuale del paziente per il tromboembolismo venoso che è determinato dal tipo di chirurgia ortopedica.

- Per i pazienti sottoposti a chirurgia maggiore dell'anca, si raccomanda una durata del trattamento di 5 settimane
- Per i pazienti sottoposti a chirurgia maggiore del ginocchio, si raccomanda una durata del trattamento di 2 settimane

##### **Dose dimenticata:**

In caso di dimenticanza di una dose, il paziente deve assumere Rivaroxaban immediatamente e poi continuare il giorno seguente con l'assunzione una volta al giorno come prima. La dose non deve essere raddoppiata nello stesso giorno per compensare la dimenticanza della dose.

## **5. ADULTI: USO NELLA MALATTIA DELL'ARTERIA CORONARIA E NELLA MALATTIA DELL'ARTERIA PERIFERICA**

Prevenzione degli eventi aterotrombotici in pazienti adulti con malattia coronarica (CAD) o malattia arteriosa periferica sintomatica (PAD) ad alto rischio di eventi ischemici.

### **5.1 RACCOMANDAZIONI SUL DOSAGGIO**

**I pazienti che assumono Rivaroxaban 2.5 mg due volte al giorno devono assumere anche una dose giornaliera di 75-100 mg di acido acetilsalicilico (ASA).**

Nei pazienti sottoposti con successo a una procedura di rivascolarizzazione dell'arto inferiore (chirurgica o endovascolare, inclusi i procedimenti ibridi) per PAD sintomatica, il trattamento non deve essere iniziato finché non è stata ottenuta l'emostasi (vedere anche il paragrafo 5.1 del RCP).

#### **Pazienti con compromissione renale:**

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve (CrCl 50 - 80 ml/min) o moderata (CrCl 30 - 49 ml/min). Rivaroxaban deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale grave (CrCl 15-29 ml/min) e non è raccomandato nei pazienti con CrCl <15 ml/min.

Nei pazienti con compromissione renale moderata (CrCl 30-49 ml/min) che ricevono in concomitanza altri medicinali che aumentano le concentrazioni plasmatiche di Rivaroxaban, Rivaroxaban deve essere usato con cautela.

#### **Durata della terapia:**

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

#### **Dose dimenticata:**

In caso di dimenticanza di una dose, il paziente deve continuare con la dose regolare di 2,5 mg di Rivaroxaban come raccomandato al momento successivo previsto. La dose non deve essere raddoppiata per compensare la dimenticanza della dose.

## **6. ADULTI: USO IN PREVENZIONE SECONDARIA DELLA SCA (SINDROME CORONARIA ACUTA)**

Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti dopo un SCA con biomarcatori cardiaci elevati, co-somministrato con acido acetilsalicilico (ASA) da solo o con ASA più clopidogrel o ticlopidina.

### **6.1 RACCOMANDAZIONI SUL DOSAGGIO**

La dose raccomandata di Rivaroxaban è di 2,5 mg due volte al giorno, iniziando il prima possibile dopo la stabilizzazione dell'evento SCA ma non prima di 24 ore dopo il ricovero in ospedale e nel momento in cui la terapia anticoagulante parenterale verrebbe normalmente interrotta.

**Oltre a Rivaroxaban 2,5 mg, i pazienti devono assumere anche 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 o una dose giornaliera standard di ticlopidina.**

Il trattamento in combinazione con altri agenti antiplastrinici, per esempio prasugrel o ticagrelor, non è stato studiato e non è raccomandato.

### **Pazienti con compromissione renale:**

Rivaroxaban deve essere usato con cautela nei pazienti con grave compromissione renale (CrCl 15-29 ml/min), in quanto dati clinici limitati indicano una concentrazione plasmatica significativamente aumentata, con conseguente aumento del rischio di sanguinamento. L'uso non è raccomandato nei pazienti con CrCl <15 ml/min. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve (CrCl 50-80 ml/min) o moderata (CrCl 30-49 ml/min).

Rivaroxaban deve essere usato con cautela, nei pazienti con compromissione renale moderata (CrCl 30-49 ml/min) che ricevono in concomitanza altri medicinali che aumentano le concentrazioni plasmatiche di Rivaroxaban.

### **Durata della terapia:**

Il trattamento deve essere regolarmente valutato nel singolo paziente soppesando il rischio di eventi ischemici contro i rischi di sanguinamento. L'estensione del trattamento oltre i 12 mesi deve essere fatta su base individuale del paziente poiché l'esperienza fino a 24 mesi è limitata.

#### **Dose dimenticata:**

In caso di dimenticanza di una dose, il paziente deve continuare con la dose regolare di 2,5 mg di Rivaroxaban come raccomandato al momento successivo previsto. La dose non deve essere raddoppiata per compensare la dimenticanza della dose.

## **7. ASSUNZIONE ORALE**

Rivaroxaban 2,5 mg e 10 mg possono essere assunte con o senza cibo.

**Rivaroxaban 15 mg e 20 mg devono essere assunti con il cibo.** L'assunzione di queste dosi con il cibo allo stesso tempo supporta l'assorbimento adeguato del farmaco, garantendo così un'elevata biodisponibilità orale.

#### **Adulti**

Per i pazienti che non sono in grado di deglutire le compresse intere, una compressa di Rivaroxaban può essere frantumata e mescolata con acqua o purea di mela immediatamente prima dell'uso e poi somministrata per via orale. Dopo la somministrazione di compresse frantumate di Rivaroxaban 15 mg o 20 mg, la dose deve essere immediatamente seguita dall'assunzione cibo.

La compressa di Rivaroxaban frantumata può anche essere somministrata attraverso sondino gastrico dopo la conferma del corretto posizionamento gastrico del tubo. La compressa frantumata deve essere somministrata in una piccola quantità di acqua attraverso un sondino gastrico, che successivamente deve essere lavato con acqua. Dopo la somministrazione di compresse rivestite con film frantumate di Rivaroxaban da 15 mg o 20 mg, la dose deve essere immediatamente seguita da alimentazione enterale.

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

La somministrazione del contenuto delle capsule rigide da 15 mg o 20 mg di Rivaroxaban, deve essere seguita immediatamente dall'assunzione di cibo.

Il contenuto disperso della capsula Rivaroxaban può anche essere somministrato tramite sonda gastrica, previa conferma del corretto posizionamento della sonda. Il contenuto della capsula deve essere somministrato con una piccola quantità d'acqua (50 ml) tramite sonda gastrica, che successivamente deve essere risciacquata con acqua. Dopo la somministrazione del contenuto disperso delle capsule rigide di Rivaroxaban 15 mg e 20 mg, la dose deve essere immediatamente seguita dall'alimentazione enterale.

## **Bambini**

### **Nel caso di utilizzo di Rivaroxaban in compresse:**

Frantumando la compressa da 15mg o 20mg e mescolandola con acqua o cibi morbidi come la purea di mele immediatamente prima dell'uso e somministrata per via orale. La compressa frantumata di Rivaroxaban può essere somministrata tramite sondino nasogastrico o gastrico. Il posizionamento gastrico del tubo deve essere confermato prima di somministrare Rivaroxaban. Evitare la somministrazione di Rivaroxaban distale allo stomaco.

### **Nel caso di utilizzo di Rivaroxaban in capsule:**

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

La somministrazione del contenuto delle capsule rigide da 15 mg o 20 mg di Rivaroxaban, deve essere seguita immediatamente dall'assunzione di cibo.

Il contenuto disperso della capsula Rivaroxaban può anche essere somministrato tramite sonda gastrica, previa conferma del corretto posizionamento della sonda. Il contenuto della capsula deve essere somministrato con una piccola quantità d'acqua (50 ml) tramite sonda gastrica, che successivamente deve essere risciacquata con acqua. Dopo la somministrazione del contenuto disperso delle capsule rigide di Rivaroxaban 15 mg e 20 mg, la dose deve essere immediatamente seguita dall'alimentazione enterale.

## **8. GESTIONE PERIOPERATORIA**

Se è necessaria una procedura invasiva o un intervento chirurgico, Rivaroxaban 10/15/20 mg deve essere interrotto almeno 24 ore prima dell'intervento e Rivaroxaban 2,5 mg almeno 12 ore prima, se possibile, e sulla base del giudizio clinico del medico. Se la procedura non può essere ritardata, l'aumento del rischio di sanguinamento dovuto a Rivaroxaban deve essere valutato rispetto all'urgenza dell'intervento.

L'assunzione di Rivaroxaban deve essere ripresa il più presto possibile dopo la procedura invasiva o l'intervento chirurgico, a condizione che la situazione clinica lo permetta e che sia stata ottenuta un'emostasi adeguata.

## **9. ANESTESIA SPINALE/EPIDURALE O PUNTURA**

Quando viene impiegata l'anestesia o la puntura neurassiale (spinale/epidurale), i pazienti trattati con agenti antitrombotici sono a rischio di sviluppare un ematoma epidurale o spinale che può causare una paralisi a lungo termine o permanente. Il rischio di questi eventi può essere aumentato da:

- uso post-operatorio di cateteri epidurali a permanenza;
- uso concomitante di medicinali che influenzano l'emostasi;
- puntura epidurale o spinale traumatica o ripetuta.

I pazienti devono essere frequentemente monitorati per segni e sintomi di compromissione neurologica (ad esempio intorpidimento o debolezza delle gambe, disfunzione intestinale o vescicale). Se si nota una compromissione neurologica, sono necessari una diagnosi e un trattamento immediati. Prima dell'intervento neurassiale il medico deve considerare il potenziale beneficio rispetto al rischio in pazienti in terapia anticoagulante o in pazienti da sottoporre a terapia anticoagulante per la tromboprofilassi.

Non c'è esperienza clinica con l'uso di 2,5 mg, 15 mg o 20 mg di Rivaroxaban in queste situazioni. Per ridurre il potenziale rischio di sanguinamento associato all'uso concomitante di Rivaroxaban e anestesia neurassiale (epidurale/spinale) o puntura spinale, considerare il profilo farmacocinetico di Rivaroxaban. È preferibile posizionare o rimuovere un catetere epidurale o eseguire una puntura quando si stima che l'effetto anticoagulante di Rivaroxaban sia basso. Tuttavia, la tempistica esatta per raggiungere un effetto anticoagulante sufficientemente basso in ogni paziente non è nota. Per il posizionamento/rimozione di un catetere epidurale e sulla

base delle caratteristiche generali della PK, dopo l'ultima somministrazione di Rivaroxaban devono trascorrere almeno 2 emivite, cioè almeno 18 ore nei pazienti giovani e 26 ore nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2 dell'RCP). Dopo la rimozione del catetere, devono trascorrere almeno 6 ore prima della somministrazione della successiva dose di Rivaroxaban. In caso di puntura traumatica, la somministrazione di Rivaroxaban deve essere ritardata di 24 ore.

Non sono disponibili dati sul posizionamento o la rimozione di un catetere neurassiale nei bambini durante la somministrazione di Rivaroxaban. Interrompere Rivaroxaban e considerare un anticoagulante parenterale a breve durata d'azione.

## **10. CONVERSIONE DAGLI ANTAGONISTI DELLA VITAMINA K (VKA) A RIVAROXABAN**

Per i pazienti trattati per la **prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica**, il trattamento con VKA deve essere interrotto e la terapia con Rivaroxaban deve essere iniziata quando **l'INR è  $\leq 3,0$** .

Per i pazienti trattati per **TVP, EP e prevenzione di TVP e EP ricorrenti e per il trattamento della TEV e prevenzione delle recidive in pazienti pediatrici**, il trattamento con VKA deve essere interrotto e la terapia con Rivaroxaban deve essere iniziata quando **l'INR è  $\leq 2,5$** .

**La misurazione dell'INR non è appropriata per misurare l'attività anticoagulante di Rivaroxaban**, e quindi non deve essere usata per questo scopo. Il trattamento con solo Rivaroxaban non richiede un monitoraggio di routine della coagulazione.

## **11. CONVERSIONE DA RIVAROXABAN A VKA**

È importante assicurare un'adeguata anticoagulazione minimizzando il rischio di sanguinamento durante la conversione della terapia.

### **Adulti e bambini**

Durante la conversione a VKA, Rivaroxaban e VKA devono sovrapporsi finché l'INR è  $\geq 2,0$ .

Per i primi due giorni del periodo di conversione, deve essere utilizzato il dosaggio iniziale standard di VKA seguito dal dosaggio di VKA guidato dal test INR.

**La misurazione dell'INR non è appropriata per misurare l'attività anticoagulante di Rivaroxaban**. Mentre i pazienti stanno assumendo sia Rivaroxaban che VKA l'INR dovrebbe

**essere testato il giorno successivo, appena prima della dose successiva di Rivaroxaban (ma non entro 24 ore dalla dose precedente; prima di allora Rivaroxaban interferirà con il risultato INR).** Una volta che Rivaroxaban è stato interrotto, dopo 24 ore, i valori INR riflettono in modo affidabile il dosaggio di VKA. **Bambini e adolescenti con peso corporeo compreso tra 30 e 50 kg o maggiore di 50 kg, ove previsto l'utilizzo secondo quanto riportato nei singoli RCP**

I bambini che passano da Rivaroxaban a VKA devono continuare Rivaroxaban per 48 ore dopo la prima dose di VKA. Dopo 2 giorni di co-somministrazione un INR deve essere eseguito prima della successiva dose programmata di Rivaroxaban. Si consiglia di continuare la co-somministrazione di Rivaroxaban e VKA fino a quando l'INR è  $\geq 2.0$ .

## **12. CONVERSIONE DA ANTICOAGULANTI PARENTERALI A RIVAROXABAN**

- Pazienti trattati con un farmaco parenterale somministrato continuamente come l'eparina non frazionata per via endovenosa: Rivaroxaban dovrebbe essere iniziato al momento della sospensione
- Pazienti trattati con farmaco parenterale a dosaggio fisso come l'eparina a basso peso molecolare (LMWH): interrompere il farmaco parenterale e iniziare Rivaroxaban da 0 a 2 ore prima del momento della successiva somministrazione programmata del farmaco parenterale

## **13. CONVERSIONE DA RIVAROXABAN A ANTICOAGULANTI PARENTERALI**

La prima dose dell'anticoagulante parenterale deve essere somministrata all'ora in cui sarebbe stata assunta la successiva dose di Rivaroxaban.

## **14. CONTROINDICAZIONI**

Come tutti gli anticoagulanti, Rivaroxaban può aumentare il rischio di sanguinamento. Pertanto, Rivaroxaban è controindicato nei pazienti:

- Con emorragia attiva clinicamente significativa
- Con una lesione o condizione considerata un rischio significativo di sanguinamento maggiore, come nel caso di ulcerazioni gastrointestinali in corso o recenti, presenza di neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento, recenti lesioni cerebrali o spinali, recenti interventi chirurgici cerebrali, spinali o oftalmici, recenti emorragie

intracraniche, varici esofagee note o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o importanti anomalie vascolari intraspinali o intracerebrali

- In trattamento concomitante con altri anticoagulanti, ad esempio eparina non frazionata (UFH), eparina a basso peso molecolare (LMWH) (enoxaparina, dalteparina, ecc.), derivati dell'eparina (fondaparinux, ecc.), anticoagulanti orali (warfarin, dabigatran etexilato, apixaban, ecc.) eccetto in circostanze di cambio di terapia a o da Rivaroxaban o quando l'UFH viene somministrato a dosi necessarie per mantenere aperto un catetere venoso centrale o arterioso
- Con malattia epatica associata a coagulopatia e rischio di sanguinamento clinicamente rilevante, compresi i pazienti cirrotici di classe B e C di Child-Pugh
- Nei bambini, Rivaroxaban è controindicato sulla base dei dati ottenuti negli adulti poiché non sono disponibili dati clinici nei bambini con insufficienza epatica

#### **Rivaroxaban è inoltre controindicato nelle seguenti situazioni:**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Durante la gravidanza. Le donne in età fertile devono evitare una gravidanza durante il trattamento con Rivaroxaban
- Durante l'allattamento. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia

#### **POPOLAZIONI SPECIALI**

Il rischio di sanguinamento aumenta con l'aumentare dell'età. Diversi sottogruppi di pazienti sono a maggior rischio di sanguinamento e devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di complicazioni emorragiche. La decisione sul trattamento in questi pazienti deve essere assunta dopo aver valutato il beneficio del trattamento rispetto al rischio di sanguinamento:

#### **Pazienti con compromissione renale:**

- Vedere la sezione "raccomandazioni sul dosaggio" per i pazienti con compromissione renale

#### **Pazienti che assumono in concomitanza altri medicinali:**

- L'uso di Rivaroxaban non è raccomandato con azolo-antimicotici sistemici (come ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo) o inibitori della proteasi dell'HIV (ad esempio ritonavir)
- Occorre prestare attenzione nei pazienti che assumono contemporaneamente farmaci che influiscono sull'emostasi come i FANS, l'acido acetilsalicilico (ASA), gli inibitori dell'aggregazione piastrinica o gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI)
- Gli studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti. La portata delle interazioni nella popolazione pediatrica non è nota. Le avvertenze di cui sopra devono essere prese in considerazione anche per la popolazione pediatrica
- I pazienti in trattamento per SCA o CAD o PAD con Rivaroxaban e agenti antiplastrinici devono ricevere un trattamento concomitante con FANS solo se il beneficio supera il rischio di sanguinamento
- L'interazione con eritromicina, claritromicina o fluconazolo probabilmente non è clinicamente rilevante nella maggior parte dei pazienti, ma può essere potenzialmente significativa nei pazienti ad alto rischio (per i pazienti con compromissione renale vedere sopra)

Gli studi sulle interazioni sono stati condotti solo negli adulti. L'entità delle interazioni nella popolazione pediatrica non è nota. Le avvertenze sopra riportate devono essere prese in considerazione per la popolazione pediatrica.

#### **Pazienti con altri fattori di rischio emorragico:**

Come con altri antitrombotici, Rivaroxaban non è raccomandato in pazienti con un aumentato rischio di sanguinamento come:

- disturbi emorragici congeniti o acquisiti
- ipertensione arteriosa grave non controllata
- altre malattie gastrointestinali senza ulcerazione attiva che possono potenzialmente portare a complicazioni emorragiche (es. malattie infiammatorie intestinali, esofagite, gastrite e malattia da reflusso gastroesofageo)
- retinopatia vascolare
- bronchiectasia o storia di emorragia polmonare

### **Pazienti con valvole protesiche:**

La sicurezza e l'efficacia di Rivaroxaban non sono state studiate in pazienti con valvole cardiache protesiche; pertanto, non ci sono dati che supportino che Rivaroxaban fornisca un'adeguata anticoagulazione in questa popolazione di pazienti. Il trattamento con Rivaroxaban non è raccomandato per questi pazienti.

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

Nei pazienti con un evento trombotico acuto o una procedura vascolare e la necessità di una doppia terapia antiplastrinica, la continuazione di Rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno deve essere valutata a seconda del tipo di evento o procedura e regime antiplastrinico.

### **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.

## **15. SOVRADOSAGGIO**

A causa dell'assorbimento limitato ci si aspetta un effetto tetto con nessun ulteriore aumento dell'esposizione plasmatica media a dosi sovraterapeutiche di 50 mg di Rivaroxaban e oltre negli adulti; tuttavia, non sono disponibili dati a dosi sovraterapeutiche nei bambini. Nei bambini è stata riscontrata una diminuzione della biodisponibilità relativa per dosi crescenti (in mg/kg di peso corporeo), suggerendo limitazioni di assorbimento per dosi più elevate, anche quando assunto insieme al cibo. È disponibile un agente invertitore specifico che antagonizza l'effetto farmacodinamico del rivaroxaban (fare riferimento all'RCP di andexanet alfa), tuttavia

l'uso non è stato stabilito nei bambini. Si può prendere in considerazione l'uso di carbone attivo per ridurre l'assorbimento in caso di sovradosaggio.

## **16. COME GESTIRE LE COMPLICAZIONI DEL SANGUINAMENTO**

Se dovesse insorgere una complicazione emorragica in un paziente che assume Rivaroxaban, la successiva somministrazione di Rivaroxaban dovrebbe essere ritardata o il trattamento deve essere interrotto a seconda dei casi.

La gestione personalizzata dell'emorragia può includere:

- Trattamento sintomatico, come la compressione meccanica, l'intervento chirurgico, la sostituzione dei fluidi e il supporto emodinamico, la trasfusione di prodotti o componenti del sangue
- Se l'emorragia non può essere controllata con le misure di cui sopra, deve essere presa in considerazione la somministrazione di un agente inibitore specifico del fattore Xa (andexanet alfa) o di un agente inibitore specifico del procoagulante, come il concentrato di complesso protrombinico (PCC), il concentrato di complesso protrombinico attivato (APCC) o il fattore VIIa ricombinante (r-FVIIa). Tuttavia, attualmente esiste un'esperienza clinica molto limitata sull'uso di questi medicinali negli adulti e nei bambini che ricevono Rivaroxaban. A causa dell'elevato legame alle proteine plasmatiche, non si prevede che Rivaroxaban sia dializzabile.

## **17. TEST DI COAGULAZIONE**

Rivaroxaban non richiede un monitoraggio di routine della coagulazione. Tuttavia, la misurazione dei livelli di Rivaroxaban può essere utile in situazioni eccezionali in cui la conoscenza dell'esposizione a Rivaroxaban può aiutare a prendere decisioni cliniche, ad esempio in caso di sovradosaggio e interventi chirurgici di emergenza.

Sono disponibili in commercio test anti-FXa con calibratori specifici per Rivaroxaban-(rivaroxaban) per misurare i livelli di rivaroxaban. Se clinicamente indicato, lo stato emostatico può essere valutato anche anche in base al tempo di protrombina (PT) utilizzando la neoplastina come descritto nell'RCP.

I seguenti test di coagulazione danno valori aumentati: PT, tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT) e PT INR calcolato. Poiché l'INR è stato sviluppato per valutare gli effetti dei

VKA sul PT, non è quindi appropriato usare l'INR per misurare l'attività di Rivaroxaban. Le decisioni relative al dosaggio o al trattamento non devono essere basate sui risultati dell'INR, tranne nel caso di conversione da Rivaroxaban a VKA come descritto sopra.

## TABELLA RIASSUNTIVA DEL DOSAGGIO

Si prega di consultare l'RCP per informazioni complete sul prodotto

INDICAZIONE <sup>1</sup>	DOSAGGIO <sup>1</sup>	POPOLAZIONE DI PAZIENTI SPECIALI <sup>1</sup>
<b>Prevenzione dell'ictus in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare<sup>a</sup></b>	<b>Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno</b>	In pazienti con compromissione renale con clearance della creatinina CrCl 15–49 ml/min <sup>b</sup> <b>Rivaroxaban 15 mg una volta al giorno</b>  <b>PCI con posizionamento di stent</b> (per un massimo di 12 mesi): - <b>Rivaroxaban15mg una volta al giorno</b> più un inibitore di P2Y12 (es. clopidogrel)  - <b>Rivaroxaban10mg 1 volta al giorno</b> più inibitore di P2Y12 (es. clopidogrel) per i pazienti con funzione renale compromessa (CrCl 30-49 ml/min <sup>b</sup> )
<b>Trattamento di TVP and EP<sup>c</sup>, e prevenzione di TVP e EP ricorrenti</b>		
Adulti	Trattamento e prevenzione delle recidive: <b>Giorno 1 - 21: Rivaroxaban 15 mg due volte al giorno</b>  Prevenzione delle recidive: <b>Dal 22° giorno in poi: Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno</b>  Prevenzione estesa delle recidive: <b>Dopo almeno 6 mesi di trattamento: Rivaroxaban 10 mg una volta al giorno.</b>  Prevenzione estesa delle recidive <b>Dopo almeno 6 mesi di trattamento: Rivaroxaban 20mg una volta al giorno</b> in pazienti ad alto rischio di TVP o EP ricorrente come quelli: -con comorbidità complicate -che hanno sviluppato recidive di TVP o EP durante la terapia di prevenzione di lunga durata con Rivaroxaban 10 mg.	In pazienti con compromissione renale con clearance della creatinina CrCl 15–49 ml/min <sup>b</sup> Trattamento e prevenzione delle recidive, giorno 1–21 <b>Rivaroxaban 15 mg due volte al giorno</b>  Successivamente <b>Rivaroxaban 15mg una volta al giorno</b> invece di Rivaroxaban 20mg una volta al giorno se il rischio valutato di sanguinamento del paziente supera il rischio di recidive  Se la dose raccomandata di Rivaroxaban è 10 mg una volta al giorno non è necessario nessun aggiustamento della dose

INDICAZIONE <sup>1</sup>	DOSAGGIO <sup>1</sup>	POPOLAZIONE DI PAZIENTI SPECIALI <sup>1</sup>
Bambini - il dosaggio è basato sul peso corporeo	<p>Rivaroxaban non è raccomandato per l'uso in bambini di età inferiore ai 6 mesi che:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alla nascita avevano &lt;37 settimane di gestazione, o</li> <li>- hanno un peso corporeo inferiore a 2.6kg, o</li> <li>- che hanno avuto meno di 10 giorni di alimentazione orale.</li> </ul> <p>La dose di Rivaroxaban non può essere determinata in modo affidabile in questi bambini e non è stata studiata.</p> <p>Per tutti gli altri bambini, il trattamento con Rivaroxaban deve essere iniziato dopo <math>\geq 5</math> giorni di trattamento anticoagulante iniziale con eparine parenterali.</p> <p>Il dosaggio è basato sul peso corporeo. Per assicurare il mantenimento di una dose terapeutica, il peso del bambino deve essere monitorato e la dose deve essere rivista regolarmente. Gli aggiustamenti della dose devono essere fatti solo in base ai cambiamenti del peso corporeo.</p> <p>Rivaroxaban 15 mg compresse o capsule, Rivaroxaban 20mg compresse o capsule possono essere usati per raggiungere la dose appropriata basata sul peso.</p> <p>Per bambini e adolescenti di peso <math>\geq 30</math> e &lt;50kg, usare la compressa o capsula da 15mg</p> <p>Per i bambini e gli adolescenti di peso <math>\geq 50</math>kg, usare la compressa o capsula da 20mg</p>	
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti con <b>CAD</b> o <b>PAD</b> sintomatica ad alto rischio di eventi ischemici	<p><b>Rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno</b> in combinazione con ASA 75-100 mg/giorno</p>	
Prevenzione degli eventi aterotrombotici in pazienti adulti <b>dopo una SCA</b> con biomarcatori cardiaci elevati	<p><b>Rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno</b> in combinazione con la terapia antipiastinica standard (ASA 75-100 mg/giorno da solo o ASA 75-100 mg/giorno più clopidogrel 75 mg/giorno o una dose standard di ticlopidina)</p>	

### Rivaroxaban 15 mg e 20 mg deve essere assunto con il cibo<sup>1</sup>

Per i pazienti che non sono in grado di deglutire le compresse intere, la compressa "Rivaroxaban" può essere frantumata e mescolata con acqua o purea di mela immediatamente prima dell'uso e somministrata per via orale.

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

<sup>a</sup> Con uno o più fattori di rischio, quali insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete mellito, precedente ictus o attacco ischemico transitorio.

<sup>b</sup> Usare con cautela nei pazienti con clearance della creatinina 15-29 ml/min e nei pazienti con compromissione renale quando assumono in concomitanza altri medicinali che aumentano la concentrazione plasmatica di Rivaroxaban.

<sup>c</sup> Non raccomandato come alternativa all'eparina non frazionata in pazienti con EP che sono emodinamicamente instabili o che possono ricevere trombolisi o embolectomia polmonare.

**<sup>1</sup>Riferimento:** Rivaroxaban. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

<sup>c</sup>Non raccomandato come alternativa all'eparina non frazionata in pazienti con EP che sono emodinamicamente instabili o che possono ricevere trombolisi o embolectomia polmonare.

**Riferimento:** Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di rivaroxaban