ALLEGATO I

SINTESI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Svariya 10 mg Film orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni film orodispersibile contiene 10 mg di Rivaroxaban

Eccipiente con effetto noto
Ogni film orodispersibile contiene 0,125 mg di macrogolglicerolo idrossistearato , vedere la sezione 4.4.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere la sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Film orodispersibile

Pellicola sottile di colore rosso chiaro, di forma rettangolare, che si dissolve in bocca. Ogni pellicola misura circa 20 x 28 mm e ***ha uno spessore di 0,080 mm.***

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4. Indicazioni terapeutiche

Prevenzione della tromboembolia venosa (TEV) in pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico elettivo di sostituzione dell'anca o del ginocchio.

Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione della TVP e dell'EP ricorrenti negli adulti. (Vedere la sezione 4.4 per i pazienti con EP emodinamicamente instabile).

4.2 Posologia e modalità di somministrazione

Posologia

Prevenzione della TEV in pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico elettivo di sostituzione dell'anca o del ginocchio
La dose raccomandata è di 10 mg di rivaroxaban somministrati 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 stabilita l'emostasi.

La durata del trattamento dipende dal rischio individuale del paziente di tromboembolia venosa, determinato dal tipo di intervento chirurgico ortopedico.
- Per i pazienti sottoposti a intervento chirurgico maggiore all'anca, si raccomanda una durata del trattamento di 5 settimane.
- Per i pazienti sottoposti a un intervento chirurgico importante al ginocchio, si raccomanda una durata del trattamento di 2 settimane.

Se si salta una dose, il paziente deve assumere immediatamente Svariya e poi continuare il giorno successivo con una dose giornaliera come prima.

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

Nei pazienti con TVP o EP provocate da fattori di rischio transitori importanti (ad es. recente intervento chirurgico importante o trauma) deve essere presa in considerazione una terapia di breve durata (almeno 3 mesi). Nei pazienti con TVP o EP provocate non correlate a fattori di rischio transitori importanti, TVP o EP non provocate o una storia di TVP o EP ricorrenti deve essere presa in considerazione una terapia di durata più lunga.

Quando è indicata una prevenzione prolungata della TVP e dell'EP ricorrenti (dopo aver completato 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 recidiva di TVP o EP è considerato elevato, come quelli con comorbilità complicate o che hanno sviluppato recidiva di TVP o EP durante la prevenzione prolungata con Svariya 10 mg una volta al giorno, si deve prendere in considerazione una dose di Svariya 20 mg una volta al giorno.

La durata della terapia e la selezione della dose devono essere personalizzate dopo un'attenta valutazione dei benefici del trattamento rispetto al rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

	Periodo di tempo	**Schema posologico**	**Dose giornaliera totale**
Trattamento e prevenzione della TVP e dell'EP ricorrenti	Giorni 1-21	15 mg due volte al giorno	30 mg
	Dal giorno 22 in poi	20 mg una volta al giorno	20 mg
Prevenzione della TVP e dell'EP ricorrenti	Dopo aver completato almeno 6 mesi di terapia per TVP o EP	10 mg una volta al giorno o 20 mg una volta al giorno	10 mg o 20 mg

Se si salta una dose durante la fase di trattamento con 15 mg due volte al giorno (giorni 1-21), il paziente deve assumere immediatamente Svariya per garantire l'assunzione di 30 mg di Svariya al giorno. In questo caso è possibile assumere contemporaneamente due film orodispersibili da 15 mg. Il paziente deve continuare con la normale assunzione di 15 mg due volte al giorno come raccomandato il giorno successivo.

Se si dimentica una dose durante la fase di trattamento con una dose al giorno, il paziente deve assumere immediatamente Svariya e continuare il giorno successivo con l'assunzione di una dose al giorno come raccomandato. La dose non deve essere raddoppiata nello stesso giorno per compensare la dose dimenticata.

Passaggio dagli antagonisti della vitamina K (VKA) a Svariya
Per i pazienti trattati per TVP, EP e prevenzione delle recidive, il trattamento con VKA deve essere interrotto e
la terapia con Svariya deve essere iniziata una volta che l'INR è ≤ 2,5.

Quando si convertono i pazienti dai VKA a Svariya, i valori dell'International Normalised Ratio (INR) saranno falsamente elevati dopo l'assunzione di Svariya. L'INR non è valido per misurare l'attività anticoagulante di Svariya e pertanto non deve essere utilizzato (vedere paragrafo 4.5).

Passaggio da Svariya agli antagonisti della vitamina K (VKA)
Durante la transizione da Svariya ai VKA esiste il rischio di un'anticoagulazione inadeguata. Durante qualsiasi transizione a un anticoagulante alternativo è necessario garantire un'anticoagulazione adeguata e continua. È importante notare che Svariya può contribuire a un aumento dell'INR.
Nei pazienti che passano da Svariya ai VKA, questi ultimi devono essere somministrati contemporaneamente fino a quando l'INR non è ≥ 2,0. Per i primi due giorni del periodo di conversione, deve essere utilizzata la dose iniziale standard di VKA, seguita dalla dose di VKA indicata dal test INR. Mentre i pazienti sono in terapia sia con Svariya che con VKA, l'INR non deve essere testato prima di 24 ore dalla dose precedente, ma prima della dose successiva di Svariya. Una volta interrotta la somministrazione di Svariya, il test INR può essere eseguito in modo affidabile almeno 24 ore dopo l'ultima dose (vedere le sezioni 4.5 e 5.2).

Passaggio dagli anticoagulanti parenterali a Svariya
Per i pazienti attualmente in terapia con un anticoagulante parenterale, interrompere la somministrazione dell'anticoagulante parenterale e iniziare il trattamento con Svariya da 0 a 2 ore prima dell'ora prevista per la successiva somministrazione del medicinale parenterale (ad es. eparine a basso peso molecolare) o al momento dell'interruzione della somministrazione continua di un medicinale parenterale (ad es. eparina non frazionata per via endovenosa).

Passaggio da Svariya ad anticoagulanti parenterali
Somministrare la prima dose di anticoagulante parenterale al momento in cui sarebbe stata assunta la dose successiva di Svariya.

Popolazioni speciali
Insufficienza renale
I dati clinici limitati relativi a pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina 15-29 ml/min) indicano che le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban sono significativamente aumentate. Pertanto, Svariya deve essere usato con cautela in questi pazienti. L'uso non è raccomandato in pazienti con clearance della creatinina < 15 ml/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

- Per la prevenzione della TEV in pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico elettivo di sostituzione dell'anca o del ginocchio, non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina 50-80 ml/min) o moderata (clearance della creatinina 30-49 ml/min) (vedere paragrafo 5.2).
- Per il trattamento della TVP, il trattamento dell'EP e la prevenzione della TVP e dell'EP ricorrenti, non è necessario alcun aggiustamento della dose raccomandata nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina 50-80 ml/min) (vedere paragrafo 5.2).
  Nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-49 ml/min) o grave (clearance della creatinina 15-29 ml/min): i pazienti devono essere trattati con 15 mg due volte al giorno per le prime 3 settimane. Successivamente, quando la dose raccomandata è di 20 mg una volta al giorno, si deve prendere in considerazione una riduzione della dose da 20 mg una volta al giorno a 15 mg una volta al giorno se il rischio valutato di sanguinamento del paziente supera il rischio di TVP e EP ricorrenti. La raccomandazione di utilizzare 15 mg si basa su modelli farmacocinetici e non è stata studiata in questo contesto clinico (vedere paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2).
  Quando la dose raccomandata è di 10 mg una volta al giorno, non è necessario alcun aggiustamento della dose raccomandata.

Insufficienza epatica
Svariya è controindicato nei pazienti con malattia epatica associata a coagulopatia e rischio clinicamente rilevante di sanguinamento, compresi i pazienti cirrotici con Child Pugh B e C (vedere le sezioni 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 Svariya 10 mg film orodispersibili nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. Non sono disponibili dati. Pertanto, Svariya 10 mg film orodispersibili non è raccomandato per l'uso nei bambini di età inferiore ai 18 anni.

Modalità di somministrazione
Le pellicole orodispersibili di Svariya 10 mg sono per uso orale e possono essere assunte con o senza cibo e anche con o senza acqua (vedere paragrafo 5.2). La pellicola deve essere lasciata disintegrare nella bocca del paziente prima di essere deglutita con la saliva.

a) Per aprire la bustina, è necessario tenerla con il lato più corto rivolto verso l'alto, contrassegnato da una freccia.
b) La bustina deve quindi essere aperta staccando delicatamente entrambe le parti in corrispondenza del segno della freccia. Ogni parte deve essere tenuta tra il pollice e l'indice, utilizzando una mano per ciascuna parte.
c) Entrambe le parti della bustina devono essere strappate in direzioni opposte fino a separarle completamente. La pellicola orodispersibile sarà esposta e si troverà su una delle due metà della bustina.
d) La pellicola orodispersibile deve essere rimossa dalla bustina con le dita asciutte e posizionata direttamente sulla lingua. La bocca del paziente deve essere vuota. La pellicola orodispersibile deve essere assunta immediatamente dopo l'apertura della bustina.

Importante: la pellicola orodispersibile non deve essere maneggiata con le mani bagnate.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati nella sezione 6.1.

Sanguinamento clinicamente significativo attivo.

Lesioni o condizioni che comportano un rischio significativo di sanguinamento grave. Ciò può includere ulcerazioni gastrointestinali attuali o recenti, presenza di neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento, lesioni cerebrali o spinali recenti, interventi chirurgici cerebrali, spinali o oftalmici recenti, emorragia intracranica recente, varici esofagee note o sospette, malformazioni artero-venose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari intraspinali o intracerebrali gravi.

Trattamento concomitante con altri anticoagulanti, ad esempio eparina non frazionata (UFH), eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina, ecc.), derivati dell'eparina (fondaparinux, ecc.), anticoagulanti orali (warfarin, dabigatran etexilato, apixaban, ecc.), tranne in circostanze specifiche di cambio di terapia anticoagulante (vedere paragrafo 4.2) o quando l'UFH è somministrata a dosi necessarie per mantenere aperto un catetere venoso centrale o arterioso (vedere paragrafo 4.5).

Malattia epatica associata a coagulopatia e rischio clinicamente rilevante di sanguinamento, 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 d'uso

Si raccomanda la sorveglianza clinica in linea con la pratica anticoagulante durante tutto il periodo di trattamento.

Rischio emorragico
Come con altri anticoagulanti, i pazienti trattati con Svariya devono essere attentamente monitorati per rilevare eventuali segni di sanguinamento. Si raccomanda di usare cautela in condizioni che comportano un aumento del rischio di emorragia . La somministrazione di Svariya deve essere interrotta in caso di emorragia grave (vedere paragrafo 4.9).

Negli studi clinici, durante il trattamento a lungo termine con rivaroxaban sono stati osservati più frequentemente sanguinamenti delle mucose (ad es. epistassi, gengivali, gastrointestinali, genito-urinari, compresi sanguinamenti vaginali anomali o aumento del sanguinamento mestruale) e anemia rispetto al trattamento con VKA. Pertanto, oltre ad un'adeguata sorveglianza clinica, gli esami di laboratorio dell'emoglobina/ematocrito potrebbero essere utili per rilevare emorragie occulte e quantificare la rilevanza clinica delle emorragie manifeste, secondo quanto ritenuto opportuno.

Diversi sottogruppi di pazienti, come descritto di seguito, sono a maggior rischio di sanguinamento. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di complicanze emorragiche e anemia dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti trattati con Svariya per la prevenzione della TEV dopo un intervento chirurgico elettivo di sostituzione dell'anca o del ginocchio, ciò può essere fatto mediante regolari esami fisici dei pazienti, attenta osservazione del drenaggio della ferita chirurgica e misurazioni periodiche dell'emoglobina. Qualsiasi calo inspiegabile dell'emoglobina o della pressione sanguigna deve indurre a ricercare il sito dell'emorragia.

Sebbene il trattamento con rivaroxaban non richieda un monitoraggio di routine dell'esposizione, i livelli di rivaroxaban misurati con un test quantitativo calibrato anti-fattore Xa possono essere utili in situazioni eccezionali in cui la conoscenza dell'esposizione al rivaroxaban può aiutare a informare le decisioni cliniche, ad esempio in caso di sovradosaggio e chirurgia d'urgenza (vedere sezioni 5.1 e 5.2).

Insufficienza renale
Nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) i livelli plasmatici di rivaroxaban possono aumentare in modo significativo (in media 1,6 volte), con conseguente aumento del rischio di sanguinamento.
Svariya deve essere usato con cautela nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 15 e 29 ml/min. L'uso non è raccomandato nei pazienti con clearance della creatinina < 15 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-49 ml/min) che assumono contemporaneamente altri medicinali che aumentano le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban, Svariya deve essere usato con cautela (vedere paragrafo 4.5).

Interazioni con altri medicinali
L'uso di Svariya non è raccomandato nei pazienti sottoposti a trattamento sistemico concomitante con antimicotici azolici (come ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo) o inibitori della proteasi dell'HIV (ad es. ritonavir). Queste sostanze attive sono potenti inibitori sia del CYP3A4 che della P-gp e possono quindi aumentare le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban in misura clinicamente rilevante (in media 2,6 volte), con conseguente aumento del rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

Si deve prestare attenzione se i pazienti sono trattati in concomitanza con medicinali che influenzano l'emostasi, quali medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS), acido acetilsalicilico (ASA) e inibitori dell'aggregazione piastrinica o inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI). Per i pazienti a rischio di malattia gastrointestinale ulcerosa, può essere preso in considerazione un trattamento profilattico appropriato (vedere paragrafo 4.5).

Altri fattori di rischio emorragico
Come altri farmaci antitrombotici, rivaroxaban non è raccomandato nei pazienti con un aumentato rischio di sanguinamento, quali:
- disturbi emorragici congeniti o acquisiti
- ipertensione arteriosa grave non controllata
- altre malattie gastrointestinali senza ulcerazione attiva che possono potenzialmente portare a complicanze emorragiche (ad es. malattia infiammatoria intestinale, esofagite, gastrite e malattia da reflusso gastroesofageo)
- retinopatia vascolare
- bronchiectasie o storia di emorragia polmonare

Pazienti affetti da cancro
I pazienti con malattie maligne possono essere contemporaneamente a maggior rischio di sanguinamento e trombosi. Il beneficio individuale del trattamento antitrombotico deve essere valutato rispetto al rischio di sanguinamento nei pazienti con tumore attivo, in base alla sede del tumore, alla terapia antineoplastica e allo stadio della malattia. I tumori localizzati nel tratto gastrointestinale o genito-urinario sono stati associati a un aumento del rischio di sanguinamento durante la terapia con rivaroxaban.
Nei pazienti con neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento, l'uso di rivaroxaban è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con valvole protesiche
Rivaroxaban non deve essere usato per la profilassi trombotica in pazienti che hanno recentemente subito una sostituzione transcatetere della valvola aortica (TAVR). La sicurezza e l'efficacia di rivaroxaban non sono state studiate in pazienti con valvole cardiache protesiche; pertanto, non ci sono dati a sostegno del fatto che rivaroxaban fornisca un'adeguata anticoagulazione in questa popolazione di pazienti. Il trattamento con Svariya non è raccomandato per questi pazienti.

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

Chirurgia per frattura dell'anca
Il rivaroxaban non è stato studiato in studi clinici interventistici su pazienti sottoposti a intervento chirurgico per frattura dell'anca al fine di valutarne l'efficacia e la sicurezza.

Pazienti con EP emodinamicamente instabili o pazienti che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare
Svariya non è raccomandato come alternativa all'eparina non frazionata in pazienti con embolia polmonare che sono emodinamicamente instabili o che potrebbero essere sottoposti a trombolisi o embolectomia polmonare, poiché la sicurezza e l'efficacia di rivaroxaban non sono state stabilite in queste situazioni cliniche.

Anestesia spinale/epidurale o puntura

Quando si ricorre all'anestesia neurassiale (anestesia spinale/epidurale) o alla puntura spinale/epidurale, i pazienti trattati con agenti antitrombotici per la prevenzione delle complicanze tromboemboliche sono a rischio di sviluppare un ematoma epidurale o spinale che può causare paralisi a lungo termine o permanente. Il rischio di questi eventi può essere aumentato dall'uso post-operatorio di cateteri epidurali a permanenza o dall'uso concomitante di medicinali che influenzano l'emostasi. Il rischio può anche essere aumentato da punture epidurali o spinali traumatiche o ripetute. I pazienti devono essere monitorati frequentemente per rilevare segni e sintomi di compromissione neurologica (ad es. intorpidimento o debolezza delle gambe, disfunzione intestinale o vescicale). Se si nota una compromissione neurologica, è necessaria una diagnosi e un trattamento urgenti. Prima dell'intervento neurassiale, il medico deve valutare i potenziali benefici rispetto ai rischi nei pazienti anticoagulati o nei pazienti che devono essere anticoagulati per la tromboprofilassi.
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 del rivaroxaban. Il posizionamento o la rimozione di un catetere epidurale o la puntura lombare devono essere eseguiti preferibilmente quando l'effetto anticoagulante del rivaroxaban è stimato essere basso (vedere paragrafo 5.2).
Prima di rimuovere un catetere epidurale devono trascorrere almeno 18 ore dall'ultima somministrazione di rivaroxaban. Dopo la rimozione del catetere, devono trascorrere almeno 6 ore prima di somministrare la dose successiva di rivaroxaban.
In caso di puntura traumatica, la somministrazione di rivaroxaban deve essere ritardata di 24 ore.

Raccomandazioni posologiche prima e dopo procedure invasive e interventi chirurgici diversi dalla chirurgia elettiva di sostituzione dell'anca o del ginocchio
Se è necessaria una procedura invasiva o un intervento chirurgico, Svariya 10 mg deve essere sospeso almeno 24 ore prima dell'intervento, se possibile e in base al giudizio clinico del medico.
Se la procedura non può essere ritardata, è necessario valutare l'aumento del rischio di sanguinamento rispetto all'urgenza dell'intervento.
Svariya deve essere ripreso il prima possibile dopo la procedura invasiva o l'intervento chirurgico, a condizione che la situazione clinica lo consenta e che sia stata stabilita un'adeguata emostasi, come determinato dal medico curante (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione anziana
L'avanzare dell'età può aumentare il rischio emorragico (vedere paragrafo 5.2).

Reazioni dermatologiche
Durante la sorveglianza post-commercializzazione sono state segnalate reazioni cutanee gravi, tra cui la sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica e la sindrome DRESS, in associazione all'uso di rivaroxaban (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sembrano essere a maggior rischio di queste reazioni all'inizio del trattamento: nella maggior parte dei casi la reazione insorge nelle prime settimane di trattamento. Rivaroxaban deve essere sospeso alla prima comparsa di un'eruzione cutanea grave (ad es. estesa, intensa e/o con formazione di vesciche) o di qualsiasi altro segno di ipersensibilità associato a lesioni delle mucose.

Informazioni sugli eccipienti
Il macrogolglicerolo idrossistearato può causare disturbi gastrici e diarrea.
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per unità di dosaggio, ovvero è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Inibitori del CYP3A4 e della P-gp
La somministrazione concomitante di rivaroxaban con ketoconazolo (400 mg una volta al giorno) o ritonavir (600 mg due volte al giorno) ha determinato un aumento di 2,6 volte / 2,5 volte dell'AUC media di rivaroxaban e un aumento di 1,7 volte / 1,6 volte della Cmax media di rivaroxaban, con

aumenti significativi degli effetti farmacodinamici che possono comportare un aumento del rischio di sanguinamento. Pertanto, l'uso di Svariya non è raccomandato in pazienti sottoposti a trattamento sistemico concomitante con antimicotici azolici quali ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo o inibitori della proteasi dell'HIV. Questi principi attivi sono potenti inibitori sia del CYP3A4 che della P-gp (vedere paragrafo 4.4).

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

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

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

Data la limitata disponibilità di dati clinici sul dronedarone, la somministrazione concomitante con rivaroxaban deve essere evitata.

<u>Anticoagulanti</u>
Dopo la somministrazione combinata di enoxaparina (dose singola da 40 mg) con rivaroxaban (dose singola da 10 mg) è stato osservato un effetto additivo sull'attività anti-fattore Xa senza effetti aggiuntivi sui test di coagulazione (PT, aPTT). L'enoxaparina non ha influenzato la farmacocinetica del rivaroxaban.
A causa dell'aumento del rischio di sanguinamento, è necessario prestare attenzione se i pazienti sono trattati in concomitanza con altri anticoagulanti (vedere le sezioni 4.3 e 4.4).

<u>FANS/inibitori dell'aggregazione piastrinica</u>
Non è stato osservato alcun prolungamento clinicamente rilevante del tempo di sanguinamento dopo la somministrazione concomitante di rivaroxaban (15 mg) e 500 mg di naprossene. Tuttavia, alcuni individui potrebbero presentare una risposta farmacodinamica più pronunciata.
Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche clinicamente significative quando rivaroxaban è stato somministrato in concomitanza con 500 mg di acido acetilsalicilico.
Il clopidogrel (dose di carico di 300 mg seguita da una dose di mantenimento di 75 mg) non ha mostrato interazioni farmacocinetiche con rivaroxaban (15 mg), ma in un sottogruppo di pazienti è stato osservato un aumento rilevante del tempo di sanguinamento che non era correlato all'aggregazione piastrinica, alla P-selectina o ai livelli del recettore GPIIb/IIIa.

È necessario prestare attenzione se i pazienti sono trattati in concomitanza con FANS (compreso l'acido acetilsalicilico) e inibitori dell'aggregazione piastrinica, poiché questi medicinali aumentano tipicamente il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

SSRI/SNRI
Come con altri anticoagulanti, esiste la possibilità che i pazienti siano esposti a un aumento del rischio di sanguinamento in caso di uso concomitante con SSRI o SNRI a causa del loro effetto segnalato sulle piastrine. Quando utilizzati in concomitanza nel programma clinico sul rivaroxaban, sono stati osservati tassi numericamente più elevati di sanguinamento clinicamente rilevante grave o non grave in tutti i gruppi di trattamento.

Warfarin
La conversione dei pazienti dal warfarin antagonista della vitamina K (INR da 2,0 a 3,0) al rivaroxaban (20 mg) o dal rivaroxaban (20 mg) al warfarin (INR da 2,0 a 3,0) ha aumentato il tempo di protrombina/INR (Neoplastin) in misura superiore a quella additiva (possono essere osservati valori INR individuali fino a 12), mentre gli effetti sull'aPTT, l'inibizione dell'attività del fattore Xa e il potenziale trombinico endogeno sono stati additivi.
Se si desidera testare gli effetti farmacodinamici del rivaroxaban durante il periodo di conversione, è possibile utilizzare l'attività anti-fattore Xa, il PiCT e l'Heptest, poiché questi test non sono stati influenzati dal warfarin. Il quarto giorno dopo l'ultima dose di warfarin, tutti i test (compresi PT, aPTT, inibizione dell'attività del fattore Xa ed ETP) riflettevano solo l'effetto del rivaroxaban.
Se si desidera testare gli effetti farmacodinamici del warfarin durante il periodo di conversione, è possibile utilizzare la misurazione dell'INR al C_{trough} del rivaroxaban (24 ore dopo la precedente assunzione di rivaroxaban), poiché questo test è minimamente influenzato dal rivaroxaban in questo momento.
Non è stata osservata alcuna interazione farmacocinetica tra warfarin e rivaroxaban.

Induttori del CYP3A4
La somministrazione concomitante di rivaroxaban con rifampicina, un potente induttore del CYP3A4, ha determinato una riduzione di circa il 50% dell'AUC media del rivaroxaban, con una parallela diminuzione dei suoi effetti farmacodinamici. L'uso concomitante di rivaroxaban con altri potenti induttori del CYP3A4 (ad es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbital o erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum))* può anche portare a una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban. Pertanto, la somministrazione concomitante di potenti induttori del CYP3A4 deve essere evitata, a meno che il paziente non sia attentamente monitorato per segni e sintomi di trombosi.

Altre terapie concomitanti
Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche clinicamente significative quando rivaroxaban è stato somministrato in concomitanza con midazolam (substrato del CYP3A4), digossina (substrato della P-gp), atorvastatina (substrato del CYP3A4 e della P-gp) o omeprazolo (inibitore della pompa protonica). Rivaroxaban non inibisce né induce alcuna delle principali isoforme 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 influenzati come previsto dal meccanismo d'azione di rivaroxaban (vedere paragrafo 5.1).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
La sicurezza e l'efficacia di rivaroxaban non sono state stabilite nelle donne in gravidanza. Studi condotti su animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A causa della potenziale tossicità riproduttiva, del rischio intrinseco di sanguinamento e dell'evidenza che

rivaroxaban attraversa la placenta, Svariya è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).
Le donne in età fertile devono evitare di rimanere incinte durante il trattamento con rivaroxaban.

Allattamento
La sicurezza e l'efficacia di rivaroxaban non sono state stabilite nelle donne che allattano. I dati sugli animali indicano che rivaroxaban viene secreto nel latte. Pertanto Svariya è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3). È necessario decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia.

Fertilità
Non sono stati condotti studi specifici con rivaroxaban nell'uomo per valutare gli effetti sulla fertilità. In uno studio sulla fertilità maschile e femminile nei ratti non sono stati osservati effetti (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari

Svariya ha un'influenza minore sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari. Sono state segnalate reazioni avverse quali sincope (frequenza: non comune) e capogiri (frequenza: comune) (vedere paragrafo 4.8).
I pazienti che manifestano queste reazioni avverse non devono guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza
La sicurezza di rivaroxaban è stata valutata in tredici studi clinici di fase III (vedere Tabella 1).

Complessivamente, 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 sono stati esposti al rivaroxaban.

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

Indicazione	Numero di pazienti*	Dose giornaliera totale	Durata massima del trattamento
Prevenzione della tromboembolia venosa (TEV) in pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico elettivo di sostituzione dell'anca o ginocchio	6.097	10 mg	39 giorni
Prevenzione della TEV in pazienti affetti da patologie mediche	3.997	10 mg	39 giorni
Trattamento della trombosi venosa profonda (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 della TEV e prevenzione delle recidive di TEV nei neonati a termine e nei bambini di età inferiore ai 18 anni dopo l'inizio del trattamento anticoagulante standard.	329	Dose adeguata al peso corporeo per ottenere un'esposizione simile a quella osservata negli adulti trattati per TVP con 20 mg di rivaroxaban una volta al giorno	12 mesi

Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare	7.750	20 mg	41 mesi
Prevenzione degli eventi aterotrombotici nei pazienti dopo un ACS	10.225	5 mg o 10 mg rispettivamente, somministrati in associazione con ASA o ASA più clopidogrel o ticlopidina	31 mesi
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti con CAD/PAD	18.244	5 mg in associazione con ASA o 10 mg da solo	47 mesi
	3.256	5 mg somministrati in associazione con ASA	42 mesi

* Pazienti esposti ad almeno una dose di rivaroxaban
** Dallo studio VOYAGER PAD

Le reazioni avverse più comunemente riportate nei pazienti trattati con rivaroxaban sono state emorragie (vedere paragrafo 4.4. e "Descrizione di alcune reazioni avverse" di seguito) (Tabella 2). Le emorragie più comunemente riportate sono state epistassi (4,5 %) ed emorragie del tratto gastrointestinale (3,8 %).

Tabella 2: Tassi di eventi emorragici* e anemia in pazienti esposti a rivaroxaban negli studi di fase III completati su adulti e pediatrici

Indicazione	Qualsiasi emorragia	Anemia
Prevenzione della tromboembolia venosa (TEV) in pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico elettivo di sostituzione dell'anca o del ginocchio	6,8% dei pazienti	5,9% dei pazienti
Prevenzione della tromboembolia venosa in pazienti affetti da patologie mediche	12,6% dei pazienti	2,1% dei pazienti
Trattamento di TVP, EP e prevenzione di recidiva	23% dei pazienti	1,6% dei pazienti
Trattamento della TEV e prevenzione della recidiva della TEV nei neonati a termine e nei bambini di età inferiore ai 18 anni dopo l'inizio del trattamento anticoagulante standard	39,5% dei pazienti	4,6% dei pazienti
Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare	28 per 100 anni-paziente	2,5 per 100 anni-paziente
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti dopo un ACS	22 per 100 pazienti anni	1,4 per 100 pazienti anni
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*** #

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

Elenco tabellare delle reazioni avverse
Le frequenze delle reazioni avverse segnalate con rivaroxaban in pazienti adulti e pediatrici sono riassunte nella Tabella 3 riportata di seguito per classe di organi (in MedDRA) e per frequenza.

Le frequenze sono definite come segue:
molto comune (≥ 1/10)
comune (≥ 1/100 a 1/10)
non comune (≥ 1/1.000 a < 1/100)
raro (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
molto rare (< 1/10.000)
non noto (non può essere stimato dai dati disponibili)

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

Comuni	**Non comuni**	**Raro**	**Molto rari**	**Non noto**
Disturbi del sangue e del sistema linfatico				
Anemia (compresi i rispettivi parametri di laboratorio)	Trombocitosi (incluso aumento della conta piastrinica) [A], trombocitopenia			
Disturbi del sistema immunitario				
	Reazione allergica, dermatite allergica, angioedema e edema allergico		Reazioni anafilattiche, compreso shock anafilattico	
Disturbi del sistema nervoso				
Vertigini, cefalea	Emorragia cerebrale e intracranica, sincope			
Disturbi oculari				
Emorragia oculare (compresa emorragia congiuntivale e)				
Disturbi cardiaci				
	Tachicardia			
Disturbi vascolari				
Ipotensione, ematoma				
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici				
Epistassi, emottisi			Polmonite eosinofila	
Disturbi gastrointestinali				
Sanguinamento gengivale, emorragia del tratto gastrointestinale (inclusa emorragia rettale), dolori gastrointestinali e addominali,	Secchezza delle fauci			

dispepsia, nausea, costipazione[A] , diarrea, vomito[A]				
Disturbi epatobiliari				
Aumento delle transaminasi	Insufficienza epatica, aumento della bilirubina, aumento della fosfatasi alcalina nel sangue[A] , aumento della GGT[A]	Ittero, aumento della bilirubina coniugata (con o senza aumento concomitante dell'ALT), colestasi, epatite (incluso danno epatocellulare)		
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo				
Prurito (inclusi casi non comuni di prurito generalizzato), rash, ecchimosi, emorragia cutanea e subcutanea	Orticaria		Sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica, sindrome DRESS	
Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo				
Dolore agli arti [A]	Emartro	Emorragia muscolare		Sindrome compartimentale secondaria a emorragia
Disturbi renali e urinari				
Emorragia del tratto urogenitale (incl. ematuria e menorragia [B]), insufficienza renale (incl. aumento della creatinina ematica aumentata, urea ematica aumentata)				Insufficienza renale/insufficienza renale acuta secondaria a un'emorragia sufficiente a causare ipoperfusione, Nefropatia correlata all'uso di anticoagulanti
Disturbi generali e condizioni del sito di somministrazione				
Febbre [A] , edema periferico, diminuzione della forza e dell'energia generale (incl. affaticamento e astenia)	Malessere (incluso malessere generale)	Edema localizzato [A]		
Esami				
	Aumento dell'LDH[A] , aumento della lipasi[A] , aumento dell'amilasi[A]			
Lesioni, avvelenamenti e complicanze procedurali				

Emorragia post-procedurale (inclusi anemia postoperatoria ed emorragia della ferita), contusione, secrezione dalla ferita [A]		Pseudoaneurisma vascolare [C]		

A: osservato nella prevenzione della TEV in pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico elettivo di sostituzione dell'anca o del ginocchio

B: osservato nel trattamento di TVP, EP e nella prevenzione delle recidive, molto comuni nelle donne di età inferiore ai 55 anni

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

* In studi di fase III selezionati è stato applicato un approccio selettivo prestabilito alla raccolta degli eventi avversi. L'incidenza delle reazioni avverse non è aumentata e dall'analisi di questi studi non sono state identificate nuove reazioni avverse al farmaco.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

A causa del suo meccanismo d'azione farmacologico, l'uso di rivaroxaban può essere associato ad un aumento del rischio di sanguinamento occulto o manifesto da qualsiasi tessuto o organo, che può provocare anemia post-emorragica. I segni, i sintomi e la gravità (compreso l'esito fatale) variano a seconda della sede e del grado o dell'entità del sanguinamento e/o dell'anemia (vedere paragrafo 4.9 "Gestione del sanguinamento"). Negli studi clinici, durante il trattamento a lungo termine con rivaroxaban sono stati osservati più frequentemente sanguinamenti delle mucose (ad es. epistassi, gengivali, gastrointestinali, genito-urinari, compreso sanguinamento vaginale anomalo o aumento del sanguinamento mestruale) e anemia rispetto al trattamento con VKA. Pertanto, oltre ad un'adeguata sorveglianza clinica, gli esami di laboratorio dell'emoglobina/ematocrito potrebbero essere utili per rilevare emorragie occulte e quantificare la rilevanza clinica delle emorragie manifeste, secondo quanto ritenuto opportuno. Il rischio di sanguinamento può essere aumentato in alcuni gruppi di pazienti, ad esempio quelli con ipertensione arteriosa grave non controllata e/o in trattamento concomitante che influisce sull'emostasi (vedere la sezione 4.4 "Rischio emorragico"). Il sanguinamento mestruale può essere intensificato e/o prolungato.

Le complicanze emorragiche possono manifestarsi con debolezza, pallore, vertigini, cefalea o gonfiore inspiegabile, dispnea e shock inspiegabile. In alcuni casi, come conseguenza dell'anemia, sono stati osservati sintomi di ischemia cardiaca come dolore toracico o angina pectoris.

Sono state segnalate complicanze note secondarie a sanguinamento grave, come sindrome compartimentale e insufficienza renale dovuta a ipoperfusione o nefropatia correlata all'anticoagulante, per rivaroxaban. Pertanto, nella valutazione delle condizioni di qualsiasi paziente anticoagulato deve essere presa in considerazione la possibilità di emorragia.

Segnalazione di sospette reazioni avverse

La segnalazione di sospette reazioni avverse dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Consente infatti di monitorare continuamente il rapporto rischi/benefici del medicinale. Gli operatori sanitari sono invitati a segnalare eventuali sospette reazioni avverse tramite il sistema nazionale di segnalazione elencato nell'Appendice V.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati rari casi di sovradosaggio fino a 1.960 mg. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere attentamente monitorato per complicanze emorragiche o altre reazioni avverse (vedere la sezione "Gestione del sanguinamento"). A causa dell'assorbimento limitato, si prevede un effetto massimale senza ulteriore aumento dell'esposizione plasmatica media a dosi sovraterapiche di 50 mg di rivaroxaban o superiori.
È disponibile un agente di reversione specifico (andexanet alfa) che antagonizza l'effetto farmacodinamico di rivaroxaban (fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di andexanet alfa).
È possibile prendere in considerazione l'uso di carbone attivo per ridurre l'assorbimento in caso di sovradosaggio di rivaroxaban.

Gestione del sanguinamento
In caso di complicanze emorragiche in un paziente trattato con rivaroxaban, la somministrazione successiva di rivaroxaban deve essere ritardata o il trattamento deve essere interrotto, a seconda dei casi. Rivaroxaban ha un'emivita di circa 5-13 ore (vedere paragrafo 5.2). La gestione deve essere personalizzata in base alla gravità e alla sede dell'emorragia. Se necessario, è possibile ricorrere a un trattamento sintomatico appropriato, come la compressione meccanica (ad es. per epistassi grave), l'emostasi chirurgica con procedure di controllo del sanguinamento, la sostituzione di liquidi e il supporto emodinamico, emoderivati (concentrati di globuli rossi o plasma fresco congelato, a seconda dell'anemia o della coagulopatia associata) o piastrine.
Se il sanguinamento non può essere controllato con le misure sopra indicate, somministrare uno specificoagente antagonista del fattore Xa (andexanet alfa), che antagonizza l'effetto farmacodinamico del rivaroxaban, oppure 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, l'esperienza clinica sull'uso di questi medicinali in soggetti trattati con rivaroxaban è attualmente molto limitata. La raccomandazione si basa anche su dati non clinici limitati. Si deve prendere in considerazione la somministrazione di una nuova dose di fattore VIIa ricombinante, da titolare in base al miglioramento dell'emorragia. A seconda della disponibilità locale, in caso di emorragie gravi si deve prendere in considerazione la consultazione di un esperto in coagulazione (vedere paragrafo 5.1).

Non si prevede che il solfato di protamina e la vitamina K influenzino l'attività anticoagulante del rivaroxaban. L'esperienza con l'acido tranexamico è limitata e non vi è alcuna esperienza con l'acido aminocaproico e l'aprotinina in soggetti trattati con rivaroxaban. Non vi sono né ragioni scientifiche a sostegno dei benefici né esperienza nell'uso dell'emostatico sistemico desmopressina in soggetti trattati con rivaroxaban. A causa dell'elevato legame alle proteine plasmatiche, non si prevede che rivaroxaban sia dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici, inibitori diretti del fattore Xa, codice ATC: B01AF01

Meccanismo d'azione
Rivaroxaban è un inibitore diretto del fattore Xa altamente selettivo con biodisponibilità orale. L'inibizione del fattore Xa interrompe la via intrinseca ed estrinseca della cascata della coagulazione del sangue, inibendo sia la formazione di trombina che lo sviluppo di trombi. Rivaroxaban non inibisce la trombina (fattore II attivato) e non sono stati dimostrati effetti sulle piastrine.

Effetti farmacodinamici

Negli esseri umani è stata osservata un'inibizione dose-dipendente dell'attività del fattore Xa. Il tempo di protrombina (PT) è influenzato dal rivaroxaban in modo dose-dipendente, con una stretta correlazione con le concentrazioni plasmatiche (valore r pari a 0,98) se per il dosaggio viene utilizzata la neoplastina. Altri reagenti fornirebbero risultati diversi. La lettura del PT deve essere effettuata in secondi, poiché l'INR è calibrato e convalidato solo per i cumarini e non può essere utilizzato per altri anticoagulanti. Nei pazienti sottoposti a interventi chirurgici ortopedici maggiori, i percentili 5/95 per il PT (Neoplastin) 2-4 ore dopo l'assunzione della compressa (cioè al momento dell'effetto massimo) variavano da 13 a 25 s (valori basali prima dell'intervento da 12 a 15 s).
In uno studio di farmacologia clinica sulla reversibilità della farmacodinamica del 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 del tempo di protrombina Neoplastin di circa 1,0 secondo entro 30 minuti, rispetto a riduzioni di circa 3,5 secondi osservate con il PCC a 4 fattori. Al contrario, il PCC a 3 fattori ha avuto un effetto complessivo maggiore e più rapido sull'inversione dei cambiamenti nella generazione endogena di trombina rispetto al PCC a 4 fattori (vedere paragrafo 4.9).
Anche il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) e l'HepTest sono prolungati in modo dose-dipendente; tuttavia, non sono raccomandati per valutare l'effetto farmacodinamico di rivaroxaban. Non è necessario monitorare i parametri della coagulazione durante il trattamento con rivaroxaban nella routine clinica.
Tuttavia, se clinicamente indicato, i livelli di rivaroxaban possono essere misurati mediante test quantitativi calibrati anti-fattore Xa (vedere paragrafo 5.2).

Efficacia clinica e sicurezza
Prevenzione della TEV in pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico elettivo di sostituzione dell'anca o del ginocchio
Il programma clinico su rivaroxaban è stato progettato per dimostrare l'efficacia di rivaroxaban nella prevenzione della TEV, ovvero trombosi venosa profonda (TVP) prossimale e distale ed embolia polmonare (EP) in pazienti sottoposti a interventi chirurgici ortopedici maggiori agli arti inferiori. Oltre 9.500 pazienti (7.050 sottoposti a intervento chirurgico di sostituzione totale dell'anca e 2.531 sottoposti a intervento chirurgico di sostituzione totale del ginocchio) sono stati studiati in studi clinici controllati, randomizzati, in doppio cieco, di fase III, il programma RECORD.
Rivaroxaban 10 mg una volta al giorno (od), somministrato non prima di 6 ore dopo l'intervento, è stato confrontato con enoxaparina 40 mg una volta al giorno, somministrata 12 ore prima dell'intervento.
In tutti e tre gli studi di fase III (vedere tabella 4), rivaroxaban ha ridotto significativamente il tasso di TEV totale (qualsiasi TVP rilevata venograficamente o sintomatica, EP non fatale e morte) e di TEV maggiore (TVP prossimale, EP non fatale e morte correlata a TEV), gli endpoint primari e secondari principali di efficacia prestabiliti. Inoltre, in tutti e tre gli studi il tasso di TEV sintomatica (TVP sintomatica, EP non fatale, morte correlata a TEV) è risultato inferiore nei pazienti trattati con rivaroxaban rispetto ai pazienti trattati con enoxaparina.
Il principale endpoint di sicurezza, il sanguinamento maggiore, ha mostrato tassi comparabili per i pazienti trattati con rivaroxaban 10 mg rispetto a quelli trattati con enoxaparina 40 mg.

Tabella 4: Risultati di efficacia e sicurezza dagli studi clinici di fase III

	RECORD 1			**RECORD 2**			**RECORD 3**		
Popolazione dello studio	**4.541 pazienti sottoposti a intervento chirurgico di sostituzione totale dell'anca**			**2.509 pazienti sottoposti a intervento chirurgico di sostituzione totale dell'anca**			**2.531 pazienti sottoposti a intervento chirurgico di sostituzione totale del ginocchio**		
Dose e durata del trattamento dopo	Rivaroxaban 10 mg al giorno	Enoxaparina 40 mg al giorno	p	Rivaroxaban 10 mg al giorno 35 ± 4 giorni	Enoxaparina 40 mg al giorno 12 ± 2	p	Rivaroxaban 10 mg al giorno 12 ± 2 giorni	Enoxaparina 40 mg al	p

l'intervento chirurgico	35 ± 4 giorni	35 ± 4 giorni			giorni			giorno 12 ± 2 giorni	
TOTALE TEV	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 grave	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 gravi	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

L'analisi dei risultati combinati degli studi di fase III ha confermato i dati ottenuti nei singoli studi relativi alla riduzione della TEV totale, della TEV grave e della TEV sintomatica con rivaroxaban 10 mg una volta al giorno rispetto a enoxaparina 40 mg una volta al giorno.

Oltre al programma di fase III RECORD, è stato condotto uno studio di coorte post-autorizzazione, non interventistico, in aperto (XAMOS) su 17.413 pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore dell'anca o del ginocchio, per confrontare rivaroxaban con altre terapie farmacologiche tromboprofilattiche (standard di cura) in condizioni reali. La TEV sintomatica si è verificata in 57 (0,6%) pazienti nel gruppo trattato con rivaroxaban (n=8.778) e in 88 (1,0%) pazienti nel gruppo trattato con terapia standard (n=8.635; HR 0,63; IC al 95% 0,43-0,91); popolazione di sicurezza). Si sono verificati sanguinamenti maggiori in 35 (0,4%) e 29 (0,3%) pazienti nei gruppi trattati con rivaroxaban e con terapia standard (HR 1,10; IC al 95% 0,67-1,80). Pertanto, i risultati sono stati coerenti con quelli degli studi randomizzati pivotali.

Trattamento della TVP, dell'EP e prevenzione della TVP e dell'EP ricorrenti
Il programma clinico sul rivaroxaban è stato progettato per dimostrare l'efficacia del rivaroxaban nel trattamento iniziale e continuativo 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 e Einstein Choice). Inoltre, è stata condotta un'analisi combinata predefinita degli studi Einstein DVT e Einstein PE. La durata complessiva del trattamento combinato in tutti gli studi è stata fino a 21 mesi.

Nello studio Einstein DVT sono stati studiati 3.449 pazienti con TVP acuta per il trattamento della TVP e la prevenzione della TVP e dell'EP ricorrenti (i pazienti che presentavano EP sintomatica sono stati esclusi da questo studio). La durata del trattamento è stata di 3, 6 o 12 mesi a seconda del giudizio clinico dello sperimentatore.
Per il trattamento iniziale di 3 settimane 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 della TVP e dell'EP ricorrenti. La durata del trattamento è stata di 3, 6 o 12 mesi a seconda del giudizio clinico dello sperimentatore.
Per il trattamento iniziale della PE acuta sono stati somministrati 15 mg di rivaroxaban due volte al giorno per tre settimane. Successivamente è stato somministrato 20 mg di rivaroxaban una volta al giorno.

Sia nello studio Einstein DVT che nello studio Einstein PE, il regime terapeutico di confronto consisteva nella somministrazione di enoxaparina per almeno 5 giorni in combinazione con un

trattamento con antagonisti della vitamina K fino al raggiungimento di valori PT/INR terapeutici (≥ 2,0). Il trattamento è stato proseguito con un antagonista della vitamina K a dosaggio adeguato per mantenere i valori PT/INR entro l'intervallo terapeutico compreso tra 2,0 e 3,0.

Nello studio Einstein Extension sono stati studiati 1.197 pazienti con TVP o EP per la prevenzione della TVP e dell'EP ricorrenti. La durata del trattamento è stata di ulteriori 6 o 12 mesi nei pazienti che avevano completato 6-12 mesi di trattamento per la tromboembolia venosa, a seconda del giudizio clinico dello sperimentatore. Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno è stato confrontato con placebo.

Gli studi Einstein DVT, PE ed Extension hanno utilizzato gli stessi endpoint primari e secondari di efficacia predefiniti. L'endpoint primario di efficacia era la TEV sintomatica ricorrente, definita come il composto di TVP ricorrente o EP fatale o non fatale. L'endpoint secondario di efficacia era definito come il composto di TVP ricorrente, EP non fatale e mortalità per tutte le cause.
Nello studio Einstein Choice, 3.396 pazienti con TVP sintomatica e/o EP confermata che avevano completato un trattamento anticoagulante della durata di 6-12 mesi sono stati studiati per la prevenzione dell'EP fatale o della TVP sintomatica ricorrente non fatale o dell'EP. I pazienti con indicazione al proseguimento della terapia anticoagulante a dosaggio terapeutico sono stati esclusi dallo studio. La durata del trattamento è stata fino a 12 mesi a seconda della data di randomizzazione individuale (mediana: 351 giorni). Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno e rivaroxaban 10 mg una volta al giorno sono stati confrontati con 100 mg di acido acetilsalicilico una volta al giorno. L'endpoint primario di efficacia era la TEV sintomatica ricorrente, definita come il composto di TVP ricorrente o EP fatale o non fatale.
Nello studio Einstein DVT (vedere Tabella 5) rivaroxaban ha dimostrato di essere non inferiore a enoxaparina/VKA per l'endpoint primario di efficacia (p < 0,0001 (test di non inferiorità); Hazard Ratio (HR): 0,680 (0,443 - 1,042), p=0,076 (test di superiorità)). Il beneficio clinico netto prestabilito (esito primario di efficacia più eventi emorragici maggiori) è stato riportato con un HR di 0,67 ((95% CI: 0,47 - 0,95), valore p nominale p=0,027) a favore del rivaroxaban. I valori INR sono rimasti entro l'intervallo terapeutico in media per il 60,3% del tempo per la durata media del trattamento di 189 giorni e rispettivamente per il 55,4%, il 60,1% e il 62,8% del tempo nei gruppi con durata prevista del trattamento di 3, 6 e 12 mesi. Nel gruppo enoxaparina/VKA, non è stata osservata una relazione chiara tra il livello medio di TTR (tempo nell'intervallo INR target di 2,0-3,0) nei terzili di uguale dimensione e l'incidenza di TEV ricorrente (P=0,932 per l'interazione). Nel terzile più alto in base al centro, l'HR con rivaroxaban rispetto al warfarin era 0,69 (95% CI: 0,35 - 1,35).

I tassi di incidenza per l'esito primario di sicurezza (eventi emorragici maggiori o non maggiori clinicamente rilevanti) e per l'esito secondario di sicurezza (eventi emorragici maggiori) erano simili per entrambi i gruppi di trattamento.

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

Popolazione dello 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/VKA[b)]** **3, 6 o 12 mesi** **N=1.718**
TEV ricorrente sintomatico*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP ricorrente sintomatica	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP ricorrente sintomatica	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP e TVP sintomatiche	1 (0,1%)	0
EP fatale/decesso in cui non è possibile escludere l'EP	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Sanguinamento grave o clinicamente rilevante non grave	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Eventi emorragici gravi	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 con e seguita da VKA
* p < 0,0001 (non inferiorità rispetto a un HR prestabilito di 2,0); HR: 0,680 (0,443 - 1,042), p=0,076 (superiorità)

Nello studio Einstein PE (vedere Tabella 6) il rivaroxaban ha dimostrato di essere non inferiore all'enoxaparina/VKA per l'esito primario di efficacia (p=0,0026 (test di non inferiorità); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)). Il beneficio clinico netto prestabilito (esito primario di efficacia più eventi emorragici maggiori) è stato riportato con un HR di 0,849 (IC al 95%: 0,633 - 1,139), valore p nominale p= 0,275). I valori dell'INR sono rimasti entro l'intervallo terapeutico in media per il 63% del tempo durante la durata media del trattamento di 215 giorni e rispettivamente per il 57%, il 62% e il 65% del tempo nei gruppi con durata prevista del trattamento di 3, 6 e 12 mesi. Nel gruppo enoxaparina/VKA, non è stata osservata una relazione chiara tra il livello di TTR (Time in Target INR Range of 2.0 – 3.0) medio dell' e nei terzili di uguale dimensione e l'incidenza di TEV ricorrente (p=0,082 per l'interazione). Nel terzile più alto secondo il centro, l'HR con rivaroxaban rispetto al warfarin era 0,642 (95% CI: 0,277 - 1,484).

I tassi di incidenza per l'esito primario di sicurezza (eventi emorragici maggiori o non maggiori clinicamente rilevanti) erano leggermente inferiori nel gruppo trattato con rivaroxaban (10,3% (249/2412)) rispetto al gruppo trattato con enoxaparina/VKA (11,4% (274/2405)). L'incidenza dell'esito secondario di sicurezza (eventi emorragici maggiori) è stata inferiore nel gruppo trattato con rivaroxaban (1,1% (26/2412)) rispetto al gruppo trattato con enoxaparina/VKA (2,2% (52/2405)), con un HR pari a 0,493 (95% CI: 0,308 - 0,789).

Tabella 6: Risultati di efficacia e sicurezza dalla fase III Einstein PE

Popolazione dello studio	**4.832 pazienti con EP sintomatica acuta**	
Dose e durata del trattamento	**Rivaroxaban [a)]** **3, 6 o 12 mesi N=2.419**	**Enoxaparina/VKA[b)]** **3, 6 o 12 mesi N=2.413**
TEV ricorrente sintomatico*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
PE ricorrente sintomatica	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP ricorrente sintomatica	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP sintomatica e TVP	0	2 (<0,1%)
EP fatale/decesso in cui non è possibile escludere l'EP	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Emorragia grave o clinicamente rilevante non grave	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Eventi emorragici gravi	26 (1,1%)	52 (2,2%)

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 con e seguita da VKA
* p < 0,0026 (non inferiorità rispetto a un HR prestabilito di 2,0); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)

È stata condotta un'analisi aggregata prestabilita dei risultati degli studi Einstein DVT e PE (vedere Tabella 7).

Tabella 7: Risultati di efficacia e sicurezza dall'analisi combinata degli studi di fase III Einstein DVT ed Einstein PE

Popolazione dello studio	**8.281 pazienti con TVP o EP sintomatica acuta**	
Dose e durata del trattamento	**Rivaroxaban [a)]** **3, 6 o 12 mesi** **N=4.150**	**Enoxaparina/VKA[b)]** **3, 6 o 12 mesi** **N=4.131**
TEV ricorrente sintomatico*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP ricorrente sintomatica	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP ricorrente sintomatica	32 (0,8%)	45 (1,1%)

EP e TVP sintomatiche	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
EP fatale/morte in caso di EP non può essere esclusa	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Non grave o clinicamente rilevante emorragia grave	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Eventi emorragici gravi	40 (1,0%)	72 (1,7%)

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 con e seguita da VKA
* p < 0,0001 (non inferiorità rispetto a un HR prestabilito di 1,75); HR: 0,886 (0,661 – 1,186)

Il beneficio clinico netto prestabilito (esito primario di efficacia più eventi emorragici maggiori) dell'analisi combinata è stato riportato con un HR di 0,771 ((95% CI: 0,614 – 0,967), valore p nominale
p = 0,0244).

Nello studio Einstein Extension (vedere Tabella 8) Rivaroxaban è risultato superiore al placebo per gli esiti primari e secondari di efficacia. Per l'esito primario di sicurezza (eventi emorragici maggiori) è stato osservato un tasso di incidenza numericamente più elevato, ma non significativo, nei pazienti trattati con rivaroxaban 20 mg una volta al giorno rispetto al placebo. L'esito secondario di sicurezza (eventi emorragici maggiori o non maggiori clinicamente rilevanti) ha mostrato tassi più elevati nei pazienti trattati con rivaroxaban 20 mg una volta al giorno rispetto al placebo.

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

Popolazione dello studio	**1.197 pazienti hanno continuato il trattamento e la prevenzione della tromboembolia venosa ricorrente**	
Dose e durata del trattamento	**Rivaroxaban [a)] 6 o 12 mesi N=602**	**Placebo 6 o 12 mesi N=594**
TEV ricorrente sintomatica*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
PE ricorrente sintomatica	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP ricorrente sintomatica	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP fatale/decesso in cui non è possibile escludere l'EP	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Eventi emorragici gravi	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Sanguinamento clinicamente rilevante non grave	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 (Tabella 9) sia il rivaroxaban 20 mg che il rivaroxaban 10 mg sono risultati superiori all'acido acetilsalicilico 100 mg per quanto riguarda l'endpoint primario di efficacia. L'endpoint principale di sicurezza (eventi emorragici maggiori) è risultato simile nei pazienti trattati con rivaroxaban 20 mg e rivaroxaban 10 mg una volta al giorno rispetto all'acido acetilsalicilico 100 mg.

Tabella 9: Risultati di efficacia e sicurezza dalla fase III Einstein Choice

Popolazione dello studio	**3.396 pazienti hanno continuato la prevenzione della tromboembolia venosa ricorrente**		
Dose di 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 [intervallo interquartile]	349 [189-362] giorni	353 [190-362] giorni	350 [186-362] giorni

TEV ricorrente sintomatica	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
EP ricorrente sintomatica	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP ricorrente sintomatica	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP fatale/decesso in cui non è possibile escludere l'EP	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
TEV ricorrente sintomatico, IM, ictus o embolia sistemica non CNS sistemica	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Eventi emorragici gravi	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Sanguinamento clinicamente rilevante non grave	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
TEV ricorrente sintomatico o emorragia grave (beneficio clinico netto)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

* p<0,001 (superiorità) Rivaroxaban 20 mg al giorno vs ASA 100 mg al giorno; HR=0,34 (0,20–0,59)
** p<0,001 (superiorità) Rivaroxaban 10 mg al giorno vs ASA 100 mg al giorno; HR=0,26 (0,14–0,47)
\+ Rivaroxaban 20 mg al giorno vs ASA 100 mg al giorno; HR=0,44 (0,27–0,71), p=0,0009 (nominale)
++ Rivaroxaban 10 mg al giorno vs ASA 100 mg al giorno; HR=0,32 (0,18–0,55), p<0,0001 (nominale)

Oltre al programma di fase III EINSTEIN, è stato condotto uno studio prospettico, non interventistico, in aperto (XALIA) con valutazione centralizzata degli esiti, tra cui TEV ricorrente, sanguinamento maggiore e morte. Sono stati arruolati 5.142 pazienti con TVP acuta per valutare la sicurezza a lungo termine di rivaroxaban rispetto alla terapia anticoagulante standard nella pratica clinica.
I tassi di sanguinamento maggiore, TEV ricorrente e mortalità per tutte le cause per rivaroxaban sono stati rispettivamente dello 0,7%, dell'1,4% e dello 0,5%. Sono state riscontrate differenze nelle caratteristiche basali dei pazienti, tra cui età, cancro e insufficienza renale. È stata utilizzata un'analisi stratificata con punteggio di propensione prestabilito per correggere le differenze basali misurate, ma nonostante ciò, alcuni fattori di confondimento residui potrebbero influenzare i risultati. Gli HR aggiustati che confrontano rivaroxaban e terapia standard per sanguinamento maggiore, TEV ricorrente e mortalità per tutte le cause erano rispettivamente 0,77 (95% CI 0,40 - 1,50), 0,91 (95% CI 0,54 - 1,54) e 0,51 (95% CI 0,24 - 1,07), rispettivamente.
Questi risultati nella pratica clinica sono coerenti con il profilo di sicurezza stabilito in questa indicazione.

In uno studio post-autorizzazione, non interventistico, condotto su oltre 40.000 pazienti senza storia di cancro provenienti da quattro paesi, rivaroxaban è stato prescritto per il trattamento o la prevenzione di TVP e EP. I tassi di eventi per 100 anni-paziente per eventi TEV/tromboembolici sintomatici/clinicamente evidenti che hanno portato al ricovero in ospedale variavano da 0,64 (95% CI 0,40 - 0,97) nel Regno Unito a 2,30 (95% CI
2,11 - 2,51) per la Germania. Il sanguinamento che ha portato al ricovero in ospedale si è verificato con tassi di eventi per 100 pazienti-anno pari a 0,31 (95% CI 0,23 - 0,42) per il sanguinamento intracranico, 0,89 (95% CI 0,67 - 1,17) per il sanguinamento gastrointestinale, 0,44 (95% CI 0,26 - 0,74) per il sanguinamento urogenitale e 0,41 (95% CI
0,31 - 0,54) per altri tipi di emorragia.

<u>Pazienti con sindrome antifosfolipidica tripla positiva ad alto rischio</u>
In uno studio multicentrico randomizzato in aperto sponsorizzato da ricercatori con valutazione in cieco degli endpoint, rivaroxaban è stato confrontato con warfarin in pazienti con una storia di

trombosi, con diagnosi di sindrome da antifosfolipidi e ad alto rischio di eventi tromboembolici (positivi a tutti e 3 i test 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 tra i pazienti nel braccio Rivaroxaban. Il follow-up medio è stato di 569 giorni. 59 pazienti sono stati randomizzati al rivaroxaban 20 mg (15 mg per i pazienti con clearance della creatinina (CrCl) < 50 mL/min) e 61 al warfarin (INR 2,0-3,0). Si sono verificati eventi tromboembolici nel 12% dei pazienti randomizzati al rivaroxaban (4 ictus ischemici e 3 infarti miocardici). Non sono stati segnalati eventi nei pazienti randomizzati al warfarin. Si sono verificati sanguinamenti maggiori in 4 pazienti (7%) del gruppo rivaroxaban e in 2 pazienti (3%) del gruppo warfarin.

Popolazione pediatrica
L'Agenzia europea per i medicinali ha dispensato dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con rivaroxaban in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella prevenzione degli eventi tromboembolici (vedere la sezione 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Il rivaroxaban viene assorbito rapidamente con concentrazioni massime (C_{max}) che compaiono 2-4 ore dopo l'assunzione della compressa.
L'assorbimento orale di rivaroxaban è quasi completo e la biodisponibilità orale è elevata (80-100%) per le
dosi da 2,5 mg e 10 mg, indipendentemente dal fatto che si sia a digiuno o dopo un pasto. L'assunzione con cibo non influisce sull'AUC o sulla C_{max} del rivaroxaban alle dosi da 2,5 mg e 10 mg. Le pellicole orodispersibili da 2,5 mg e 10 mg di rivaroxaban possono essere assunte con o senza cibo. La farmacocinetica del rivaroxaban è approssimativamente lineare fino a circa 15 mg una volta al giorno. A dosi più elevate, il rivaroxaban mostra un assorbimento limitato dalla dissoluzione con una biodisponibilità ridotta e un tasso di assorbimento ridotto con l'aumento della dose. Ciò è più marcato a digiuno che a stomaco pieno. La variabilità nella farmacocinetica del rivaroxaban è moderat e con una variabilità interindividuale (CV%) compresa tra il 30% e il 40%, ad eccezione del giorno dell'intervento chirurgico e del giorno successivo, quando la variabilità nell'esposizione è elevata (70%).
L'assorbimento del rivaroxaban dipende dal sito di rilascio nel tratto gastrointestinale. È stata segnalata una riduzione del 29% e del 56% dell'AUC e della C_{max} rispetto alla compressa quando il rivaroxaban granulare viene rilasciato nell'intestino tenue prossimale. L'esposizione è ulteriormente ridotta quando il rivaroxaban viene rilasciato nell'intestino tenue distale o nel colon ascendente. Pertanto, la somministrazione di rivaroxaban distalmente rispetto allo stomaco deve essere evitata, poiché ciò può comportare una riduzione dell'assorbimento e della relativa esposizione al rivaroxaban.
La bioequivalenza è stata dimostrata per la formulazione in film orodispersibile rispetto alla compressa alla dose di 10 mg a digiuno e alla dose di 20 mg a stomaco pieno.

Distribuzione
Il legame alle proteine plasmatiche nell'uomo è elevato, pari a circa il 92-95%, con l'albumina sierica come principale componente di legame. Il volume di distribuzione è moderato, con Vss pari a circa 50 litri.

Biotrasformazione ed eliminazione
Circa i 2/3 della dose somministrata di rivaroxaban subiscono una degradazione metabolica, metà della quale viene eliminata per via renale e l'altra metà per via fecale. L'ultimo terzo della dose somministrata viene escreto direttamente dai reni sotto forma di sostanza attiva immutata nelle urine, principalmente attraverso la secrezione renale attiva.

Il rivaroxaban viene metabolizzato tramite CYP3A4, CYP2J2 e meccanismi indipendenti dal CYP. La degradazione ossidativa della frazione morfolinonica e l'idrolisi dei legami ammidici sono i principali siti di biotrasformazione. Sulla base di studi in vitro, il rivaroxaban è un substrato delle proteine trasportatrici P-gp (P-glicoproteina) e Bcrp (proteina di resistenza al cancro al seno).
Il rivaroxaban immodificato è il composto più importante nel plasma umano, senza metaboliti circolanti importanti o attivi. Con una clearance sistemica di circa 10 l/h, il rivaroxaban può essere classificato come 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 è limitata dal tasso di assorbimento. L'eliminazione del rivaroxaban dal plasma avviene con emivite terminali da 5 a 9 ore nei soggetti giovani e da 11 a 13 ore negli anziani.

Popolazioni speciali
Sesso
Non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica e nella farmacodinamica tra pazienti di sesso maschile e femminile.

Popolazione anziana
I pazienti anziani hanno mostrato concentrazioni plasmatiche più elevate rispetto ai pazienti più giovani, con valori medi dell'AUC circa 1,5 volte superiori, principalmente a causa della riduzione della clearance totale (apparente) e renale. Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Categorie di peso diverse
I pesi corporei estremi (< 50 kg o > 120 kg) hanno avuto solo una piccola influenza 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 tra pazienti caucasici, afroamericani, ispanici, giapponesi o cinesi per quanto riguarda la farmacocinetica e la farmacodinamica del rivaroxaban.

Insufficienza epatica
I pazienti cirrotici con insufficienza epatica lieve (classificata come Child Pugh A) hanno mostrato solo lievi variazioni nella farmacocinetica del rivaroxaban (aumento medio dell'AUC del rivaroxaban di 1,2 volte), quasi paragonabili a quelle del gruppo di controllo sano corrispondente. Nei pazienti cirrotici con insufficienza epatica moderata (classificata come Child Pugh B), l'AUC media del rivaroxaban è aumentata in modo significativo di
2,3 volte rispetto ai volontari sani. L'AUC non legata è aumentata di 2,6 volte. Questi pazienti presentavano anche una ridotta eliminazione renale del rivaroxaban, simile a quella dei pazienti con insufficienza renale moderata. Non sono disponibili dati su pazienti con insufficienza epatica grave. L'inibizione dell'attività del fattore Xa è aumentata di un fattore 2,6 nei pazienti con insufficienza epatica moderata rispetto ai volontari sani; il prolungamento del PT è aumentato in modo simile di un fattore 2,1. I pazienti con insufficienza epatica moderata erano più sensibili al rivaroxaban, con conseguente relazione PK/PD più marcata tra concentrazione e PT.
Rivaroxaban è controindicato nei pazienti con malattia epatica associata a coagulopatia e rischio clinicamente rilevante di sanguinamento, compresi i pazienti cirrotici con Child Pugh B e C (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza renale
È stato osservato un aumento dell'esposizione al rivaroxaban correlato alla diminuzione della funzionalità renale, valutata mediante misurazioni della clearance della creatinina. Nei soggetti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina 50-80 ml/min), moderata (clearance della creatinina 30-49 ml/min) e grave (clearance della creatinina 15-29 ml/min), le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban (AUC) sono aumentate rispettivamente di 1,4, 1,5 e 1,6 volte. I

corrispondenti aumenti degli effetti farmacodinamici erano più pronunciati. Nei soggetti con insufficienza renale lieve, moderata e grave, l'inibizione complessiva dell'attività del fattore Xa era aumentata rispettivamente di un fattore 1,5, 1,9 e 2,0 rispetto ai volontari sani; il prolungamento del PT era aumentato in modo simile rispettivamente di un fattore 1,3, 2,2 e 2,4. Non sono disponibili dati su pazienti con clearance della creatinina < 15 ml/min.
A causa dell'elevato legame alle proteine plasmatiche, non si prevede che il rivaroxaban sia dializzabile.
L'uso non è raccomandato in pazienti con clearance della creatinina < 15 ml/min. Rivaroxaban deve essere usato con cautela in pazienti con clearance della creatinina compresa tra 15 e 29 ml/min (vedere paragrafo 4.4).

Dati farmacocinetici nei pazienti
Nei pazienti trattati con rivaroxaban per la prevenzione della TEV alla dose di 10 mg una volta al giorno, la concentrazione media geometrica (intervallo di previsione del 90%) 2-4 ore e circa 24 ore dopo la somministrazione (che rappresenta approssimativamente le concentrazioni massime e minime durante l'intervallo di somministrazione) era rispettivamente di 101 (7-273) e
14 (4-51) mcg/l, rispettivamente.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica
La relazione farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD) tra la concentrazione plasmatica di rivaroxaban e diversi endpoint PD (inibizione del fattore Xa, PT, aPTT, Heptest) è stata valutata dopo la somministrazione di un ampio intervallo di dosi (5-30 mg due volte al giorno). La relazione tra la concentrazione di rivaroxaban e l'attività del fattore Xa è stata descritta al meglio da un modello $E_{(max)}$. Per il PT, il modello di intercettazione lineare ha descritto in generale i dati in modo più accurato. A seconda dei diversi reagenti PT utilizzati, la pendenza differiva in modo considerevole. Quando è stato utilizzato il PT Neoplastin, il PT basale era di circa 13 s e la pendenza era di circa 3-4 s/(100 mcg/l). I risultati delle analisi PK/PD nella fase II e III erano coerenti con i dati stabiliti nei soggetti sani. Nei pazienti, il fattore Xa e il PT basali erano influenzati dall'intervento chirurgico, con conseguente differenza nella pendenza concentrazione-PT tra il giorno successivo all'intervento e lo stato stazionario.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite nell'indicazione della prevenzione primaria della TEV nei bambini e negli adolescenti fino a 18 anni.

5.3 Dati preclinici sulla sicurezza

I dati non clinici non rivelano alcun rischio particolare per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità da dose singola, fototossicità, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità giovanile.
Gli effetti osservati negli studi di tossicità a dosi ripetute erano principalmente dovuti all'eccessiva attività farmacodinamica del rivaroxaban. Nei ratti, sono stati osservati aumenti dei livelli plasmatici di IgG e IgA a livelli di esposizione clinicamente rilevanti.
Nei ratti non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile o femminile. Studi condotti su animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva correlata al meccanismo d'azione farmacologico del rivaroxaban (ad es. complicanze emorragiche). A concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti sono stati osservati tossicità embrionale-fetale (perdita post-impianto, ritardo/progressione dell'ossificazione, macchie epatiche multiple di colore chiaro) e un aumento dell'incidenza di malformazioni comuni, nonché alterazioni placentari. Nello studio pre e postnatale sui ratti, è stata osservata una ridotta vitalità della prole a dosi tossiche per le madri.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Ipromellosa
Povidone K30
Macrogolglicerolo idrossistearato
Sodio lauril solfato
Sucralosio
Maltodestrina
Ossido di ferro rosso
Aroma di menta piperita
Citrato di trietile
Glicerolo

6,2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Durata di conservazione

2 anni

6.4 Precauzioni speciali per la conservazione

Il prodotto deve essere conservato nella confezione originale e non richiede particolari condizioni di temperatura per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni film orodispersibile è confezionato in una bustina laminata a 4 strati (cioè carta/PET/Alu/PE).

Confezione

10 film orodispersibili
30 film orodispersibili

Non tutte le confezioni possono essere commercializzate.

6.6 Precauzioni speciali per lo smaltimento e altre manipolazioni

I medicinali non utilizzati o i rifiuti devono essere smaltiti in conformità con le normative locali.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Croazia

8. NUMERO/I DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1994/001
EU/1/25/1994/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 novembre 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Svariya 15 mg Film orodispersibili

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni film orodispersibile contiene 15 mg di Rivaroxaban

Eccipiente con effetto noto
Ogni film orodispersibile contiene 0,188 mg di macrogolglicerolo idrossistearato, vedere la sezione 4.4.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere la sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Film orodispersibile

Film sottile di colore rosso chiaro, di forma rettangolare, che si dissolve in bocca. Ogni film misura circa 28 x 30 mm e ***ha uno spessore di 0,080 mm.***

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4. Indicazioni terapeutiche

Adulti
Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio, quali insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete mellito, precedente ictus o attacco ischemico transitorio.

Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione della TVP e dell'EP ricorrenti negli adulti. (Vedere la sezione 4.4 per i pazienti con EP emodinamicamente instabile).

Popolazione pediatrica
Trattamento della tromboembolia venosa (TEV) e prevenzione della TEV ricorrente in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni e di peso compreso tra 30 kg e 50 kg dopo almeno 5 giorni di trattamento anticoagulante parenterale iniziale.

Svariya film non deve essere prescritto a pazienti con peso corporeo inferiore a 30 kg.

4.2 Posologia e modalità di somministrazione

Posologia
Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica negli adulti
La dose raccomandata è di 20 mg una volta al giorno, che è anche la dose massima raccomandata.

La terapia con Svariya deve essere continuata a lungo termine, a condizione che i benefici della prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica superino il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Se si dimentica una dose, il paziente deve assumere Svariya immediatamente e continuare il giorno successivo con la dose giornaliera raccomandata. Non deve essere raddoppiata la dose nello stesso giorno per compensare la dose dimenticata.

Trattamento della TVP, trattamento dell'EP e prevenzione della TVP e dell'EP ricorrenti negli adulti
La dose raccomandata per il trattamento iniziale della TVP acuta o dell'EP è di 15 mg due volte al giorno per le prime tre settimane, seguita da 20 mg una volta al giorno per il trattamento continuativo e la prevenzione della TVP e dell'EP ricorrenti.

Nei pazienti con TVP o EP provocate da fattori di rischio transitori importanti (ad es. recente intervento chirurgico importante o trauma) deve essere presa in considerazione una terapia di breve durata (almeno 3 mesi). Nei pazienti con TVP o EP provocate non correlate a fattori di rischio transitori importanti, TVP o EP non provocate o una storia di TVP o EP ricorrenti deve essere presa in considerazione una terapia di durata più lunga.

Quando è indicata una prevenzione prolungata della TVP e dell'EP ricorrenti (dopo aver completato 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 recidiva di TVP o EP è considerato elevato, come quelli con comorbilità complicate o che hanno sviluppato recidiva di TVP o EP durante la prevenzione prolungata con Svariya 10 mg una volta al giorno, si deve prendere in considerazione una dose di Svariya 20 mg una volta al giorno.

La durata della terapia e la selezione della dose devono essere personalizzate dopo un'attenta valutazione dei benefici del trattamento rispetto al rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

	Periodo di tempo	**Schema posologico**	**Dose giornaliera totale**
Trattamento e prevenzione della TVP e dell'EP ricorrenti	Giorno 1 - 21	15 mg due volte al giorno	30 mg
	Dal giorno 22 in poi	20 mg una volta al giorno	20 mg
Prevenzione della TVP e dell'EP ricorrenti	Dopo aver completato almeno 6 mesi di terapia per TVP o EP	10 mg una volta al giorno o 20 mg una volta al giorno	10 mg o 20 mg

Se si salta una dose durante la fase di trattamento con 15 mg due volte al giorno (giorni 1-21), il paziente deve assumere immediatamente Svariya per garantire l'assunzione di 30 mg di Svariya al giorno. In questo caso è possibile assumere contemporaneamente due film orodispersibili da 15 mg. Il giorno successivo il paziente deve continuare con la normale assunzione di 15 mg due volte al giorno, come raccomandato.

Se si dimentica una dose durante la fase di trattamento con somministrazione una volta al giorno, il paziente deve assumere immediatamente Svariya e continuare il giorno successivo con la somministrazione una volta al giorno come raccomandato. Non raddoppiare la dose nello stesso giorno per compensare la dose dimenticata.

Trattamento della TEV e prevenzione della recidiva della TEV nei bambini e negli adolescenti
Il trattamento con Svariya nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni deve essere iniziato dopo almeno 5 giorni di trattamento anticoagulante parenterale iniziale (vedere paragrafo 5.1).

La dose per bambini e adolescenti è calcolata in base al peso corporeo.
- Peso corporeo da 30 a 50 kg: si raccomanda una dose giornaliera di 15 mg di rivaroxaban. Questa è la dose massima giornaliera.

- Peso corporeo pari o superiore a 50 kg: si raccomanda una dose giornaliera di 20 mg di rivaroxaban. Questa è la dose massima giornaliera.

Svariya film non deve essere prescritto a pazienti con peso corporeo inferiore a 30 kg.

Il peso del bambino deve essere monitorato e la dose rivista regolarmente. Ciò al fine di garantire il mantenimento della 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 prolungato fino a 12 mesi se clinicamente necessario. Non sono disponibili dati sui bambini a sostegno di una riduzione della dose dopo 6 mesi di trattamento. Il rapporto rischio/beneficio della terapia continuata dopo 3 mesi deve essere valutato su base individuale, tenendo conto del rischio di trombosi ricorrente rispetto al potenziale rischio di sanguinamento.

Se si dimentica una dose, questa deve essere assunta il prima possibile dopo essersene accorti, ma solo nello 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 una dose dimenticata.

Passaggio dagli antagonisti della vitamina K (VKA) a Svariya
- Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica:
  il trattamento con VKA deve essere interrotto e la terapia con Svariya deve essere iniziata quando il rapporto internazionale normalizzato (INR) è ≤ 3,0.
- Trattamento di TVP, EP e prevenzione delle recidive negli adulti e trattamento di TEV e prevenzione delle recidive nei pazienti pediatrici:
  Il trattamento con VKA deve essere interrotto e deve essere avviata la terapia con Svariya quando l'INR è ≤ 2,5.

Quando si convertono i pazienti dai VKA al Svariya, i valori dell'INR risulteranno falsamente elevati dopo l'assunzione di Svariya. L'INR non è valido per misurare l'attività anticoagulante del Svariya e pertanto non deve essere utilizzato (vedere paragrafo 4.5).

Passaggio da Svariya agli antagonisti della vitamina K (VKA)
Durante la transizione da Svariya a VKA esiste il rischio di un'anticoagulazione inadeguata. Durante qualsiasi transizione a un anticoagulante alternativo è necessario garantire un'anticoagulazione adeguata e continua. È importante notare che Svariya può contribuire a un aumento dell'INR.
Nei pazienti che passano da Svariya ai VKA, questi ultimi devono essere somministrati contemporaneamente fino a quando l'INR non è ≥ 2,0. Per i primi due giorni del periodo di conversione, deve essere utilizzata la dose iniziale standard di VKA, seguita dalla dose di VKA indicata dal test INR. Mentre i pazienti sono in terapia sia con Svariya che con VKA, l'INR non deve essere testato prima di 24 ore dalla dose precedente, ma prima della dose successiva di Svariya. Una volta interrotta la somministrazione di Svariya, il test INR può essere eseguito in modo affidabile almeno 24 ore dopo l'ultima dose (vedere le sezioni 4.5 e 5.2).

Pazienti pediatrici:
I bambini che passano da Svariya a VKA devono continuare a prendere Svariya per 48 ore dopo la prima dose di VKA. Dopo 2 giorni di somministrazione concomitante, l'INR deve essere misurato prima della dose successiva prevista di Svariya. Si consiglia di continuare la somministrazione concomitante di Svariya e VKA fino a quando l'INR non è ≥ 2,0. Una volta interrotta la somministrazione di Svariya, il test INR può essere eseguito in modo affidabile 24 ore dopo l'ultima dose (vedere sopra e la sezione 4.5).

Passaggio dagli anticoagulanti parenterali a Svariya

Per i pazienti adulti e pediatrici attualmente in terapia con un anticoagulante parenterale, interrompere la somministrazione dell'anticoagulante parenterale e iniziare Svariya da 0 a 2 ore prima dell'ora prevista per la successiva somministrazione del medicinale parenterale (ad es. eparine a basso peso molecolare) o al momento dell'interruzione della somministrazione continua di un medicinale parenterale (ad es. eparina non frazionata per via endovenosa).

Passaggio da Svariya ad anticoagulanti parenterali
Interrompere Svariya e somministrare la prima dose di anticoagulante parenterale al momento in cui sarebbe stata assunta la dose successiva di Svariya.

Popolazioni speciali
Insufficienza renale
Adulti:
I dati clinici limitati relativi a pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina 15-29 ml/min) indicano che le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban sono significativamente aumentate. Pertanto, Svariya deve essere usato con cautela in questi pazienti. L'uso non è raccomandato in pazienti con clearance della creatinina < 15 ml/min (vedere le sezioni 4.4 e 5.2).

Nei pazienti con insufficienza 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 in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, la dose raccomandata è di 15 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2).
- Per il trattamento della TVP, il trattamento dell'EP e la prevenzione della TVP e dell'EP ricorrenti: i pazienti devono essere trattati con 15 mg due volte al giorno per le prime 3 settimane. Successivamente, quando la dose raccomandata è di 20 mg una volta al giorno, si deve prendere in considerazione una riduzione della dose da 20 mg una volta al giorno a 15 mg una volta al giorno se il rischio di sanguinamento valutato per il paziente supera il rischio di TVP e EP ricorrenti. La raccomandazione di utilizzare 15 mg si basa su modelli farmacocinetici e non è stata studiata in questo contesto clinico (vedere paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2).
  Quando la dose raccomandata è di 10 mg una volta al giorno, non è necessario alcun aggiustamento della dose raccomandata.

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina 50-80 ml/min) (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica:
- Bambini e adolescenti con insufficienza renale lieve (velocità di filtrazione glomerulare 50-80 ml/min/1,73 m^2): non è necessario alcun aggiustamento della dose, sulla base dei dati relativi agli adulti e dei dati limitati relativi ai pazienti pediatrici (vedere paragrafo 5.2).
- Bambini e adolescenti con insufficienza renale moderata o grave (velocità di filtrazione glomerulare < 50 ml/min/1,73 m^2): Svariya non è raccomandato in quanto non sono disponibili dati clinici (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza epatica
Svariya è controindicato nei pazienti con malattia epatica associata a coagulopatia e rischio clinicamente rilevante di sanguinamento, compresi i pazienti cirrotici con Child Pugh B e C (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). Non sono disponibili dati clinici nei bambini con insufficienza 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
Svariya può essere somministrato o continuato in pazienti che potrebbero necessitare di cardioversione.
Per la cardioversione guidata da ecocardiogramma transesofageo (TEE) in pazienti non trattati in precedenza con anticoagulanti, il trattamento con Svariya deve essere iniziato almeno 4 ore prima della cardioversione per garantire un'adeguata anticoagulazione (vedere sezioni 5.1 e 5.2). Per tutti i pazienti, prima della cardioversione è necessario verificare che il paziente abbia assunto Svariya come prescritto. Le decisioni relative all'inizio e alla durata del trattamento devono tenere conto delle raccomandazioni delle linee guida consolidate per il trattamento anticoagulante nei pazienti sottoposti a cardioversione.

Pazienti con fibrillazione atriale non valvolare sottoposti a PCI (intervento coronarico percutaneo) con posizionamento di stent
L'esperienza con una dose ridotta di 15 mg di rivaroxaban una volta al giorno (o 10 mg di rivaroxaban una volta al giorno per i pazienti con insufficienza renale moderata [clearance della creatinina 30-49 ml/min]) in aggiunta a un inibitore P2Y12 per un massimo di 12 mesi in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare che necessitano di anticoagulazione orale e sottoposti a PCI con posizionamento di stent (vedere sezioni 4.4 e 5.1).

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

Modalità di somministrazione
Svariya 15 mg Film orodispersibili sono per uso orale e devono essere assunti con il cibo e con o senza acqua (vedere paragrafo 5.2). Il film deve essere lasciato disintegrarsi nella bocca del paziente prima di essere deglutito con la saliva.

a) Per aprire la bustina, è necessario tenerla con il lato più corto rivolto verso l'alto, contrassegnato da una freccia.
b) La bustina deve quindi essere aperta staccando delicatamente entrambe le parti in corrispondenza del segno della freccia. Ogni parte deve essere tenuta tra il pollice e l'indice, utilizzando una mano per ciascuna parte.
c) Entrambe le parti della bustina devono essere strappate in direzioni opposte fino a separarle completamente. La pellicola orodispersibile sarà esposta e si troverà su una delle due metà della bustina.
d) La pellicola orodispersibile deve essere rimossa dalla bustina con le dita asciutte e posizionata direttamente sulla lingua. La bocca del paziente deve essere vuota. La pellicola orodispersibile deve essere assunta immediatamente dopo l'apertura della bustina.

Importante: la pellicola orodispersibile non deve essere maneggiata con le mani bagnate.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati nella sezione 6.1.

Sanguinamento clinicamente significativo attivo.

Lesioni o condizioni che comportano un rischio significativo di sanguinamento grave. Ciò può includere ulcerazioni gastrointestinali attuali o recenti, presenza di neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento, lesioni cerebrali o spinali recenti, interventi chirurgici cerebrali, spinali o oftalmici recenti, emorragia intracranica recente, varici esofagee note o sospette, malformazioni artero-venose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari intraspinali o intracerebrali gravi.

Trattamento concomitante con altri anticoagulanti, ad esempio eparina non frazionata (UFH), eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina, ecc.), derivati dell'eparina (fondaparinux, ecc.), anticoagulanti orali (warfarin, dabigatran etexilato, apixaban, ecc.), eccetto in circostanze specifiche di cambio di terapia anticoagulante (vedere paragrafo 4.2) o quando l'UFH è somministrata a dosi necessarie per mantenere aperto un catetere venoso centrale o arterioso (vedere paragrafo 4.5).

Malattia epatica associata a coagulopatia e rischio clinicamente rilevante di sanguinamento, 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 d'uso

Si raccomanda la sorveglianza clinica in linea con la pratica anticoagulante durante tutto il periodo di trattamento.

Rischio emorragico
Come con altri anticoagulanti, i pazienti trattati con Svariya devono essere attentamente monitorati per rilevare eventuali segni di sanguinamento. Si raccomanda di usare cautela in condizioni di aumentato rischio di emorragia. La somministrazione di Svariya deve essere interrotta in caso di emorragia grave (vedere paragrafo 4.9).

Negli studi clinici, durante il trattamento a lungo termine con rivaroxaban sono stati osservati più frequentemente sanguinamenti delle mucose (ad es. epistassi, sanguinamento gengivale, gastrointestinale, genito-urinario, compreso sanguinamento vaginale anomalo o aumento del sanguinamento mestruale) e anemia rispetto al trattamento con VKA. Pertanto, oltre ad un'adeguata sorveglianza clinica, gli esami di laboratorio dell'emoglobina/ematocrito potrebbero essere utili per rilevare emorragie occulte e quantificare la rilevanza clinica delle emorragie manifeste, secondo quanto ritenuto opportuno.

Diversi sottogruppi di pazienti, come descritto di seguito, sono a maggior rischio di sanguinamento. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati per individuare segni e sintomi di complicanze emorragiche e anemia dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.8).
Qualsiasi calo inspiegabile dell'emoglobina o della pressione sanguigna deve indurre a ricercare il sito dell'emorragia.

Sebbene il trattamento con rivaroxaban non richieda un monitoraggio di routine dell'esposizione, i livelli di rivaroxaban misurati con un test quantitativo calibrato anti-fattore Xa possono essere utili in situazioni eccezionali in cui la conoscenza dell'esposizione al rivaroxaban può aiutare a prendere decisioni cliniche informate, ad esempio in caso di sovradosaggio e chirurgia d'urgenza (vedere le sezioni 5.1 e 5.2).

Popolazione pediatrica
I dati disponibili nei bambini con trombosi venosa cerebrale e sinusale affetti da infezione del SNC sono limitati (vedere paragrafo 5.1). Il rischio di sanguinamento deve essere valutato attentamente prima e durante la terapia con rivaroxaban.

Insufficienza renale
Nei pazienti adulti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) i livelli plasmatici di rivaroxaban possono aumentare in modo significativo (in media 1,6 volte), con conseguente aumento del rischio di sanguinamento. Svariya deve essere usato con cautela nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 15 e 29 ml/min. L'uso non è raccomandato nei pazienti con clearance della creatinina < 15 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).
Svariya deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale che assumono contemporaneamente altri medicinali che aumentano le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban (vedere paragrafo 4.5).
Svariya non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti con insufficienza renale moderata o grave (velocità di filtrazione glomerulare < 50 ml/min/1,73 m^2), poiché non sono disponibili dati clinici.

Interazioni con altri medicinali
L'uso di Svariya non è raccomandato nei pazienti sottoposti a trattamento sistemico concomitante con antimicotici azolici (come ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo) o inibitori della proteasi dell'HIV (ad es. ritonavir). Queste sostanze attive sono potenti inibitori sia del CYP3A4 che della P-gp e possono quindi aumentare le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban in misura clinicamente rilevante (in media 2,6 volte), con conseguente aumento del rischio di sanguinamento. Non sono disponibili dati clinici nei bambini trattati in concomitanza con potenti inibitori sia del CYP 3A4 che della P-gp (vedere paragrafo 4.5).

Si deve prestare attenzione se i pazienti sono trattati in concomitanza con medicinali che influenzano l'emostasi, come i medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS), l'acido acetilsalicilico e gli inibitori dell'aggregazione piastrinica o gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI). Per i pazienti a rischio di malattia gastrointestinale ulcerosa, può essere preso in considerazione un trattamento profilattico appropriato (vedere paragrafo 4.5).

Altri fattori di rischio emorragico
Come per altri antitrombotici, rivaroxaban non è raccomandato nei pazienti con un aumentato rischio di sanguinamento, quali:
- disturbi emorragici congeniti o acquisiti
- ipertensione arteriosa grave non controllata
- altre malattie gastrointestinali senza ulcerazione attiva che possono potenzialmente portare a complicanze emorragiche (ad es. malattia infiammatoria intestinale, esofagite, gastrite e malattia da reflusso gastroesofageo)
- retinopatia vascolare
- bronchiectasie o storia di emorragia polmonare

Pazienti affetti da cancro
I pazienti con malattie maligne possono essere contemporaneamente a maggior rischio di sanguinamento e trombosi. Il beneficio individuale del trattamento antitrombotico deve essere valutato rispetto al rischio di sanguinamento nei pazienti con tumore attivo, in base alla sede del tumore, alla terapia antineoplastica e allo stadio della malattia. I tumori localizzati nel tratto gastrointestinale o genito-urinario sono stati associati a un aumento del rischio di sanguinamento durante la terapia con rivaroxaban.
Nei pazienti con neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento, l'uso di rivaroxaban è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con valvole protesiche
Rivaroxaban non deve essere usato per la profilassi trombotica in pazienti che hanno recentemente subito una sostituzione transcatetere della valvola aortica (TAVR). La sicurezza e l'efficacia di rivaroxaban non sono state studiate in pazienti con valvole cardiache protesiche; pertanto, non ci sono

dati a sostegno del fatto che rivaroxaban fornisca un'adeguata anticoagulazione in questa popolazione di pazienti. Il trattamento con Svariya non è raccomandato per questi pazienti.

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

Pazienti con fibrillazione atriale non valvolare sottoposti a PCI con posizionamento di stent
Sono disponibili dati clinici provenienti 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 stent. I dati sull'efficacia in questa popolazione sono limitati (vedere le sezioni 4.2 e 5.1). Non sono disponibili dati per tali pazienti con una storia di ictus/attacco ischemico transitorio (TIA).

Pazienti con EP emodinamicamente instabili o pazienti che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare
Svariya non è raccomandato in alternativa all'eparina non frazionata nei pazienti con embolia polmonare emodinamicamente instabili o che potrebbero essere sottoposti a trombolisi o embolectomia polmonare, poiché la sicurezza e l'efficacia di rivaroxaban non sono state stabilite in queste situazioni cliniche.

Anestesia spinale/epidurale o puntura
Quando si ricorre all'anestesia neurassiale (anestesia spinale/epidurale) o alla puntura spinale/epidurale, i pazienti trattati con agenti antitrombotici per la prevenzione delle complicanze tromboemboliche sono a rischio di sviluppare un ematoma epidurale o spinale che può causare paralisi permanente o a lungo termine. Il rischio di questi eventi può essere aumentato dall'uso post-operatorio di cateteri epidurali a permanenza o dall'uso concomitante di medicinali che influenzano l'emostasi. Il rischio può anche essere aumentato da punture epidurali o spinali traumatiche o ripetute. I pazienti devono essere monitorati frequentemente per segni e sintomi di compromissione neurologica (ad es. intorpidimento o debolezza delle gambe, disfunzione intestinale o vescicale). Se si nota un compromissione neurologica, è necessaria una diagnosi e un trattamento urgenti. Prima di un intervento neurassiale, il medico deve valutare i potenziali benefici rispetto ai rischi nei pazienti anticoagulati o nei pazienti che devono essere anticoagulati per la tromboprofilassi. Non vi è esperienza clinica con l'uso di 15 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. Il posizionamento o la rimozione di un catetere epidurale o la puntura lombare devono essere eseguiti preferibilmente quando l'effetto anticoagulante del rivaroxaban è stimato essere basso. Tuttavia, il momento esatto in cui si raggiunge un effetto anticoagulante sufficientemente basso in ciascun paziente non è noto e deve essere valutato in base all'urgenza della procedura diagnostica.

Per la rimozione di un catetere epidurale e sulla base delle caratteristiche farmacocinetiche generali, dopo l'ultima somministrazione di rivaroxaban devono trascorrere almeno 2 volte l'emivita, ovvero almeno 18 ore nei pazienti adulti giovani e 26 ore nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2). Dopo la rimozione del catetere, devono trascorrere almeno 6 ore prima di somministrare la dose successiva di rivaroxaban.

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

Non sono disponibili dati sui tempi di posizionamento o rimozione del catetere neurassiale nei bambini durante il trattamento con Svariya . In tali casi, interrompere il trattamento con rivaroxaban e prendere in considerazione un anticoagulante parenterale a breve durata d'azione.

Raccomandazioni posologiche prima e dopo procedure invasive e interventi chirurgici
Se è necessaria una procedura invasiva o un intervento chirurgico, Svariya 15 mg deve essere sospeso almeno 24 ore prima dell'intervento, se possibile e in base al giudizio clinico del medico.
Se la procedura non può essere rinviata, è necessario valutare l'aumento del rischio di sanguinamento rispetto all'urgenza dell'intervento.
Svariya deve essere ripreso il prima possibile dopo la procedura invasiva o l'intervento chirurgico, a condizione che la situazione clinica lo consenta e che sia stata stabilita un'adeguata emostasi, come determinato dal medico curante (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione anziana
L'avanzare dell'età può aumentare il rischio emorragico (vedere paragrafo 5.2).

Reazioni dermatologiche
Durante la sorveglianza post-commercializzazione sono state segnalate reazioni cutanee gravi, tra cui la sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica e la sindrome DRESS, in associazione all'uso di rivaroxaban (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sembrano essere a maggior rischio di queste reazioni all'inizio del trattamento: nella maggior parte dei casi la reazione insorge nelle prime settimane di trattamento. Rivaroxaban deve essere sospeso alla prima comparsa di un'eruzione cutanea grave (ad es. estesa, intensa e/o con formazione di vesciche) o di qualsiasi altro segno di ipersensibilità associato a lesioni delle mucose.

Informazioni sugli eccipienti
Il macrogolglicerolo idrossisterato può causare disturbi gastrici e diarrea .
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per unità di dosaggio, ovvero è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'entità delle interazioni nella popolazione pediatrica non è nota. I dati sulle interazioni riportati di seguito sono stati ottenuti negli adulti e le avvertenze riportate nella sezione 4.4 devono essere prese in considerazione per la popolazione pediatrica.

Inibitori del CYP3A4 e della P-gp
La somministrazione concomitante di rivaroxaban con ketoconazolo (400 mg una volta al giorno) o ritonavir (600 mg due volte al giorno) ha determinato un aumento di 2,6 volte / 2,5 volte dell'AUC media di rivaroxaban e un aumento di 1,7 volte / 1,6 volte della C_{max} , con aumenti significativi degli effetti farmacodinamici che possono comportare un aumento del rischio di sanguinamento. Pertanto, l'uso di Svariya non è raccomandato in pazienti sottoposti a trattamento sistemico concomitante con antimicotici azolici quali ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo o inibitori della proteasi dell'HIV. Queste sostanze attive sono potenti inibitori sia del CYP3A4 che della P-gp (vedere paragrafo 4.4).

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

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

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

Data la limitata disponibilità di dati clinici sul dronedarone, la somministrazione concomitante con rivaroxaban deve essere evitata.

Anticoagulanti
Dopo la somministrazione combinata di enoxaparina (dose singola da 40 mg) con rivaroxaban (dose singola da 10 mg) è stato osservato un effetto additivo sull'attività anti-fattore Xa senza effetti aggiuntivi sui test di coagulazione (PT, aPTT). L'enoxaparina non ha influenzato la farmacocinetica del rivaroxaban.
A causa dell'aumento del rischio di sanguinamento, è necessario prestare attenzione se i pazienti sono trattati in concomitanza con altri anticoagulanti (vedere le sezioni 4.3 e 4.4).

FANS/inibitori dell'aggregazione piastrinica
Non è stato osservato alcun prolungamento clinicamente rilevante del tempo di sanguinamento dopo la somministrazione concomitante di rivaroxaban (15 mg) e 500 mg di naprossene. Tuttavia, alcuni individui potrebbero presentare una risposta farmacodinamica più pronunciata.
Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche clinicamente significative quando rivaroxaban è stato somministrato in concomitanza con 500 mg di acido acetilsalicilico.
Il clopidogrel (dose di carico di 300 mg seguita da una dose di mantenimento di 75 mg) non ha mostrato interazioni farmacocinetiche con rivaroxaban (15 mg), ma in un sottogruppo di pazienti è stato osservato un aumento rilevante del tempo di sanguinamento che non era correlato ai livelli di aggregazione piastrinica, P-selectina o recettori GPIIb/IIIa.
È necessario prestare attenzione se i pazienti sono trattati in concomitanza con FANS (compreso l'acido acetilsalicilico) e inibitori dell'aggregazione piastrinica, poiché questi medicinali aumentano tipicamente il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

SSRI/SNRI
Come con altri anticoagulanti, esiste la possibilità che i pazienti siano esposti a un aumento del rischio di sanguinamento in caso di uso concomitante con SSRI o SNRI a causa del loro effetto segnalato sulle piastrine. Quando utilizzati in concomitanza nel programma clinico Rivaroxaban, sono stati osservati tassi numericamente più elevati di sanguinamento clinicamente rilevante grave o non grave in tutti i gruppi di trattamento.

Warfarin
La conversione dei pazienti dall'antagonista della vitamina K warfarin (INR da 2,0 a 3,0) a rivaroxaban (20 mg) o da rivaroxaban (20 mg) a warfarin (INR da 2,0 a 3,0) ha aumentato il tempo di

protrombina/INR (Neoplastin) in misura superiore a quella additiva (possono essere osservati valori INR individuali fino a 12), mentre gli effetti sull'aPTT, l'inibizione dell'attività del fattore Xa e il potenziale trombinico endogeno sono stati additivi.
Se si desidera testare gli effetti farmacodinamici del rivaroxaban durante il periodo di conversione, è possibile utilizzare l'attività anti-fattore Xa, il PiCT e l'Heptest, poiché questi test non sono stati influenzati dal warfarin. Il quarto giorno dopo l'ultima dose di warfarin, tutti i test (compresi PT, aPTT, inibizione dell'attività del fattore Xa ed ETP) riflettevano solo l'effetto del rivaroxaban.
Se si desidera testare gli effetti farmacodinamici del warfarin durante il periodo di conversione, è possibile utilizzare la misurazione dell'INR al C_{trough} del rivaroxaban (24 ore dopo la precedente assunzione di rivaroxaban), poiché questo test è minimamente influenzato dal rivaroxaban in questo momento.
Non è stata osservata alcuna interazione farmacocinetica tra warfarin e rivaroxaban.

Induttori del CYP3A4
La somministrazione concomitante di rivaroxaban con rifampicina, un potente induttore del CYP3A4, ha determinato una riduzione di circa il 50% dell'AUC media del rivaroxaban, con una parallela diminuzione dei suoi effetti farmacodinamici. L'uso concomitante di rivaroxaban con altri potenti induttori del CYP3A4 (ad es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbital o erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum))* può anche portare a una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban. Pertanto, la somministrazione concomitante di potenti induttori del CYP3A4 deve essere evitata, a meno che il paziente non sia attentamente monitorato per segni e sintomi di trombosi.

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
La sicurezza e l'efficacia di rivaroxaban non sono state stabilite nelle donne in gravidanza. Studi condotti su animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A causa della potenziale tossicità riproduttiva, del rischio intrinseco di sanguinamento e dell'evidenza che Svariya attraversa la placenta, Svariya è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).
Le donne in età fertile devono evitare di rimanere incinte durante il trattamento con rivaroxaban.

Allattamento
La sicurezza e l'efficacia di rivaroxaban non sono state stabilite nelle donne che allattano al seno. I dati ottenuti negli animali indicano che rivaroxaban viene secreto nel latte. Pertanto Svariya è controindicato durante l'allattamento al seno (vedere paragrafo 4.3). È necessario decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere/astenersi dalla terapia.

Fertilità
Non sono stati condotti studi specifici con rivaroxaban nell'uomo per valutare gli effetti sulla fertilità. In uno studio sulla fertilità maschile e femminile nei ratti non sono stati osservati effetti (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari

Svariya ha un'influenza minore sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari. Sono state segnalate reazioni avverse quali sincope (frequenza: non comune) e capogiri (frequenza: comune) (vedere paragrafo 4.8).
I pazienti che manifestano queste reazioni avverse non devono guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza
La sicurezza di rivaroxaban è stata valutata in tredici studi clinici di fase III (vedere Tabella 1).

Complessivamente, 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 sono stati esposti al rivaroxaban.

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

Indicazione	**Numero di pazienti***	**Dose giornaliera totale**	**Durata massima del trattamento**
Prevenzione della tromboembolia venosa (TEV) in pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico elettivo di sostituzione dell'anca o del ginocchio	6.097	10 mg	39 giorni
Prevenzione della TEV in pazienti affetti da patologie mediche	3.997	10 mg	39 giorni
Trattamento della trombosi venosa profonda (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 della TEV e prevenzione della recidiva della TEV nei neonati a termine e nei bambini di età inferiore ai 18 anni dopo l'inizio del trattamento anticoagulante standard	329	Dose adeguata al peso corporeo per ottenere un'esposizione simile a quella osservata negli adulti trattati per TVP con 20 mg di rivaroxaban una volta al giorno	12 mesi
Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare	7.750	20 mg	41 mesi
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti dopo un ACS	10.225	5 mg o 10 mg rispettivamente, somministrati in associazione con ASA o ASA più clopidogrel o ticlopidina	31 mesi
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti con CAD/PAD	18.244	5 mg in associazione con ASA o 10 mg da solo	47 mesi
	3.256	5 mg somministrati in associazione	42 mesi

		con ASA	

*Pazienti esposti ad almeno una dose di rivaroxaban
**Dallo studio VOYAGER PAD

Le reazioni avverse più comunemente riportate nei pazienti trattati con rivaroxaban sono state emorragie (vedere paragrafo 4.4. e "Descrizione di alcune reazioni avverse" di seguito) (Tabella 2). Le emorragie più comunemente riportate sono state epistassi (4,5%) ed emorragie del tratto gastrointestinale (3,8%).

Tabella 2: Tassi di eventi emorragici* e anemia in pazienti esposti a rivaroxaban negli studi di fase III completati su adulti e pediatrici

Indicazione	**Qualsiasi emorragia**	**Anemia**
Prevenzione della tromboembolia venosa (TEV) in pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico elettivo di sostituzione dell'anca o del ginocchio	6,8% dei pazienti	5,9% dei pazienti
Prevenzione della tromboembolia venosa in pazienti affetti da patologie mediche .	12,6% dei pazienti	2,1% dei pazienti
Trattamento di TVP, EP e prevenzione delle recidive	23% dei pazienti	1,6% dei pazienti
Trattamento della TEV e prevenzione delle recidive di TEV nei neonati a termine e nei bambini di età inferiore ai 18 anni dopo l'inizio del trattamento anticoagulante standard	39,5% dei pazienti	4,6% dei pazienti
Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare	28 per 100 anni-paziente	2,5 per 100 anni-paziente
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti dopo un ACS	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 pazienti anni #	0,74 per 100 anni-paziente anni*** #

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

Elenco tabellare delle reazioni avverse
Le frequenze delle reazioni avverse segnalate con rivaroxaban in pazienti adulti e pediatrici sono riassunte nella Tabella 3 sottostante per classe di organi (in MedDRA) e per frequenza ( ).

Le frequenze sono definite come segue:
molto comune (≥ 1/10)
comune (≥ 1/100 a < 1/10)
non comune (≥ 1/1.000 a < 1/100)
raro (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
molto rare (< 1/10.000)
non noto (non può essere stimato dai dati disponibili)

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

Comuni	Non comuni	Raro	Molto rari	Non noto
Disturbi del sangue e del sistema linfatico				
Anemia (compresi i rispettivi parametri di laboratorio)	Trombocitosi (incluso aumento della conta piastrinica) [A] , trombocitopenia			
Disturbi del sistema immunitario				
	Reazione allergica, dermatite allergica, angioedema e edema allergico		Reazioni anafilattiche, compreso shock anafilattico	
Disturbi del sistema nervoso				
Vertigini, cefalea	Emorragia cerebrale e intracranica, sincope			
Disturbi oculari				
Emorragia oculare (compresa emorragia congiuntivale)				
Disturbi cardiaci				
	Tachicardia			
Disturbi vascolari				
Ipotensione, ematoma				
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici				
Epistassi, emottisi			Polmonite eosinofila	
Disturbi gastrointestinali				
Sanguinamento gengivale, emorragia gastrointestinale (inclusa emorragia rettale), dolori gastrointestinali e addominali, dispepsia, nausea, costipazione[A] , diarrea, vomito[A]	Secchezza delle fauci			
Disturbi epatobiliari				
Aumento delle transaminasi	Insufficienza epatica, aumento della bilirubina, aumento della fosfatasi alcalina nel sangue[A] , aumento della GGT[A]	Ittero, aumento della bilirubina coniugata (con o senza aumento concomitante dell'ALT), colestasi, epatite (incluso danno epatocellulare		

		)		
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo				
Prurito (compresi casi rari di prurito generalizzato), eruzione cutanea, ecchimosi, emorragia cutanea e emorragia sottocutanea	Orticaria		Sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica, sindrome DRESS	
Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo				
Dolore agli arti [A]	Emartro	Emorragia muscolare		Sindrome compartimentale secondaria a emorragia
Disturbi renali e urinari				
Emorragia del tratto urogenitale (incl. ematuria e menorragia [B]), insufficienza renale (incl. aumento della creatinina ematica aumentata, urea ematica aumentata)				Insufficienza renale/insufficienza renale acuta secondaria a un'emorragia sufficiente a causare ipoperfusione, Nefropatia correlata all'uso di anticoagulanti
Disturbi generali e condizioni del sito di somministrazione				
Febbre [A] , edema periferico, diminuzione della forza e dell'energia generale (incl. affaticamento e astenia)	Malessere (incluso malessere generale)	Edema localizzato [A]		
Esami				
	Aumento dell'LDH[A] , aumento della lipasi[A] , aumento dell'amilasi[A]			
Lesioni, avvelenamenti e complicanze procedurali				
Emorragia post-procedurale (inclusi anemia postoperatoria ed emorragia della ferita) contusione, secrezione dalla ferita [A]		Pseudoaneurisma vascolare [C]		

A: osservato nella prevenzione della TEV in pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico elettivo di sostituzione dell'anca o del ginocchio

B: osservato nel trattamento della TVP, dell'EP e nella prevenzione delle recidive, molto comuni nelle donne di età inferiore ai 55 anni
C: osservato come poco comune nella prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti dopo un ACS (a seguito di intervento coronarico percutaneo)
*In studi di fase III selezionati è stato applicato un approccio selettivo prestabilito alla raccolta degli eventi avversi. L'incidenza delle reazioni avverse non è aumentata e dopo l'analisi di questi studi non sono state identificate nuove reazioni avverse al farmaco.

Descrizione di alcune reazioni avverse
A causa del meccanismo d'azione farmacologico, l'uso di Svariya può essere associato ad un aumento del rischio di sanguinamento occulto o manifesto da qualsiasi tessuto o organo, che può provocare anemia post-emorragica. I segni, i sintomi e la gravità (compreso l'esito fatale) variano a seconda della sede e del grado o dell'entità del sanguinamento e/o dell'anemia (vedere la sezione 4.9 "Gestione del sanguinamento"). Negli studi clinici, durante il trattamento a lungo termine con rivaroxaban sono stati osservati più frequentemente sanguinamenti delle mucose (ad es. epistassi, gengivali, gastrointestinali, genito-urinari, compresi sanguinamenti vaginali anomali o aumento del sanguinamento mestruale) e anemia rispetto al trattamento con VKA. Pertanto, oltre ad un'adeguata sorveglianza clinica, gli esami di laboratorio dell'emoglobina/ematocrito potrebbero essere utili per rilevare emorragie occulte e quantificare la rilevanza clinica delle emorragie manifeste, secondo quanto ritenuto opportuno. Il rischio di sanguinamento può essere aumentato in alcuni gruppi di pazienti, ad esempio quelli con ipertensione arteriosa grave non controllata e/o in trattamento concomitante che influisce sull'emostasi (vedere la sezione 4.4 "Rischio emorragico"). Il sanguinamento mestruale può essere intensificato e/o prolungato.
Le complicanze emorragiche possono manifestarsi con debolezza, pallore, vertigini, cefalea o gonfiore inspiegabile, dispnea e shock inspiegabile. In alcuni casi, come conseguenza dell'anemia, sono stati osservati sintomi di ischemia cardiaca come dolore toracico o angina pectoris.
Sono state segnalate complicanze note secondarie a sanguinamento grave, come sindrome compartimentale e insufficienza renale dovuta a ipoperfusione o nefropatia correlata agli anticoagulanti, per rivaroxaban. Pertanto, nella valutazione delle condizioni di qualsiasi paziente sottoposto a terapia anticoagulante deve essere presa in considerazione la possibilità di emorragia.

Popolazione pediatrica
Trattamento della TEV e prevenzione della recidiva della TEV
La valutazione della sicurezza nei bambini e negli adolescenti si basa sui dati di sicurezza provenienti da due studi di fase II e uno di fase III, in aperto, controllati con principio attivo, condotti su pazienti pediatrici di età compresa tra 0 e 18 anni. I risultati relativi alla sicurezza sono stati generalmente simili tra rivaroxaban e il comparatore nei vari gruppi di età pediatrici. Nel complesso, il profilo di sicurezza nei 412 bambini e adolescenti trattati con rivaroxaban era simile a quello osservato nella popolazione adulta e coerente tra i sottogruppi di età, sebbene la valutazione sia limitata dal numero esiguo 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 con maggiore frequenza rispetto agli adulti. In linea con la popolazione adulta, la menorragia è stata osservata nel 6,6% (comune) delle adolescenti dopo il menarca. La trombocitopenia osservata nell'esperienza post-commercializzazione nella popolazione adulta era comune (4,6%) negli studi clinici pediatrici. Le reazioni avverse al farmaco nei pazienti pediatrici erano principalmente di gravità da lieve a moderata.

Segnalazione di sospette reazioni avverse
La segnalazione di sospette reazioni avverse dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Consente il monitoraggio continuo del rapporto rischi/benefici del medicinale. Gli operatori sanitari sono invitati a segnalare eventuali sospette reazioni avverse tramite il sistema nazionale di segnalazione elencato nell'Appendice V.

4.9 Sovradosaggio

Negli adulti sono stati segnalati rari casi di sovradosaggio fino a 1.960 mg. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere attentamente monitorato per complicanze emorragiche o altre reazioni avverse (vedere la sezione "Gestione del sanguinamento"). I dati disponibili nei bambini sono limitati. A causa dell'assorbimento limitato, si prevede un effetto massimale senza ulteriore aumento dell'esposizione plasmatica media a dosi sovraterapiche di 50 mg di rivaroxaban o superiori negli adulti, tuttavia non sono disponibili dati a dosi sovraterapiche nei bambini.
È disponibile un agente di reversione specifico (andexanet alfa) che antagonizza l'effetto farmacodinamico di rivaroxaban negli adulti, ma non è stato stabilito nei bambini (fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di andexanet alfa).
Si può prendere in considerazione l'uso di carbone attivo per ridurre l'assorbimento in caso di sovradosaggio di rivaroxaban.

Gestione del sanguinamento
In caso di complicanze emorragiche in un paziente trattato con rivaroxaban, la somministrazione successiva di rivaroxaban deve essere ritardata o il trattamento deve essere interrotto, a seconda dei casi. Rivaroxaban ha un'emivita di circa 5-13 ore negli adulti. L'emivita nei bambini, stimata utilizzando modelli di farmacocinetica di popolazione (popPK), è più breve (vedere paragrafo 5.2). La gestione deve essere personalizzata in base alla gravità e alla sede dell'emorragia. Se necessario, è possibile ricorrere a un trattamento sintomatico appropriato, come la compressione meccanica (ad es. per epistassi grave), l'emostasi chirurgica con procedure di controllo del sanguinamento, la sostituzione di liquidi e il supporto emodinamico, emoderivati (concentrati di globuli rossi o plasma fresco congelato, a seconda dell'anemia o della coagulopatia associata) o piastrine.
Se il sanguinamento non può essere controllato con le misure sopra indicate, si deve prendere in considerazione la somministrazione di un agente specifico di inversione dell'inibitore del fattore Xa (andexanet alfa), che antagonizza l'effetto farmacodinamico del rivaroxaban, o 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, l'esperienza clinica sull'uso di questi medicinali negli adulti e nei bambini trattati con rivaroxaban è attualmente molto limitata. La raccomandazione si basa anche su dati non clinici limitati. Si deve prendere in considerazione la somministrazione di una nuova dose di fattore VIIa ricombinante, da titolare in base al miglioramento dell'emorragia. A seconda della disponibilità locale, in caso di emorragie gravi si deve prendere in considerazione la consultazione di un esperto in coagulazione (vedere paragrafo 5.1).

Non si prevede che il solfato di protamina e la vitamina K influenzino l'attività anticoagulante di rivaroxaban. L'esperienza con l'acido tranexamico è limitata e non vi è alcuna esperienza con l'acido aminocaproico e l'aprotinina negli adulti trattati con rivaroxaban. Non vi è alcuna esperienza sull'uso di questi agenti nei bambini trattati con rivaroxaban. Non vi sono né ragioni scientifiche a sostegno dei benefici né esperienza nell'uso dell'emostatico sistemico desmopressina in soggetti trattati con rivaroxaban. A causa dell'elevato legame alle proteine plasmatiche, rivaroxaban non dovrebbe essere dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici, inibitori diretti del fattore Xa, codice ATC: B01AF01

Meccanismo d'azione

Rivaroxaban è un inibitore diretto del fattore Xa altamente selettivo con biodisponibilità orale. L'inibizione del
fattore Xa interrompe la via intrinseca ed estrinseca della cascata della coagulazione del sangue, inibendo sia la formazione di trombina che lo sviluppo di trombi. Rivaroxaban non inibisce la trombina (fattore II attivato) e non sono stati dimostrati effetti sulle piastrine.

Effetti farmacodinamici
Negli esseri umani è stata osservata un'inibizione dose-dipendente dell'attività del fattore Xa. Il tempo di protrombina (PT) è influenzato dal rivaroxaban in modo dose-dipendente, con una stretta correlazione con le concentrazioni plasmatiche (valore r pari a 0,98) se per il dosaggio viene utilizzata la neoplastina. Altri reagenti fornirebbero risultati diversi. La lettura del PT deve essere effettuata in secondi, poiché l'INR è calibrato e convalidato solo per i cumarini e non può essere utilizzato per altri anticoagulanti.

Nei pazienti trattati con rivaroxaban per il trattamento della TVP e dell'EP e per la prevenzione delle recidive, i percentili 5/95 per il PT (Neoplastin) 2-4 ore dopo l'assunzione della compressa (cioè al momento dell'effetto massimo) per 15 mg di rivaroxaban due volte al giorno variavano da 17 a 32 s e per 20 mg di rivaroxaban una volta al giorno da 15 a 30 s. Al minimo (8-16 ore dopo l'assunzione della compressa) i percentili 5/95 per 15 mg due volte al giorno variavano da 14 a 24 s e per 20 mg una volta al giorno (18-30 ore dopo l'assunzione della compressa) da 13 a 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) nei pazienti trattati con 20 mg una volta al giorno variavano da 14 a 40 s e nei pazienti con insufficienza renale moderata trattati con 15 mg una volta al giorno da 10 a 50 s. Al minimo (16-36 ore dopo l'assunzione della compressa) i percentili 5/95 nei pazienti trattati con 20 mg una volta al giorno variavano da 12 a 26 secondi e nei pazienti con insufficienza renale moderata trattati con 15 mg una volta al giorno da 12 a 26 secondi.

In uno studio di farmacologia clinica sulla reversibilità della farmacodinamica del 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 della Neoplastin PT di circa 1,0 secondo entro 30 minuti, rispetto alle riduzioni di circa 3,5 secondi osservate con il PCC a 4 fattori. Al contrario, il PCC a 3 fattori ha avuto un effetto complessivo maggiore e più rapido sull'inversione dei cambiamenti nella generazione endogena di trombina rispetto al PCC a 4 fattori (vedere la sezione 4.9).

Anche il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) e l'HepTest sono prolungati in modo dose-dipendente; tuttavia, non sono raccomandati per valutare l'effetto farmacodinamico di rivaroxaban. Non è necessario monitorare i parametri della coagulazione durante il trattamento con rivaroxaban nella routine clinica.
Tuttavia, se clinicamente indicato, i livelli di rivaroxaban possono essere misurati mediante test quantitativi calibrati anti-fattore Xa (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
Il PT (reagente neoplastina), l'aPTT e il test anti-Xa (con un test quantitativo calibrato) mostrano una stretta correlazione con le concentrazioni plasmatiche nei bambini. La correlazione tra anti-Xa e concentrazioni plasmatiche è lineare con una pendenza vicina a 1. Possono verificarsi discrepanze individuali con valori anti-Xa superiori o inferiori rispetto alle corrispondenti concentrazioni plasmatiche. 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 mediante test quantitativi calibrati anti-fattore Xa in mcg/L (vedere la tabella 13 nella sezione 5.2 per gli intervalli delle concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban

osservate nei bambini). Quando si utilizza il test anti-Xa per quantificare le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban nei bambini, è necessario tenere conto del limite inferiore di quantificazione. Non è stata stabilita alcuna soglia per gli eventi di efficacia o sicurezza.

Efficacia clinica e sicurezza

Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare

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

Rivaroxaban non è risultato inferiore al warfarin per l'endpoint composito primario di ictus ed embolia sistemica non CNS. Nella popolazione per protocollo in trattamento, si sono verificati ictus o embolie sistemiche in 188 pazienti trattati con rivaroxaban (1,71% all'anno) e in 241 pazienti trattati con warfarin (2,16% all'anno) (HR 0,79; IC al 95%, 0,66-0,96; P<0,001 per la non inferiorità). Tra tutti i pazienti randomizzati analizzati secondo l'ITT, gli eventi primari si sono verificati in 269 pazienti trattati con rivaroxaban (2,12% all'anno) e in 306 pazienti trattati con warfarin (2,42% all'anno) (HR 0,88; IC al 95%, 0,74 - 1,03; P<0,001 per la non inferiorità; P=0,117 per la superiorità). I risultati per gli endpoint secondari testati in ordine gerarchico nell'analisi ITT sono riportati nella Tabella 4.
Tra i pazienti del gruppo warfarin, i valori INR erano compresi nell'intervallo terapeutico (da 2,0 a 3,0) in media il 55% delle volte (mediana, 58%; intervallo interquartile, da 43 a 71). L'effetto del rivaroxaban non differiva tra i livelli di TTR (tempo nell'intervallo INR target compreso tra 2,0 e 3,0) dei centri nei quartili di uguale dimensione (P=0,74 per l'interazione). Nel quartile più alto in base al centro, l'Hazard Ratio (HR) con rivaroxaban rispetto al warfarin era 0,74 (95% CI, 0,49 - 1,12).
I tassi di incidenza per l'endpoint di sicurezza principale (eventi emorragici clinicamente rilevanti maggiori e non maggiori) erano simili per entrambi i gruppi di trattamento (vedere Tabella 5).

Tabella 4: Risultati di efficacia dalla fase III ROCKET AF

Popolazione dello studio	**Analisi ITT dell'efficacia in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare**		
Dose terapeutica	**Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno (15 mg una volta al giorno nei pazienti con insufficienza renale moderata) Tasso di eventi (100 pt-anno)**	**Warfarin titrato a un INR target di 2,5 (intervallo terapeutico da 2,0 a 3,0) Tasso di eventi (100 pazienti-anno)**	**HR (95% CI) Valore p, test di superiorità**
Ictus ed embolia sistemica non CNS	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0
Ictus, embolia sistemica non CNS e morte vascolare	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Ictus, embolia sistemica non CNS, morte vascolare e infarto miocardico	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 CNS	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Infarto miocardico	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16)

			0,464

Tabella 5: Risultati di sicurezza dalla fase III ROCKET AF

Popolazione dello studio	**Pazienti con fibrillazione atriale non valvolare[a)]**		
Dose di trattamento	**Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno (15 mg una volta al giorno nei pazienti con insufficienza renale moderata) Tasso di eventi (100 pt-anno)**	**Warfarin titrato a un INR target di 2,5 (intervallo terapeutico da 2,0 a 3,0) Tasso di eventi (100 pt-anno)**	**HR (95% CI) Valore p**
Eventi emorragici clinicamente rilevanti gravi e non gravi	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Eventi emorragici gravi	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Decessi dovuti a emorragia*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Emorragia da organi vitali*	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
Diminuzione dell'emoglobina*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Trasfusione di 2 o più unità di globuli rossi concentrati o sangue intero*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Eventi emorragici non gravi clinicamente rilevanti	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Mortalità per tutte le cause	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

a) Popolazione di sicurezza, in trattamento
* Nominalmente significativo

Oltre allo studio di fase III ROCKET AF, è stato condotto uno studio prospettico, a braccio singolo, post-autorizzazione, non interventistico, in aperto (XANTUS) con valutazione centrale degli esiti, inclusi eventi tromboembolici ed emorragie maggiori. Sono stati arruolati 6.704 pazienti con fibrillazione atriale non valvolare per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica non centrale (CNS) nella pratica clinica. Il punteggio medio $CHADS_{(2)}$ era 1,9 e il punteggio HAS-BLED era 2,0 nello studio XANTUS, rispetto a un punteggio medio CHADS2 e HAS-BLED rispettivamente di 3,5 e 2,8 nello studio ROCKET AF. Si sono verificati sanguinamenti gravi in 2,1 pazienti su 100 anni-paziente. Sono stati segnalati casi di emorragia fatale in 0,2 pazienti su 100 anni-paziente e di emorragia intracranica in 0,4 pazienti su 100 anni-paziente. Sono stati registrati casi di ictus o embolia sistemica non del SNC in 0,8 pazienti su 100 anni-paziente.
Queste osservazioni nella pratica clinica sono coerenti con il profilo di sicurezza stabilito per questa indicazione.

In uno studio post-autorizzazione, non interventistico, condotto su oltre 162.000 pazienti in 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 comportato il ricovero in ospedale si è verificato con tassi di eventi per 100 anni-paziente pari a 0,43 (95% CI 0,31 - 0,59) per il sanguinamento intracranico, 1,04 (95% CI 0,65 - 1,66) per il sanguinamento gastrointestinale, 0,41 (95% CI 0,31 - 0,53) per il sanguinamento urogenitale e 0,40 (95% CI 0,25 - 0,65) per altri tipi di sanguinamento.

Pazienti sottoposti a cardioversione
È stato condotto uno studio prospettico, randomizzato, in aperto, multicentrico, esplorativo con valutazione in cieco dell'endpoint (X-VERT) su 1504 pazienti (naïve e pretrattati con anticoagulanti orali) con fibrillazione atriale non valvolare in programma di cardioversione per confrontare rivaroxaban con VKA a dosaggio aggiustato (randomizzato 2:1), per la prevenzione di eventi cardiovascolari. Sono state impiegate strategie di cardioversione guidata da TEE (1-5 giorni di pretrattamento) o convenzionale (almeno tre settimane di pretrattamento). L'endpoint primario di efficacia (ictus, attacco ischemico transitorio, embolia sistemica non CNS, infarto miocardico (MI) e morte cardiovascolare) si è verificato in 5 (0,5%) pazienti nel gruppo rivaroxaban (n = 978) e in 5 (1,0%) pazienti nel gruppo VKA (n = 492; RR 0,50; IC al 95% 0,15-1,73; popolazione ITT modificata). Il principale esito di sicurezza (emorragia maggiore) si è verificato in 6 (0,6%) e 4 (0,8%) pazienti nei gruppi trattati con rivaroxaban (n = 988) e VKA (n = 499), rispettivamente (RR 0,76; IC al 95% 0,21-2,67; popolazione di sicurezza). Questo studio esplorativo ha dimostrato un'efficacia e una sicurezza comparabili tra i gruppi trattati con rivaroxaban e VKA nel contesto della cardioversione.

Pazienti con fibrillazione atriale non valvolare sottoposti a PCI con posizionamento di stent
È stato condotto uno studio multicentrico randomizzato, in aperto (PIONEER AF-PCI) su 2.124 pazienti con fibrillazione atriale non valvolare sottoposti a PCI con posizionamento di stent per malattia aterosclerotica primaria, al fine di confrontare la sicurezza di due regimi di rivaroxaban e un regime di VKA. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 1:1:1 per una terapia complessiva di 12 mesi. Sono stati esclusi i pazienti con una storia di ictus o TIA.
Il gruppo 1 ha ricevuto rivaroxaban 15 mg una volta al giorno (10 mg una volta al giorno nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 30 e 49 ml/min) più un inibitore P2Y12. Il gruppo 2 ha ricevuto rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno più DAPT (terapia antiaggregante doppia, ovvero clopidogrel 75 mg [o inibitore P2Y12 alternativo] più acido acetilsalicilico [ASA] a basso dosaggio) per 1, 6 o 12 mesi, seguito da rivaroxaban 15 mg (o 10 mg per i soggetti con clearance della creatinina 30-49 ml/min) una volta al giorno più ASA a basso dosaggio. Il gruppo 3 ha ricevuto VKA a dosaggio adeguato più DAPT per 1, 6 o 12 mesi, seguito da VKA a dosaggio adeguato più ASA a basso dosaggio.
L'endpoint primario di sicurezza, eventi emorragici clinicamente significativi, si è verificato in 109 (15,7%), 117 (16,6%) e 167 (24,0%) soggetti rispettivamente nel gruppo 1, nel gruppo 2 e nel gruppo 3 (HR 0,59; IC 95%
0,47-0,76; p<0,001 e HR 0,63; IC al 95% 0,50-0,80; p<0,001, rispettivamente). L'endpoint secondario (combinazione di eventi cardiovascolari, morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus) si è verificato in 41 (5,9%), 36 (5,1%) e 36 (5,2%) soggetti rispettivamente nel gruppo 1, nel gruppo 2 e nel gruppo 3. Ciascuno dei regimi terapeutici con rivaroxaban ha mostrato una riduzione significativa degli eventi emorragici clinicamente rilevanti rispetto al regime terapeutico con VKA nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare sottoposti a PCI con posizionamento di stent.
L'obiettivo primario dello studio PIONEER AF-PCI era valutare la sicurezza. I dati sull'efficacia (compresi gli eventi tromboembolici) in questa popolazione sono limitati.

Trattamento della TVP, dell'EP e prevenzione della TVP e dell'EP ricorrenti
Il programma clinico sul rivaroxaban è stato progettato per dimostrare l'efficacia del rivaroxaban nel trattamento iniziale e continuativo 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 e Einstein Choice) e inoltre è stata condotta un'analisi combinata predefinita degli studi Einstein DVT e Einstein PE. La durata complessiva del trattamento combinato in tutti gli studi è stata fino a 21 mesi.

Nello studio Einstein DVT sono stati studiati 3.449 pazienti con TVP acuta per il trattamento della TVP e la prevenzione della TVP e dell'EP ricorrenti (i pazienti che presentavano EP sintomatica sono stati esclusi da questo studio). La durata del trattamento è stata di 3, 6 o 12 mesi a seconda del giudizio clinico dello sperimentatore.

Per il trattamento iniziale di 3 settimane della TVP acuta sono stati somministrati 15 mg di rivaroxaban due volte al giorno. Successivamente è stato somministrato 1 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 della TVP e dell'EP ricorrenti. La durata del trattamento è stata di 3, 6 o 12 mesi a seconda del giudizio clinico dello sperimentatore.
Per il trattamento iniziale della PE acuta sono stati somministrati 15 mg di rivaroxaban due volte al giorno per tre settimane. Successivamente è stato somministrato 20 mg di rivaroxaban una volta al giorno.

Sia nello studio Einstein DVT che nello studio Einstein PE, il regime terapeutico di confronto consisteva nella somministrazione di enoxaparina per almeno 5 giorni in combinazione con un trattamento con antagonisti della vitamina K fino al raggiungimento di valori PT/INR terapeutici (≥ 2,0). Il trattamento è stato proseguito con un antagonista della vitamina K a dosaggio adeguato per mantenere i valori PT/INR entro l'intervallo terapeutico compreso tra 2,0 e 3,0.

Nello studio Einstein Extension sono stati studiati 1.197 pazienti con TVP o EP per la prevenzione della TVP e dell'EP ricorrenti. La durata del trattamento è stata di ulteriori 6 o 12 mesi nei pazienti che avevano completato 6-12 mesi di trattamento per la tromboembolia venosa, a seconda del giudizio clinico dello sperimentatore. Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno è stato confrontato con placebo.

Gli studi Einstein DVT, PE ed Extension hanno utilizzato gli stessi endpoint primari e secondari di efficacia predefiniti. L'endpoint primario di efficacia era la TEV sintomatica ricorrente, definita come il composto di TVP ricorrente o EP fatale o non fatale. L'endpoint secondario di efficacia era definito come il composto di TVP ricorrente, EP non fatale e mortalità per tutte le cause.

Nello studio Einstein Choice, 3.396 pazienti con TVP sintomatica e/o EP confermata che avevano completato 6-12 mesi di trattamento anticoagulante sono stati studiati per la prevenzione dell'EP fatale o della TVP o EP sintomatica ricorrente non fatale. I pazienti con indicazione a continuare la terapia anticoagulante a dosi terapeutiche sono stati esclusi dallo studio. La durata del trattamento è stata fino a 12 mesi a seconda della data di randomizzazione individuale (mediana: 351 giorni). Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno e rivaroxaban 10 mg una volta al giorno sono stati confrontati con 100 mg di acido acetilsalicilico una volta al giorno.
L'endpoint primario di efficacia era la TEV sintomatica ricorrente, definita come il composto di TVP ricorrente o EP fatale o non fatale.

Nello studio Einstein DVT (vedere Tabella 6) rivaroxaban ha dimostrato di essere non inferiore a enoxaparina/VKA per l'endpoint primario di efficacia (p < 0,0001 (test di non inferiorità); HR: 0,680 (0,443 - 1,042), p=0,076 (test di superiorità)). Il beneficio clinico netto prestabilito (esito primario di efficacia più eventi emorragici maggiori) è stato riportato con un HR di 0,67 ((95% CI: 0,47 - 0,95), valore p nominale p=0,027) a favore di rivaroxaban. I valori INR sono rimasti entro l'intervallo terapeutico in media per il 60,3% del tempo per la durata media del trattamento di 189 giorni e rispettivamente per il 55,4%, il 60,1% e il 62,8% del tempo nei gruppi con durata prevista del trattamento di 3, 6 e 12 mesi. Nel gruppo enoxaparina/VKA, non è stata osservata una relazione chiara tra il livello medio di TTR (tempo nell'intervallo INR target di 2,0-3,0) nei terzili di uguale dimensione e l'incidenza di TEV ricorrente (P=0,932 per l'interazione). Nel terzile più alto secondo il centro, l'HR con rivaroxaban rispetto al warfarin era 0,69 (95% CI: 0,35 - 1,35).

I tassi di incidenza per l'esito primario di sicurezza (eventi emorragici maggiori o non maggiori clinicamente rilevanti) e per l'esito secondario di sicurezza (eventi emorragici maggiori) erano simili per entrambi i gruppi di trattamento.

Tabella 6: Risultati di efficacia e sicurezza dalla fase III Einstein DVT

Popolazione dello 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/VKA [b)]** **3, 6 o 12 mesi** **N=1.718**
TEV ricorrente sintomatico*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP ricorrente sintomatica	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP ricorrente sintomatica	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP e TVP sintomatiche	1 (0,1%)	0
EP fatale/decesso in cui non è possibile escludere l'EP	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Sanguinamento grave o clinicamente rilevante non grave	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Eventi emorragici gravi	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 con e seguita da VKA
* p < 0,0001 (non inferiorità rispetto a un HR prestabilito di 2,0); HR: 0,680 (0,443 - 1,042), p=0,076 (superiorità)

Nello studio Einstein PE (vedere Tabella 7) il rivaroxaban si è dimostrato non inferiore all'enoxaparina/VKA per l'esito primario di efficacia (p=0,0026 (test di non inferiorità); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)). Il beneficio clinico netto prestabilito (esito primario di efficacia più eventi emorragici maggiori) è stato riportato con un HR di 0,849 (IC al 95%: 0,633 - 1,139), valore p nominale p= 0,275). I valori INR sono rimasti entro l'intervallo terapeutico in media per il 63% del tempo per la durata media del trattamento di 215 giorni e rispettivamente per il 57%, 62% e 65% del tempo nei gruppi con durata prevista del trattamento di 3, 6 e 12 mesi. Nel gruppo enoxaparina/VKA, non è stata osservata una relazione chiara tra il livello medio di TTR (Time in Target INR Range di 2,0 - 3,0) del centro nei terzili di uguale dimensione e l'incidenza dell' e di TEV ricorrente (p=0,082 per l'interazione). All'interno del terzile più alto secondo il centro, l'HR con rivaroxaban rispetto al warfarin era 0,642 (95% CI: 0,277 - 1,484).

I tassi di incidenza per l'esito primario di sicurezza (eventi emorragici maggiori o clinicamente rilevanti non maggiori) sono stati leggermente inferiori nel gruppo trattato con rivaroxaban (10,3% (249/2412)) rispetto al gruppo trattato con enoxaparina/VKA (11,4% (274/2405)). L'incidenza dell'esito secondario di sicurezza (eventi emorragici maggiori) è stata inferiore nel gruppo trattato con rivaroxaban (1,1% (26/2412)) rispetto al gruppo trattato con enoxaparina/VKA (2,2% (52/2405)), con un HR pari a 0,493 (IC al 95%: 0,308 - 0,789).

Tabella 7: Risultati di efficacia e sicurezza dalla fase III Einstein PE

Popolazione dello studio	**4.832 pazienti con EP sintomatica acuta**	
Dose e durata del trattamento	**Rivaroxaban [a)]** **3, 6 o 12 mesi** **N=2.419**	**Enoxaparina/VKA [b)]** **3, 6 o 12 mesi** **N=2.413**
TEV ricorrente sintomatico*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
PE ricorrente sintomatica	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP ricorrente sintomatica	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP e TVP sintomatiche	0	2 (<0,1%)
EP fatale/decesso in cui non è possibile escludere l'EP	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Sanguinamento grave o clinicamente rilevante non grave	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Eventi emorragici gravi	26 (1,1%)	52 (2,2%)

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 con e seguita da VKA
*p < 0,0026 (non inferiorità rispetto a un HR prestabilito di 2,0); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)

È stata condotta un'analisi aggregata prestabilita dei risultati degli studi Einstein DVT e PE (vedere Tabella 8).

Tabella 8: Risultati di efficacia e sicurezza dall'analisi combinata degli studi di fase III Einstein DVT ed Einstein PE

Popolazione dello studio	**8.281 pazienti con TVP o EP sintomatica acuta**	
Dose e durata del trattamento	**Rivaroxaban [a)] 3, 6 o 12 mesi N=4.150**	**Enoxaparina/VKA [b)] 3, 6 o 12 mesi N=4.131**
TEV ricorrente sintomatica*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
PE ricorrente sintomatica	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP ricorrente sintomatica	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP e TVP sintomatiche	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
EP fatale/decesso in cui non è possibile escludere l'EP	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Sanguinamento grave o clinicamente rilevante non grave	388 (9,4%)	412 (10,0
Eventi emorragici gravi	40 (1,0%)	72 (1,7%)

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 con e seguita da VKA
* p < 0,0001 (non inferiorità rispetto a un HR prestabilito di 1,75); HR: 0,886 (0,661 - 1,186)

Il beneficio clinico netto prestabilito (esito primario di efficacia più eventi emorragici maggiori) dell'analisi combinata è stato riportato con un HR di 0,771 (IC al 95%: 0,614 - 0,967), valore p nominale p= 0,0244).

Nello studio Einstein Extension (vedere Tabella 9) rivaroxaban è risultato superiore al placebo per gli esiti primari e secondari di efficacia. Per l'esito primario di sicurezza (eventi emorragici maggiori) è stato osservato un tasso di incidenza numericamente più elevato, ma non significativo, nei pazienti trattati con rivaroxaban 20 mg una volta al giorno rispetto al placebo. L'esito secondario di sicurezza (eventi emorragici maggiori o non maggiori clinicamente rilevanti
) ha mostrato tassi più elevati nei pazienti trattati con rivaroxaban 20 mg una volta al giorno rispetto al placebo.

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

Popolazione dello studio	**1.197 pazienti hanno continuato il trattamento e la prevenzione della tromboembolia venosa ricorrente**	
Dose e durata del trattamento	**Rivaroxaban [a)] 6 o 12 mesi N=602**	**Placebo 6 o 12 mesi N=594**
TEV ricorrente sintomatico*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
PE ricorrente sintomatica	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP ricorrente sintomatica	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP fatale/decesso in cui non è possibile escludere l'EP	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Eventi emorragici gravi	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Clinicamente rilevanti non gravi Sanguinamento	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) sia rivaroxaban 20 mg che 10 mg sono risultati superiori all'acido acetilsalicilico 100 mg per quanto riguarda 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 rispetto all'acido acetilsalicilico 100 mg.

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

Popolazione dello studio	**3.396 pazienti hanno continuato la prevenzione della tromboembolia venosa ricorrente**		
Dose di 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 [intervallo interquartile]	349 [189-362] giorni	353 [190-362] giorni	350 [186-362] giorni
TEV ricorrente sintomatica	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
EP ricorrente sintomatica	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP ricorrente sintomatica	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP fatale/decesso in cui non è possibile escludere l'EP	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
TEV ricorrente sintomatico, IM, ictus o embolia sistemica non CNS embolia sistemica	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Eventi emorragici gravi	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Sanguinamento clinicamente rilevante non grave	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
TEV ricorrente sintomatico o emorragia grave (beneficio clinico netto)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

*p<0,001 (superiorità) Rivaroxaban 20 mg al giorno vs ASA 100 mg al giorno; HR=0,34 (0,20-0,59)
** p<0,001 (superiorità) Rivaroxaban 10 mg al giorno vs ASA 100 mg al giorno; HR=0,26 (0,14-0,47)
+Rivaroxaban 20 mg al giorno vs ASA 100 mg al giorno; HR=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominale)
++ Rivaroxaban 10 mg al giorno vs ASA 100 mg al giorno; HR=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominale)

Oltre al programma di fase III EINSTEIN, è stato condotto uno studio prospettico, non interventistico, in aperto (XALIA) con valutazione centralizzata degli esiti, tra cui TEV ricorrente, emorragia maggiore e morte. Sono stati arruolati 5.142 pazienti con TVP acuta per valutare la sicurezza a lungo termine di rivaroxaban rispetto alla terapia anticoagulante standard nella pratica clinica.
I tassi di sanguinamento maggiore, TEV ricorrente e mortalità per tutte le cause per rivaroxaban sono stati rispettivamente dello 0,7%, dell'1,4% e dello 0,5%. Sono state riscontrate differenze nelle caratteristiche basali dei pazienti, tra cui età, cancro e insufficienza renale. È stata utilizzata un'analisi stratificata con punteggio di propensione prestabilito per correggere le differenze basali misurate, ma nonostante ciò, alcuni fattori di confondimento residui potrebbero influenzare i risultati. Gli HR aggiustati che confrontano rivaroxaban e terapia standard per sanguinamento maggiore, TEV ricorrente e mortalità per tutte le cause erano rispettivamente 0,77 (95% CI 0,40 - 1,50), 0,91 (95% CI 0,54 - 1,54) e 0,51 (95% CI 0,24 - 1,07), rispettivamente.
Questi risultati nella pratica clinica sono coerenti con il profilo di sicurezza stabilito in questa indicazione.

In uno studio post-autorizzazione, non interventistico, condotto su oltre 40.000 pazienti senza storia di cancro provenienti da quattro paesi, rivaroxaban è stato prescritto per il trattamento o la prevenzione di

TVP e EP. I tassi di eventi per 100 anni-paziente per eventi TEV/tromboembolici sintomatici/clinicamente evidenti che hanno portato al ricovero in ospedale 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 in ospedale si è verificato con tassi di eventi per 100 pazienti-anno pari a 0,31 (95% CI 0,23 - 0,42) per il sanguinamento intracranico, 0,89 (95% CI 0,67 - 1,17) per il sanguinamento gastrointestinale, 0,44 (95% CI 0,26 - 0,74) per il sanguinamento urogenitale e 0,41 (95% CI 0,31 - 0,54) per altri tipi di sanguinamento.

Popolazione pediatrica

Trattamento della TEV e prevenzione della recidiva della TEV nei pazienti pediatrici

Un totale di 727 bambini con TEV acuta confermata, di cui 528 trattati con rivaroxaban, sono stati studiati in 6 studi pediatrici multicentrici in aperto. Il dosaggio aggiustato in base al peso corporeo in pazienti dalla nascita a meno di 18 anni ha determinato un'esposizione al rivaroxaban simile a quella osservata nei pazienti adulti con 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 era uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in aperto, controllato con principio attivo, condotto su 500 pazienti pediatrici (di età compresa tra la nascita e < 18 anni) con TEV acuta confermata.

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

La TEV indice è stata classificata come TEV correlata al catetere venoso centrale (CVC-TEV; 90/335 pazienti nel gruppo rivaroxaban, 37/165 pazienti nel gruppo di confronto), trombosi venosa cerebrale e sinusale (CVST; 74/335 pazienti nel gruppo rivaroxaban, 43/165 pazienti nel gruppo di confronto) e tutte le altre, comprese TVP ed EP (non-CVC-TEV; 171/335 pazienti nel gruppo rivaroxaban, 85/165 pazienti nel gruppo di confronto). La presentazione più comune di trombosi indice nei bambini di età compresa tra 12 e < 18 anni era la TEV non correlata al CVC in 211 (76,4%); nei bambini di età compresa tra 6 e < 12 anni e di età compresa tra 2 e < 6 anni era CVST in 48 (47,5%) e 35 (50,7%), rispettivamente; e nei bambini di età < 2 anni era CVC-VTE in 37 (68,5%). Non vi erano bambini di età inferiore a 6 mesi con CVST nel gruppo trattato con rivaroxaban. 22 dei pazienti con CVST presentavano un'infezione del SNC (13 pazienti nel gruppo trattato con rivaroxaban e 9 pazienti nel gruppo di confronto).

La TEV è stata provocata 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 UFH, LMWH o fondaparinux per almeno 5 giorni e sono stati randomizzati in rapporto 2:1 per ricevere dosi di rivaroxaban adeguate al peso corporeo o il trattamento del gruppo di confronto (eparine, VKA) per un periodo di trattamento dello studio principale di 3 mesi (1 mese per i bambini di età inferiore a 2 anni con CVC-VTE). Al termine del periodo di trattamento principale dello studio, il test diagnostico di imaging con , ottenuto al basale, è stato ripetuto, se clinicamente fattibile. Il trattamento dello studio poteva essere interrotto a questo punto o, a discrezione dello sperimentatore, continuato per un massimo di 12 mesi (per i bambini di età inferiore a 2 anni con CVC-VTE fino a 3 mesi) in totale.

L'endpoint primario di efficacia era la TEV ricorrente sintomatica. L'endpoint primario di sicurezza era il composto di sanguinamento maggiore e sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante (CRNMB). Tutti gli endpoint di efficacia e sicurezza sono stati valutati centralmente da un comitato indipendente in cieco rispetto all'assegnazione del trattamento. I risultati di efficacia e sicurezza sono riportati nelle tabelle 11 e 12 di seguito.

La TEV ricorrente si è verificata nel gruppo trattato con rivaroxaban in 4 dei 335 pazienti e nel gruppo di confronto in 5 dei 165 pazienti. La combinazione di emorragia maggiore e CRNMB è stata segnalata in 10 dei 329 pazienti (3%) trattati con rivaroxaban e in 3 dei 162 pazienti (1,9%) trattati con il farmaco di confronto. Il beneficio clinico netto (TEV ricorrente sintomatico più eventi emorragici maggiori) è stato riportato nel gruppo trattato con rivaroxaban in 4 dei 335 pazienti e nel gruppo trattato con il comparatore in 7 dei 165 pazienti. La normalizzazione del carico trombotico alla ripetizione dell'imaging si è verificata in 128 dei 335 pazienti trattati con rivaroxaban e in 43 dei 165 pazienti nel gruppo trattato con il comparatore. Questi risultati erano generalmente simili tra i gruppi di età. Sono stati osservati 119 (36,2%) bambini con emorragie insorte durante il trattamento nel gruppo trattato con rivaroxaban e 45 (27,8%) bambini nel gruppo trattato con il comparatore.

Tabella 11: Risultati di efficacia alla fine del periodo di trattamento principale

Evento	**Rivaroxaban N=335***	**Comparatore N=165***
TEV ricorrente (esito primario di efficacia)	4 (1,2%, IC al 95% 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%, IC al 95% 1,2% - 6,6%)
Composito: TEV ricorrente sintomatico + peggioramento asintomatico alla ripetizione dell'esame di imaging	5 (1,5%, IC al 95% 0,6% – 3,4%)	6 (3,6%, IC al 95% 1,6% – 7,6%)
Composito: TEV ricorrente sintomatico + deterioramento asintomatico + nessun cambiamento alla ripetizione dell' imaging	21 (6,3%, IC al 95% 4,0% – 9,2%)	19 (11,5%, IC al 95% 7,3% – 17,4%)
Normalizzazione su immagini ripetute	12 (38,2%, IC al 95% 33,0% - 43,5%)	43 (26,1%, IC al 95% 19,8% - 33,0%)
Composito: TEV ricorrente sintomatico + grave sanguinamento (beneficio clinico netto)	4 (1,2%, IC al 95% 0,4% - 3,0%)	7 (4,2%, IC al 95% 2,0% - 8,4%)
Embolia polmonare fatale o non fatale	1 (0,3%, IC al 95% 0,0% – 1,6%)	1 (0,6%, IC al 95% 0,0% – 3,1%)

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

Tabella 12: Risultati di sicurezza alla fine del periodo di trattamento principale

	Rivaroxaban N=329*	**Comparatore N=162***
Composito: emorragia grave + CRNMB (esito primario di sicurezza)	10 (3,0%, IC al 95% 1,6% - 5,5%)	3 (1,9%, IC al 95% 0,5% - 5,3%)
Sanguinamento grave	0 (0,0%, IC al 95% 0,0% - 1,1%)	2 (1,2%, IC al 95% 0,2% - 4,3%)
Qualsiasi emorragia insorta durante il trattamento	119 (36,2%)	45 (27,8%)

*SAF = set di analisi di sicurezza, tutti i bambini randomizzati che hanno ricevuto almeno 1 dose del medicinale in studio.

Il profilo di efficacia e sicurezza di rivaroxaban era sostanzialmente simile tra la popolazione pediatrica con TEV e la popolazione adulta con TVP/EP; tuttavia, la percentuale di soggetti con emorragie era più elevata nella popolazione pediatrica con TEV rispetto alla popolazione adulta con TVP/EP.

Pazienti con sindrome antifosfolipidica tripla positiva ad alto rischio
In uno studio multicentrico randomizzato in aperto sponsorizzato dallo sperimentatore con valutazione in cieco degli endpoint, rivaroxaban è stato confrontato con warfarin in pazienti con una storia di trombosi, con diagnosi di sindrome antifosfolipidica e ad alto rischio di eventi tromboembolici (positivi a tutti e 3 i test antifosfolipidici: 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 tra i pazienti nel braccio rivaroxaban. Il follow-up medio è stato di 569 giorni. 59 pazienti sono stati randomizzati al rivaroxaban 20 mg (15 mg per i pazienti con clearance della creatinina (CrCl) < 50 mL/min) e 61 al warfarin (INR 2,0-3,0). Si sono verificati eventi tromboembolici nel 12% dei pazienti randomizzati al rivaroxaban (4 ictus ischemici e 3 infarti miocardici). Non sono stati segnalati eventi nei pazienti randomizzati al warfarin. Si sono verificati sanguinamenti maggiori in 4 pazienti (7%) del gruppo rivaroxaban e in 2 pazienti (3%) del gruppo warfarin.

Popolazione pediatrica
L'Agenzia europea per i medicinali ha dispensato dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con rivaroxaban in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella prevenzione degli eventi tromboembolici (vedere la sezione 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Le seguenti informazioni si basano sui dati ottenuti negli adulti.
Il rivaroxaban viene assorbito rapidamente con concentrazioni massime (Cmax) che compaiono 2-4 ore dopo l'assunzione della compressa.
L'assorbimento orale di rivaroxaban è quasi completo e la biodisponibilità orale è elevata (80-100%) per le
dosi da 2,5 mg e 10 mg, indipendentemente dal fatto che siano assunte a stomaco vuoto o pieno.
L'assunzione con cibo non influisce sull'AUC o sulla Cmax del rivaroxaban alle dosi da 2,5 mg e 10 mg.
A causa di un assorbimento ridotto, è stata determinata una biodisponibilità orale del 66% per la compressa da 20 mg a digiuno. Quando le compresse da 20 mg di rivaroxaban vengono assunte insieme al cibo, si osserva un aumento dell'AUC media del 39% rispetto all'assunzione a digiuno, indicando un assorbimento quasi completo e un'elevata biodisponibilità orale. Rivaroxaban 15 mg deve essere assunto con il cibo (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica del rivaroxaban è approssimativamente lineare fino a circa 15 mg una volta al giorno a digiuno. A stomaco pieno, le compresse da 10 mg, 15 mg e 20 mg di rivaroxaban hanno dimostrato proporzionalità alla dose. A dosi più elevate, il rivaroxaban mostra un assorbimento limitato dalla dissoluzione con una biodisponibilità ridotta e un tasso di assorbimento ridotto con l'aumento della dose.
La variabilità nella farmacocinetica del rivaroxaban è moderata, con una variabilità interindividuale (CV%) compresa tra il 30% e il 40%.
L'assorbimento di rivaroxaban dipende dal sito di rilascio nel tratto gastrointestinale. È stata segnalata una riduzione del 29% e del 56% dell'AUC e della Cmax rispetto alla compressa quando il granulo di rivaroxaban viene rilasciato nell'intestino tenue prossimale. L'esposizione è ulteriormente ridotta quando rivaroxaban viene rilasciato nell'intestino tenue distale o nel colon ascendente. Pertanto, la somministrazione di rivaroxaban distalmente rispetto allo stomaco deve essere evitata, poiché ciò può comportare una riduzione dell'assorbimento e della relativa esposizione al rivaroxaban.

La bioequivalenza è stata dimostrata per la formulazione in film orodispersibile rispetto alla compressa alla dose di 10 mg a digiuno e alla dose di 20 mg dopo i pasti.

Popolazione pediatrica
I bambini hanno ricevuto rivaroxaban compresse o sospensione orale durante o subito dopo l'alimentazione o l'assunzione di cibo e con una dose tipica di liquido per garantire un dosaggio affidabile nei bambini. Come negli adulti, rivaroxaban è prontamente assorbito dopo somministrazione orale sotto forma di compresse o granuli per sospensione orale nei bambini. Non è stata osservata alcuna differenza nel tasso di assorbimento né nell'entità dell'assorbimento tra le compresse e i granuli per sospensione orale. Non sono disponibili dati di farmacocinetica dopo somministrazione endovenosa nei bambini, pertanto la biodisponibilità assoluta di rivaroxaban nei bambini è sconosciuta. È stata riscontrata una diminuzione della biodisponibilità relativa all'aumentare delle dosi (in mg/kg di peso corporeo), che suggerisce limitazioni di assorbimento per dosi più elevate, anche se assunte insieme al cibo.
Rivaroxaban 15 mg compresse orodispersibili deve essere assunto durante i pasti o con cibo (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione
Il legame alle proteine plasmatiche negli adulti è elevato, pari a circa il 92-95%, con l'albumina sierica come principale componente di legame. Il volume di distribuzione è moderato, con Vss pari a circa 50 litri.

Popolazione pediatrica
I dati *in vitro* non indicano differenze rilevanti nel legame plasmatico delle proteine del rivaroxaban nei bambini di diverse fasce d'età rispetto agli adulti. Non sono disponibili dati farmacocinetici relativi alla somministrazione endovenosa di rivaroxaban nei bambini. Il $V_{(ss)}$ stimato tramite modellizzazione farmacocinetica di popolazione nei bambini (fascia 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 peso corporeo di 82,8 kg.

Biotrasformazione ed eliminazione
Negli adulti, circa 2/3 della dose somministrata di rivaroxaban subisce una degradazione metabolica, con metà eliminata per via renale e l'altra metà per via fecale. L'ultimo terzo della dose somministrata viene escreto direttamente per via renale come sostanza attiva immodificata nelle urine, principalmente attraverso la secrezione renale attiva.
Il rivaroxaban viene metabolizzato tramite CYP3A4, CYP2J2 e meccanismi indipendenti dal CYP. La degradazione ossidativa della frazione morfolinonica e l'idrolisi dei legami ammidici sono i principali siti di biotrasformazione. Sulla base di studi in vitro, il rivaroxaban è un substrato delle proteine trasportatrici P-gp (P-glicoproteina) e Bcrp (proteina di resistenza al cancro al seno).
Il rivaroxaban immodificato è il composto più importante nel plasma umano, senza metaboliti circolanti principali o attivi. Con una clearance sistemica di circa 10 l/h, il rivaroxaban può essere classificato come 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 è limitata dal tasso di assorbimento. L'eliminazione del rivaroxaban dal plasma avviene con emivite terminali da 5 a 9 ore nei soggetti giovani e da 11 a 13 ore negli anziani.

Popolazione pediatrica
Non sono disponibili dati specifici sul metabolismo nei bambini. Non sono disponibili dati farmacocinetici relativi alla somministrazione endovenosa di rivaroxaban nei bambini. La CL stimata tramite modellizzazione farmacocinetica 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 82,8 kg. I valori medi geometrici delle emivite di eliminazione (t1/2) stimati tramite modelli farmacocinetici di popolazione diminuiscono con l'età e variano 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 compresa tra 0,5 e < 2 anni e inferiore a 0,5 anni, rispettivamente.

Popolazioni speciali

Sesso

Negli adulti non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica e nella farmacodinamica tra pazienti di sesso maschile e femminile. Un'analisi esplorativa non ha rivelato differenze rilevanti nell'esposizione al rivaroxaban tra bambini di sesso maschile e femminile.

Popolazione anziana

I pazienti anziani hanno mostrato concentrazioni plasmatiche più elevate rispetto ai pazienti più giovani, con valori medi dell'AUC circa 1,5 volte superiori, principalmente a causa della riduzione della clearance totale (apparente) e renale. Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Categorie di peso diverse

Negli adulti, i pesi corporei estremi (< 50 kg o > 120 kg) hanno avuto solo una piccola influenza sulle concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban (meno del 25%). Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Nei bambini, il rivaroxaban viene somministrato in base al peso corporeo. Un'analisi esplorativa non ha rivelato un impatto rilevante del sottopeso o dell'obesità sull'esposizione al rivaroxaban nei bambini.

Differenze interetniche

Negli adulti non sono state osservate differenze interetniche clinicamente rilevanti tra pazienti caucasici, afroamericani, ispanici, giapponesi o cinesi per quanto riguarda la farmacocinetica e la farmacodinamica del rivaroxaban.

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

Insufficienza epatica

I pazienti adulti cirrotici con insufficienza epatica lieve (classificata come Child Pugh A) hanno mostrato solo lievi variazioni nella farmacocinetica del rivaroxaban (aumento medio dell'AUC del rivaroxaban di 1,2 volte), quasi paragonabili a quelle del gruppo di controllo sano corrispondente. Nei pazienti cirrotici con insufficienza epatica moderata (classificata come Child Pugh B), l'AUC media del rivaroxaban è aumentata in modo significativo di
2,3 volte rispetto ai volontari sani. L'AUC non legata è aumentata di 2,6 volte. Questi pazienti presentavano anche una ridotta eliminazione renale del rivaroxaban, simile a quella dei pazienti con insufficienza renale moderata. Non sono disponibili dati relativi a pazienti con insufficienza epatica grave.

L'inibizione dell'attività del fattore Xa è aumentata di 2,6 volte nei pazienti con insufficienza epatica moderata rispetto ai volontari sani; il prolungamento del PT è aumentato in modo simile di 2,1 volte. I pazienti con insufficienza epatica moderata erano più sensibili al rivaroxaban, con conseguente relazione PK/PD più marcata tra concentrazione e PT.

Rivaroxaban è controindicato nei pazienti con malattia epatica associata a coagulopatia e rischio clinicamente rilevante di sanguinamento, compresi i pazienti cirrotici con Child Pugh B e C (vedere paragrafo 4.3).

Non sono disponibili dati clinici nei bambini con insufficienza epatica.

Insufficienza renale

Negli adulti, è stato osservato un aumento dell'esposizione al rivaroxaban correlato alla diminuzione della funzionalità renale, valutata mediante misurazioni della clearance della creatinina. Nei soggetti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina
50-80 ml/min), moderata (clearance della creatinina 30-49 ml/min) e grave (clearance della creatinina 15-29 ml/min), le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban (AUC) sono aumentate rispettivamente di 1,4, 1,5 e 1,6 volte. I corrispondenti aumenti degli effetti farmacodinamici erano più pronunciati. Nei

soggetti con insufficienza renale lieve, moderata e grave, l'inibizione complessiva dell'attività del fattore Xa era aumentata rispettivamente di un fattore 1,5, 1,9 e 2,0 rispetto ai volontari sani; il prolungamento del PT era aumentato in modo simile rispettivamente di un fattore 1,3, 2,2 e 2,4.
Non sono disponibili dati su pazienti con clearance della creatinina < 15 ml/min.
A causa dell'elevato legame alle proteine plasmatiche, non si prevede che il rivaroxaban sia dializzabile.
L'uso non è raccomandato in pazienti con clearance della creatinina < 15 ml/min. Rivaroxaban deve essere usato con cautela in pazienti con clearance della creatinina compresa tra 15 e 29 ml/min (vedere paragrafo 4.4).
Non sono disponibili dati clinici in bambini di età pari o superiore a 1 anno con insufficienza renale moderata o grave (velocità di filtrazione glomerulare < 50 ml/min/1,73 m^2).

Dati farmacocinetici nei pazienti
Nei pazienti trattati con rivaroxaban per il trattamento della TVP acuta alla dose di 20 mg una volta al giorno, la concentrazione media geometrica (intervallo di previsione del 90%) 2-4 ore e circa 24 ore dopo la somministrazione (che rappresenta approssimativamente le concentrazioni massime e minime durante l'intervallo di somministrazione) era rispettivamente di 215 (22-535) e
32 (6 - 239) mcg/l, rispettivamente.

Nei pazienti pediatrici con TEV acuta trattati con rivaroxaban aggiustato in base al peso corporeo, che ha portato a un'esposizione simile a quella dei pazienti adulti con TVP trattati con una dose di 20 mg una volta al giorno, le concentrazioni geometriche medie (intervallo del 90%) agli intervalli di campionamento che rappresentano approssimativamente le concentrazioni massime e minime durante l'intervallo di somministrazione sono riassunte nella Tabella 13.

Tabella 13: Statistiche riassuntive (media geometrica (intervallo al 90%)) delle concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban allo stato stazionario (mcg/L) in base al regime posologico e all'età

Intervalli di tempo								
n.d.	**N**	**12 - < 18 anni**	**N**	**6 -< 12 anni**				
2,5-4 ore dopo	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 ore dopo	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
due volte al giorno	**N**	**6 -< 12 anni**	**N**	**2 -< 6 anni**	**N**	**0,5 -< 2 anni**		
2,5-4 ore dopo	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16 ore dopo	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
t.i.d.	**N**	**2 -< 6 anni**	**N**	**Nascita - < 2 anni**	**N**	**0,5 -< 2 anni**	**N**	**Nascita - < 0,5 anni**
0,5-3 ore dopo	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 ore dopo	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 inferiori al limite inferiore di quantificazione (LLOQ) sono stati sostituiti con 1/2 LLOQ per il calcolo delle statistiche (LLOQ = 0,5 mcg/L).

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

La relazione farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD) tra la concentrazione plasmatica di rivaroxaban e diversi endpoint PD (inibizione del fattore Xa, PT, aPTT, Heptest) è stata valutata dopo la somministrazione di un ampio intervallo di dosi (5-30 mg due volte al giorno). La relazione tra la concentrazione di rivaroxaban e l'attività del fattore Xa è stata descritta al meglio da un modello Emax. Per il PT, il modello di intercettazione lineare ha generalmente descritto meglio i dati. A seconda dei diversi reagenti PT utilizzati, la pendenza differiva notevolmente. Quando è stato utilizzato il PT Neoplastin, il PT basale era di circa 13 s e la pendenza era di circa 3-4 s/(100 mcg/l). I risultati delle analisi PK/PD nella fase II e III erano coerenti con i dati stabiliti nei soggetti sani.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite nell'indicazione della prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare per bambini e adolescenti fino a 18 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano alcun rischio particolare per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità da dose singola, fototossicità, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità giovanile.
Gli effetti osservati negli studi di tossicità a dosi ripetute erano principalmente dovuti all'eccessiva attività farmacodinamica del rivaroxaban. Nei ratti, sono stati osservati aumenti dei livelli plasmatici di IgG e IgA a livelli di esposizione clinicamente rilevanti.
Nei ratti non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile o femminile. Gli studi sugli animali hanno dimostrato una tossicità riproduttiva correlata al meccanismo d'azione farmacologico del rivaroxaban (ad es. complicanze emorragiche). A concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti sono stati osservati tossicità embrionale-fetale (perdita post-impianto, ritardo/progressione dell'ossificazione, macchie epatiche multiple di colore chiaro) e un aumento dell'incidenza di malformazioni comuni, nonché alterazioni placentari. Nello studio pre e postnatale sui ratti, è stata osservata una ridotta vitalità della prole a dosi tossiche per le madri.

Il rivaroxaban è stato testato su ratti giovani per un periodo di trattamento fino a 3 mesi a partire dal quarto giorno postnatale, mostrando un aumento non correlato alla dose dell'emorragia periinsulare. Non sono state osservate prove di tossicità specifica per gli organi bersaglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Ipromellosa
Povidone K30
Macrogolglicerolo idrossistearato
Sodio lauril solfato
Sucralosio
Maltodestrina
Ossido di ferro rosso
Aroma di menta piperita
Citrato di trietile
Glicerolo

6,2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Durata di conservazione

2 anni

6.4 Precauzioni speciali per la conservazione

Il prodotto deve essere conservato nella confezione originale e non richiede particolari condizioni di temperatura per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni film orodispersibile è confezionato in una bustina laminata a 4 strati (cioè carta/PET/Alu/PE).

Confezione

10 film orodispersibili
30 film orodispersibili

Non tutte le confezioni possono essere commercializzate.

6.6 Precauzioni speciali per lo smaltimento e altre manipolazioni

I medicinali non utilizzati o i rifiuti devono essere smaltiti in conformità con le normative locali.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Croazia

8. NUMERO/I DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1994/003
EU/1/25/1994/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 novembre 2025

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Svariya 20 mg Film orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni film orodispersibile contiene 20 mg di Rivaroxaban

Eccipiente con effetto noto
Ogni film orodispersibile contiene 0,250 mg di macrogolglicerolo idrossistearato, vedere la sezione 4.4.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere la sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Film orodispersibile

Film sottile di colore rosso chiaro, di forma rettangolare, che si dissolve in bocca. Ogni film misura circa 28 x 40 mm e ***ha uno spessore di*** 0***,080 mm.***

4. DATI CLINICI

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti
Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio, quali insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete mellito, precedente ictus o attacco ischemico transitorio.

Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione della TVP e dell'EP ricorrenti negli adulti. (Vedere la sezione 4.4 per i pazienti con EP emodinamicamente instabile).

Popolazione pediatrica

Trattamento della tromboembolia venosa (TEV) e prevenzione della TEV ricorrente nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni e di peso superiore ai 50 kg dopo almeno 5 giorni di trattamento anticoagulante parenterale iniziale.

4.2 Posologia e modalità di somministrazione

Posologia
Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica negli adulti
La dose raccomandata è di 20 mg una volta al giorno, che è anche la dose massima raccomandata.

La terapia con Svariya deve essere continuata a lungo termine, a condizione che i benefici della prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica superino il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Se si dimentica una dose, il paziente deve assumere Svariya immediatamente e continuare il giorno successivo con la dose giornaliera raccomandata. Non deve essere raddoppiata la dose nello stesso giorno per compensare la dose dimenticata.

Trattamento della TVP, trattamento dell'EP e prevenzione della TVP e dell'EP ricorrenti negli adulti
La dose raccomandata per il trattamento iniziale della TVP acuta o dell'EP è di 15 mg due volte al giorno per le prime tre settimane, seguita da 20 mg una volta al giorno per il trattamento continuativo e la prevenzione della TVP e dell'EP ricorrenti.

Nei pazienti con TVP o EP provocate da fattori di rischio transitori importanti (ad es. recente intervento chirurgico importante o trauma) deve essere presa in considerazione una terapia di breve durata (almeno 3 mesi). Nei pazienti con TVP o EP provocate non correlate a fattori di rischio transitori importanti, TVP o EP non provocate o una storia di TVP o EP ricorrenti deve essere presa in considerazione una terapia di durata più lunga.

Quando è indicata una prevenzione prolungata della TVP e dell'EP ricorrenti (dopo aver completato 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 recidiva di TVP o EP è considerato elevato, come quelli con comorbilità complicate o che hanno sviluppato recidiva di TVP o EP durante la prevenzione prolungata con Svariya 10 mg una volta al giorno, si deve prendere in considerazione una dose di Svariya 20 mg una volta al giorno.

La durata della terapia e la selezione della dose devono essere personalizzate dopo un'attenta valutazione dei benefici del trattamento rispetto al rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

	Periodo di tempo	**Schema posologico**	**Dose giornaliera totale**
Trattamento e prevenzione della TVP e dell'EP ricorrenti	Giorno 1 - 21	15 mg due volte al giorno	30 mg
	Dal giorno 22 in poi	20 mg una volta al giorno	20 mg
Prevenzione della TVP e dell'EP ricorrenti	Dopo aver completato almeno 6 mesi di terapia per TVP o EP	10 mg una volta al giorno o 20 mg una volta al giorno	10 mg o 20 mg

Se si salta una dose durante la fase di trattamento con 15 mg due volte al giorno (giorni 1-21), il paziente deve assumere immediatamente Svariya per garantire l'assunzione di 30 mg di Svariya al giorno. In questo caso è possibile assumere contemporaneamente due film orodispersibili da 15 mg. Il paziente deve continuare con la normale assunzione di 15 mg due volte al giorno come raccomandato il giorno successivo. Se si salta una dose durante la fase di trattamento con una dose al giorno, il paziente deve assumere immediatamente Svariya e continuare il giorno successivo con l'assunzione di una dose al giorno come raccomandato. La dose non deve essere raddoppiata nello stesso giorno per compensare la dose saltata.

Trattamento della TEV e prevenzione della recidiva della TEV nei bambini e negli adolescenti
Il trattamento con Svariya nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni deve essere iniziato dopo almeno 5 giorni di trattamento anticoagulante parenterale iniziale (vedere paragrafo 5.1).

La dose per bambini e adolescenti è calcolata in base al peso corporeo.
- Peso corporeo da 30 a 50 kg: si raccomanda una dose giornaliera di 15 mg di rivaroxaban. Questa è la dose massima giornaliera.
- Peso corporeo pari o superiore a 50 kg: si raccomanda una dose giornaliera di 20 mg di rivaroxaban. Questa è la dose massima giornaliera.

Svariya film non deve essere prescritto a pazienti con peso corporeo inferiore a 30 kg.

Il peso del bambino deve essere monitorato e la dose rivista regolarmente. Ciò al fine di garantire il mantenimento della 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 prolungato fino a 12 mesi se clinicamente necessario. Non sono disponibili dati sui bambini a sostegno di una riduzione della dose dopo 6 mesi di trattamento. Il rapporto rischio/beneficio della terapia continuata dopo 3 mesi deve essere valutato su base individuale, tenendo conto del rischio di trombosi ricorrente rispetto al potenziale rischio di sanguinamento.

Se si dimentica una dose, questa deve essere assunta il prima possibile dopo essersene accorti, ma solo nello 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 una dose dimenticata.

Passaggio dagli antagonisti della vitamina K (VKA) a Svariya

- Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica:
  il trattamento con VKA deve essere interrotto e la terapia con Svariya deve essere avviata quando il rapporto internazionale normalizzato (INR) è ≤ 3,0.
- Trattamento di TVP, EP e prevenzione delle recidive negli adulti e trattamento di TEV e prevenzione delle recidive nei pazienti pediatrici:
  Il trattamento con VKA deve essere interrotto e deve essere avviata la terapia con Svariya quando l'INR è ≤ 2,5.

Quando si convertono i pazienti dai VKA al Svariya, i valori dell'INR risulteranno falsamente elevati dopo l'assunzione di Svariya. L'INR non è valido per misurare l'attività anticoagulante del Svariya e pertanto non deve essere utilizzato (vedere paragrafo 4.5).

Passaggio da Svariya agli antagonisti della vitamina K (VKA)

Durante la transizione da Svariya a VKA esiste il rischio di un'anticoagulazione inadeguata. Durante qualsiasi transizione a un anticoagulante alternativo è necessario garantire un'anticoagulazione adeguata e continua. È importante notare che Svariya può contribuire a un aumento dell'INR.
Nei pazienti che passano da Svariya ai VKA, questi ultimi devono essere somministrati contemporaneamente fino a quando l'INR non è ≥ 2,0. Per i primi due giorni del periodo di conversione, deve essere utilizzata la dose iniziale standard di VKA, seguita dalla dose di VKA indicata dal test INR. Mentre i pazienti sono in terapia sia con Svariya che con VKA, l'INR non deve essere testato prima di 24 ore dalla dose precedente, ma prima della dose successiva di Svariya. Una volta interrotta la somministrazione di Svariya, il test INR può essere eseguito in modo affidabile almeno 24 ore dopo l'ultima dose (vedere le sezioni 4.5 e 5.2).

Pazienti pediatrici:
I bambini che passano da Svariya a VKA devono continuare a prendere Svariya per 48 ore dopo la prima dose di VKA. Dopo 2 giorni di somministrazione concomitante, l'INR deve essere misurato prima della dose successiva prevista di Svariya. Si consiglia di continuare la somministrazione concomitante di Svariya e VKA fino a quando l'INR non è ≥ 2,0. Una volta interrotta la somministrazione di Svariya, il test INR può essere eseguito in modo affidabile 24 ore dopo l'ultima dose (vedere sopra e la sezione 4.5).

Passaggio dagli anticoagulanti parenterali a Svariya

Per i pazienti adulti e pediatrici attualmente in terapia con un anticoagulante parenterale, interrompere la somministrazione dell'anticoagulante parenterale e iniziare Svariya da 0 a 2 ore prima dell'ora prevista per la successiva somministrazione del medicinale parenterale (ad es. eparine a basso peso molecolare) o al momento dell'interruzione della somministrazione continua di un medicinale parenterale (ad es. eparina non frazionata per via endovenosa).

Passaggio da Svariya ad anticoagulanti parenterali
Interrompere Svariya e somministrare la prima dose di anticoagulante parenterale al momento in cui sarebbe stata somministrata la dose successiva di Svariya.

Popolazioni speciali
Insufficienza renale
Adulti:
I dati clinici limitati relativi a pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina 15-29 ml/min) indicano che le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban sono significativamente aumentate. Pertanto, Svariya deve essere usato con cautela in questi pazienti. L'uso non è raccomandato in pazienti con clearance della creatinina < 15 ml/min (vedere le sezioni 4.4 e 5.2).

Nei pazienti con insufficienza 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 in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, la dose raccomandata è di 15 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2).
- Per il trattamento della TVP, il trattamento dell'EP e la prevenzione della TVP e dell'EP ricorrenti: i pazienti devono essere trattati con 15 mg due volte al giorno per le prime 3 settimane. Successivamente, quando la dose raccomandata è di 20 mg una volta al giorno, si deve prendere in considerazione una riduzione della dose da 20 mg una volta al giorno a 15 mg una volta al giorno se il rischio di sanguinamento valutato per il paziente supera il rischio di TVP e EP ricorrenti. La raccomandazione di utilizzare 15 mg si basa su modelli farmacocinetici e non è stata studiata in questo contesto clinico (vedere paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2).
  Quando la dose raccomandata è di 10 mg una volta al giorno, non è necessario alcun aggiustamento della dose raccomandata.

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina 50-80 ml/min) (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica:
- Bambini e adolescenti con insufficienza renale lieve (velocità di filtrazione glomerulare 50-80 ml/min/1,73 m^2): non è necessario alcun aggiustamento della dose, sulla base dei dati relativi agli adulti e dei dati limitati relativi ai pazienti pediatrici (vedere paragrafo 5.2).
- Bambini e adolescenti con insufficienza renale moderata o grave (velocità di filtrazione glomerulare < 50 ml/min/1,73 m^2): Svariya non è raccomandato in quanto non sono disponibili dati clinici (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza epatica
Svariya è controindicato nei pazienti con malattia epatica associata a coagulopatia e rischio clinicamente rilevante di sanguinamento, compresi i pazienti cirrotici con Child Pugh B e C (vedere le sezioni 4.3 e 5.2). Non sono disponibili dati clinici nei bambini con insufficienza 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
Svariya può essere somministrato o continuato in pazienti che potrebbero necessitare di cardioversione.
Per la cardioversione guidata da ecocardiogramma transesofageo (TEE) in pazienti non trattati in precedenza con anticoagulanti, il trattamento con Svariya deve essere iniziato almeno 4 ore prima della cardioversione per garantire un'adeguata anticoagulazione (vedere sezioni 5.1 e 5.2). Per tutti i pazienti, prima della cardioversione è necessario verificare che il paziente abbia assunto Svariya come prescritto. Le decisioni relative all'inizio e alla durata del trattamento devono tenere conto delle raccomandazioni delle linee guida consolidate per il trattamento anticoagulante nei pazienti sottoposti a cardioversione.

Pazienti con fibrillazione atriale non valvolare sottoposti a PCI (intervento coronarico percutaneo) con posizionamento di stent
L'esperienza con una dose ridotta di 15 mg di rivaroxaban una volta al giorno (o 10 mg di rivaroxaban una volta al giorno per i pazienti con insufficienza renale moderata [clearance della creatinina 30-49 ml/min]) in aggiunta a un inibitore P2Y12 per un massimo di 12 mesi in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare e che necessitano di anticoagulazione orale e sottoposti a PCI con posizionamento di stent (vedere sezioni 4.4 e 5.1).

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

Modalità di somministrazione
Svariya 20 mg Film orodispersibili sono per uso orale e devono essere assunti con il cibo e con o senza acqua (vedere paragrafo 5.2). Il film deve essere lasciato disintegrarsi nella bocca del paziente prima di essere deglutito con la saliva.

a) Per aprire la bustina, è necessario tenerla con il lato più corto rivolto verso l'alto, contrassegnato da una freccia.
b) La bustina deve quindi essere aperta staccando delicatamente entrambe le parti in corrispondenza del segno della freccia. Ogni parte deve essere tenuta tra il pollice e l'indice, utilizzando una mano per ciascuna parte.
c) Entrambe le parti della bustina devono essere strappate in direzioni opposte fino a separarle completamente. La pellicola orodispersibile sarà esposta e si troverà su una delle due metà della bustina.
d) La pellicola orodispersibile deve essere rimossa dalla bustina con le dita asciutte e posizionata direttamente sulla lingua. La bocca del paziente deve essere vuota. La pellicola orodispersibile deve essere assunta immediatamente dopo l'apertura della bustina.

Importante: la pellicola orodispersibile non deve essere maneggiata con le mani bagnate.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati nella sezione 6.1.

Sanguinamento clinicamente significativo attivo.

Lesioni o condizioni che comportano un rischio significativo di sanguinamento grave. Ciò può includere ulcerazioni gastrointestinali attuali o recenti, presenza di neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento, lesioni cerebrali o spinali recenti, interventi chirurgici cerebrali, spinali o oftalmici

recenti, emorragia intracranica recente, varici esofagee note o sospette, malformazioni artero-venose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari intraspinali o intracerebrali gravi.

Trattamento concomitante con altri anticoagulanti, ad esempio eparina non frazionata (UFH), eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina, ecc.), derivati dell'eparina (fondaparinux, ecc.), anticoagulanti orali (warfarin, dabigatran etexilato, apixaban, ecc.), tranne in circostanze specifiche di cambio di terapia anticoagulante (vedere paragrafo 4.2) o quando l'UFH è somministrata a dosi necessarie per mantenere aperto un catetere venoso centrale o arterioso (vedere paragrafo 4.5).

Malattia epatica associata a coagulopatia e rischio clinicamente rilevante di sanguinamento, 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 d'uso

Si raccomanda la sorveglianza clinica in linea con la pratica anticoagulante durante tutto il periodo di trattamento.

Rischio emorragico
Come con altri anticoagulanti, i pazienti trattati con Svariya devono essere attentamente monitorati per rilevare eventuali segni di sanguinamento. Si raccomanda di usare cautela in condizioni di aumentato rischio di emorragia. La somministrazione di Svariya deve essere interrotta in caso di emorragia grave (vedere paragrafo 4.9).

Negli studi clinici, durante il trattamento a lungo termine con rivaroxaban sono stati osservati più frequentemente sanguinamenti delle mucose (ad es. epistassi, gengivali, gastrointestinali, genito-urinari, compresi sanguinamenti vaginali anomali o aumento del sanguinamento mestruale) e anemia rispetto al trattamento con VKA. Pertanto, oltre ad un'adeguata sorveglianza clinica, i test di laboratorio dell'emoglobina/ematocrito potrebbero essere utili per rilevare emorragie occulte e quantificare la rilevanza clinica delle emorragie manifeste, secondo quanto ritenuto opportuno.

Diversi sottogruppi di pazienti, come descritto di seguito, presentano un rischio maggiore di sanguinamento. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati per individuare eventuali segni e sintomi di complicanze emorragiche e anemia dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.8). Qualsiasi calo inspiegabile dell'emoglobina o della pressione sanguigna deve indurre a ricercare il sito dell'emorragia.

Sebbene il trattamento con rivaroxaban non richieda un monitoraggio di routine dell'esposizione, i livelli di rivaroxaban misurati con un test quantitativo calibrato anti-fattore Xa possono essere utili in situazioni eccezionali in cui la conoscenza dell'esposizione al rivaroxaban può aiutare a informare le decisioni cliniche, ad esempio in caso di sovradosaggio e chirurgia d'urgenza (vedere sezioni 5.1 e 5.2).

Popolazione pediatrica
I dati disponibili nei bambini con trombosi venosa cerebrale e sinusale affetti da infezione del SNC sono limitati (vedere paragrafo 5.1). Il rischio di sanguinamento deve essere valutato attentamente prima e durante la terapia con rivaroxaban.

Insufficienza renale
Nei pazienti adulti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) i livelli plasmatici di rivaroxaban possono aumentare in modo significativo (in media 1,6 volte), con conseguente aumento del rischio di sanguinamento. Rivaroxaban deve essere usato con cautela nei

pazienti con clearance della creatinina compresa tra 15 e 29 ml/min. L'uso non è raccomandato nei pazienti con clearance della creatinina < 15 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).
Svariya deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale che assumono contemporaneamente altri medicinali che aumentano le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban (vedere paragrafo 4.5).
Svariya non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti con insufficienza renale moderata o grave (velocità di filtrazione glomerulare < 50 ml/min/1,73 m^2), poiché non sono disponibili dati clinici.

Interazioni con altri medicinali
L'uso di Svariya non è raccomandato nei pazienti sottoposti a trattamento sistemico concomitante con antimicotici azolici (come ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo) o inibitori della proteasi dell'HIV (ad es. ritonavir). Queste sostanze attive sono potenti inibitori sia del CYP3A4 che della P-gp e possono quindi aumentare le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban in misura clinicamente rilevante (in media 2,6 volte), con conseguente aumento del rischio di sanguinamento. Non sono disponibili dati clinici nei bambini trattati in concomitanza con potenti inibitori sia del CYP 3A4 che della P-gp (vedere paragrafo 4.5).

Si deve prestare attenzione se i pazienti sono trattati in concomitanza con medicinali che influenzano l'emostasi, come i medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS), l'acido acetilsalicilico e gli inibitori dell'aggregazione piastrinica o gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI). Per i pazienti a rischio di malattia gastrointestinale ulcerosa, può essere preso in considerazione un trattamento profilattico appropriato (vedere paragrafo 4.5).

Altri fattori di rischio emorragico
Come per altri antitrombotici, rivaroxaban non è raccomandato nei pazienti con un aumentato rischio di sanguinamento, quali:
- disturbi emorragici congeniti o acquisiti
- ipertensione arteriosa grave non controllata
- altre malattie gastrointestinali senza ulcerazione attiva che possono potenzialmente portare a complicanze emorragiche (ad es. malattia infiammatoria intestinale, esofagite, gastrite e malattia da reflusso gastroesofageo)
- retinopatia vascolare
- bronchiectasie o storia di emorragia polmonare

Pazienti affetti da cancro
I pazienti con malattie maligne possono essere contemporaneamente a maggior rischio di sanguinamento e trombosi. Il beneficio individuale del trattamento antitrombotico deve essere valutato rispetto al rischio di sanguinamento nei pazienti con tumore attivo, in base alla sede del tumore, alla terapia antineoplastica e allo stadio della malattia. I tumori localizzati nel tratto gastrointestinale o genito-urinario sono stati associati a un aumento del rischio di sanguinamento durante la terapia con rivaroxaban.
Nei pazienti con neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento, l'uso di rivaroxaban è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con valvole protesiche
Rivaroxaban non deve essere usato per la tromboprofilassi in pazienti che hanno recentemente subito una sostituzione transcatetere della valvola aortica (TAVR). La sicurezza e l'efficacia di rivaroxaban non sono state studiate in pazienti con valvole cardiache protesiche; pertanto, non ci sono dati a sostegno del fatto che rivaroxaban fornisca un'adeguata anticoagulazione in questa popolazione di pazienti. Il trattamento con Svariya non è raccomandato per questi pazienti.

Pazienti con sindrome da antifosfolipidi

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

Pazienti con fibrillazione atriale non valvolare sottoposti a PCI con posizionamento di stent
Sono disponibili dati clinici provenienti 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 stent. I dati sull'efficacia in questa popolazione sono limitati (vedere le sezioni 4.2 e 5.1). Non sono disponibili dati per tali pazienti con una storia di ictus/attacco ischemico transitorio (TIA).

Pazienti con EP emodinamicamente instabili o pazienti che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare
Svariya non è raccomandato in alternativa all'eparina non frazionata nei pazienti con embolia polmonare emodinamicamente instabili o che potrebbero essere sottoposti a trombolisi o embolectomia polmonare, poiché la sicurezza e l'efficacia di rivaroxaban non sono state stabilite in queste situazioni cliniche.

Anestesia spinale/epidurale o puntura
Quando si ricorre all'anestesia neurassiale (anestesia spinale/epidurale) o alla puntura spinale/epidurale, i pazienti trattati con agenti antitrombotici per la prevenzione delle complicanze tromboemboliche sono a rischio di sviluppare un ematoma epidurale o spinale che può causare paralisi permanente o a lungo termine. Il rischio di questi eventi può essere aumentato dall'uso post-operatorio di cateteri epidurali a permanenza o dall'uso concomitante di medicinali che influenzano l'emostasi. Il rischio può anche essere aumentato da punture epidurali o spinali traumatiche o ripetute. I pazienti devono essere monitorati frequentemente per segni e sintomi i di compromissione neurologica (ad es. intorpidimento o debolezza delle gambe, disfunzione intestinale o vescicale). Se si nota un compromissione neurologica, è necessaria una diagnosi e un trattamento urgenti. Prima di un intervento neurassiale, il medico deve valutare i potenziali benefici rispetto ai rischi nei pazienti anticoagulati o nei pazienti che devono essere anticoagulati per la tromboprofilassi. Non esiste esperienza clinica con l'uso di 15 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 del rivaroxaban. Il posizionamento o la rimozione di un catetere epidurale o la puntura lombare devono essere eseguiti preferibilmente quando l'effetto anticoagulante del rivaroxaban è stimato essere basso. Tuttavia, il momento esatto in cui si raggiunge un effetto anticoagulante sufficientemente basso in ciascun paziente non è noto e deve essere valutato in base all'urgenza della procedura diagnostica.

Per la rimozione di un catetere epidurale e sulla base delle caratteristiche farmacocinetiche generali, dopo l'ultima somministrazione di rivaroxaban devono trascorrere almeno 2 volte l'emivita, ovvero almeno 18 ore nei pazienti adulti giovani e 26 ore nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2). Dopo la rimozione del catetere, devono trascorrere almeno 6 ore prima di somministrare la dose successiva di rivaroxaban.

In caso di puntura traumatica, la somministrazione di rivaroxaban deve essere ritardata di 24 ore.
Non sono disponibili dati sui tempi di posizionamento o rimozione del catetere neurassiale nei bambini durante il trattamento con Svariya . In tali casi, interrompere il trattamento con rivaroxaban e prendere in considerazione un anticoagulante parenterale a breve durata d'azione.

Raccomandazioni posologiche prima e dopo procedure invasive e interventi chirurgici

Se è necessaria una procedura invasiva o un intervento chirurgico, Svariya 15 mg deve essere sospeso almeno 24 ore prima dell'intervento, se possibile e in base al giudizio clinico del medico.
Se la procedura non può essere rinviata, il rischio aumentato di sanguinamento deve essere valutato rispetto all'urgenza dell'intervento.
Svariya deve essere ripreso il prima possibile dopo la procedura invasiva o l'intervento chirurgico, a condizione che la situazione clinica lo consenta e che sia stata stabilita un'adeguata emostasi, come determinato dal medico curante (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione anziana
L'avanzare dell'età può aumentare il rischio emorragico (vedere paragrafo 5.2).

Reazioni dermatologiche
Durante la sorveglianza post-commercializzazione sono state segnalate reazioni cutanee gravi, tra cui la sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica e la sindrome DRESS, in associazione all'uso di rivaroxaban (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sembrano essere a maggior rischio di queste reazioni all'inizio del trattamento: nella maggior parte dei casi la reazione insorge nelle prime settimane di trattamento. Rivaroxaban deve essere sospeso alla prima comparsa di un'eruzione cutanea grave (ad es. estesa, intensa e/o con formazione di vesciche) o di qualsiasi altro segno di ipersensibilità associato a lesioni delle mucose.

Informazioni sugli eccipienti

Il macrogolglicerolo idrossisterato può causare disturbi gastrici e diarrea.
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per unità di dosaggio, ovvero è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'entità delle interazioni nella popolazione pediatrica non è nota. I dati sulle interazioni riportati di seguito sono stati ottenuti negli adulti e le avvertenze riportate nella sezione 4.4 devono essere prese in considerazione per la popolazione pediatrica.

Inibitori del CYP3A4 e della P-gp
La somministrazione concomitante di rivaroxaban con ketoconazolo (400 mg una volta al giorno) o ritonavir (600 mg due volte al giorno) ha determinato un aumento di 2,6 volte / 2,5 volte dell'AUC media di rivaroxaban e un aumento di 1,7 volte / 1,6 volte della C_{max} , con aumenti significativi degli effetti farmacodinamici che possono comportare un aumento del rischio di sanguinamento. Pertanto, l'uso di Svariya non è raccomandato in pazienti sottoposti a trattamento sistemico concomitante con antimicotici azolici quali ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo o inibitori della proteasi dell'HIV. Queste sostanze attive sono potenti inibitori sia del CYP3A4 che della P-gp (vedere paragrafo 4.4).

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

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

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

Data la limitata disponibilità di dati clinici sul dronedarone, la somministrazione concomitante con rivaroxaban deve essere evitata.

Anticoagulanti
Dopo la somministrazione combinata di enoxaparina (dose singola da 40 mg) con rivaroxaban (dose singola da 10 mg) è stato osservato un effetto additivo sull'attività anti-fattore Xa senza effetti aggiuntivi sui test di coagulazione (PT, aPTT). L'enoxaparina non ha influenzato la farmacocinetica del rivaroxaban.
A causa dell'aumento del rischio di sanguinamento, è necessario prestare attenzione se i pazienti sono trattati in concomitanza con altri anticoagulanti (vedere le sezioni 4.3 e 4.4).

FANS/inibitori dell'aggregazione piastrinica
Non è stato osservato alcun prolungamento clinicamente rilevante del tempo di sanguinamento dopo la somministrazione concomitante di rivaroxaban (15 mg) e 500 mg di naprossene. Tuttavia, alcuni individui potrebbero presentare una risposta farmacodinamica più pronunciata.
Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche clinicamente significative quando rivaroxaban è stato somministrato in concomitanza con 500 mg di acido acetilsalicilico.
Il clopidogrel (dose di carico di 300 mg seguita da una dose di mantenimento di 75 mg) non ha mostrato interazioni farmacocinetiche con rivaroxaban (15 mg), ma in un sottogruppo di pazienti è stato osservato un aumento rilevante del tempo di sanguinamento che non era correlato ai livelli di aggregazione piastrinica, P-selectina o recettori GPIIb/IIIa.
È necessario prestare attenzione se i pazienti sono trattati in concomitanza con FANS (compreso l'acido acetilsalicilico) e inibitori dell'aggregazione piastrinica, poiché questi medicinali aumentano tipicamente il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

SSRI/SNRI
Come con altri anticoagulanti, esiste la possibilità che i pazienti siano esposti a un aumento del rischio di sanguinamento in caso di uso concomitante con SSRI o SNRI a causa del loro effetto segnalato sulle piastrine. Quando utilizzati in concomitanza nel programma clinico Rivaroxaban, sono stati osservati tassi numericamente più elevati di sanguinamento clinicamente rilevante grave o non grave in tutti i gruppi di trattamento.

Warfarin
La conversione dei pazienti dall'antagonista della vitamina K warfarin (INR da 2,0 a 3,0) a rivaroxaban (20 mg) o da rivaroxaban (20 mg) a warfarin (INR da 2,0 a 3,0) ha aumentato il tempo di protrombina/INR (Neoplastin) in misura superiore a quella additiva (possono essere osservati valori

INR individuali fino a 12), mentre gli effetti sull'aPTT, l'inibizione dell'attività del fattore Xa e il potenziale trombinico endogeno erano additivi.
Se si desidera testare gli effetti farmacodinamici del rivaroxaban durante il periodo di conversione, è possibile utilizzare l'attività anti-fattore Xa, il PiCT e l'Heptest, poiché questi test non sono stati influenzati dal warfarin. Il quarto giorno dopo l'ultima dose di warfarin, tutti i test (compresi PT, aPTT, inibizione dell'attività del fattore Xa ed ETP) riflettevano solo l'effetto del rivaroxaban.
Se si desidera testare gli effetti farmacodinamici del warfarin durante il periodo di conversione, è possibile utilizzare la misurazione dell'INR al C_{trough} del rivaroxaban (24 ore dopo la precedente assunzione di rivaroxaban), poiché questo test è minimamente influenzato dal rivaroxaban in questo momento.
Non è stata osservata alcuna interazione farmacocinetica tra warfarin e rivaroxaban.

Induttori del CYP3A4
La somministrazione concomitante di rivaroxaban con rifampicina, un potente induttore del CYP3A4, ha determinato una riduzione di circa il 50% dell'AUC media del rivaroxaban, con una parallela diminuzione dei suoi effetti farmacodinamici. L'uso concomitante di rivaroxaban con altri potenti induttori del CYP3A4 (ad es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbital o erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum))* può anche portare a una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban. Pertanto, la somministrazione concomitante di potenti induttori del CYP3A4 deve essere evitata, a meno che il paziente non sia attentamente monitorato per segni e sintomi di trombosi.

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
La sicurezza e l'efficacia di rivaroxaban non sono state stabilite nelle donne in gravidanza. Studi condotti su animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A causa della potenziale tossicità riproduttiva, del rischio intrinseco di sanguinamento e dell'evidenza che Svariya attraversa la placenta, Svariya è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).
Le donne in età fertile devono evitare una gravidanza durante il trattamento con rivaroxaban.

Allattamento
La sicurezza e l'efficacia di rivaroxaban non sono state stabilite nelle donne che allattano al seno. I dati ottenuti negli animali indicano che rivaroxaban viene secreto nel latte. Pertanto Svariya è controindicato durante l'allattamento al seno (vedere paragrafo 4.3). È necessario decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere/astenersi dalla terapia.

Fertilità
Non sono stati condotti studi specifici con rivaroxaban nell'uomo per valutare gli effetti sulla fertilità. In uno studio sulla fertilità maschile e femminile nei ratti non sono stati osservati effetti (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari

Svariya ha un'influenza minore sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari. Sono state segnalate reazioni avverse quali sincope (frequenza: non comune) e capogiri (frequenza: comune) (vedere paragrafo 4.8).
I pazienti che manifestano queste reazioni avverse non devono guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza
La sicurezza di rivaroxaban è stata valutata in tredici studi clinici di fase III (vedere Tabella 1).

Complessivamente, 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 sono stati esposti al rivaroxaban.

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

Indicazione	Numero di pazienti*	Dose giornaliera totale	Durata massima del trattamento
Prevenzione della tromboembolia venosa (TEV) in pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico elettivo di sostituzione dell'anca o del ginocchio	6.097	10 mg	39 giorni
Prevenzione della TEV in pazienti affetti da patologie mediche	3.997	10 mg	39 giorni
Trattamento della trombosi venosa profonda (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 della TEV e prevenzione della recidiva della TEV nei neonati a termine e nei bambini di età inferiore ai 18 anni dopo l'inizio del trattamento anticoagulante standard	329	Dose adeguata al peso corporeo per ottenere un'esposizione simile a quella osservata negli adulti trattati per TVP con 20 mg di rivaroxaban una volta al giorno	12 mesi
Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare	7.750	20 mg	41 mesi
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti dopo un ACS	10.225	5 mg o 10 mg rispettivamente, somministrati in associazione con ASA o ASA più clopidogrel o ticlopidina	31 mesi
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti con CAD/PAD	18.244	5 mg in associazione con ASA o 10 mg da solo	47 mesi
	3.256	5 mg somministrati in concomitanza	42 mesi

		con ASA	

*Pazienti esposti ad almeno una dose di rivaroxaban
**Dallo studio VOYAGER PAD

Le reazioni avverse più comunemente riportate nei pazienti trattati con rivaroxaban sono state emorragie (vedere paragrafo 4.4. e "Descrizione di alcune reazioni avverse" di seguito) (Tabella 2). Le emorragie più comunemente riportate sono state epistassi (4,5 %) ed emorragie del tratto gastrointestinale (3,8 %).

Tabella 2: Tassi di eventi emorragici* e anemia in pazienti esposti a rivaroxaban negli studi di fase III completati su adulti e pediatrici

Indicazione	**Qualsiasi emorragia**	**Anemia**
Prevenzione della tromboembolia venosa (TEV) in pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico elettivo di sostituzione dell'anca o del ginocchio	6,8% dei pazienti	5,9% dei pazienti
Prevenzione della tromboembolia venosa in pazienti affetti da patologie mediche .	12,6% dei pazienti	2,1% dei pazienti
Trattamento di TVP, EP e prevenzione delle recidive	23% dei pazienti	1,6% dei pazienti
Trattamento della TEV e prevenzione delle recidive di TEV nei neonati a termine e nei bambini di età inferiore ai 18 anni dopo l'inizio del trattamento anticoagulante standard	39,5% dei pazienti	4,6% dei pazienti
Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare	28 per 100 anni-paziente	2,5 per 100 anni-paziente
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti dopo un ACS	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 pazienti anni #	0,74 per 100 pazienti anni*** #

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

Elenco tabellare delle reazioni avverse
Le frequenze delle reazioni avverse segnalate con rivaroxaban in pazienti adulti e pediatrici sono riassunte nella Tabella 3 riportata di seguito per classe di organi (in MedDRA) e per frequenza.

Le frequenze sono definite come segue:
molto comune (≥ 1/10)
comune (≥ 1/100 a < 1/10)
non comune (≥ 1/1.000 a < 1/100)
raro (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
molto rare (< 1/10.000)
non noto (non può essere stimato dai dati disponibili)

Tabella 3: Tutte le reazioni avverse segnalate in pazienti adulti negli studi clinici di fase III o attraverso l'uso post-commercializzazione* e in due studi di fase II e due studi di fase III in pazienti pediatrici

Comuni	Non comuni	Raro	Molto rari	Non noto
Disturbi del sistema sanguigno e linfatico				
Anemia (compresi i relativi parametri di laboratorio)	Trombocitosi (incluso aumento della conta piastrinica)[A] , trombocitopenia			
Disturbi del sistema immunitario				
	Reazione allergica, dermatite allergica, angioedema e edema allergico		Reazioni anafilattiche, compreso shock anafilattico	
Disturbi del sistema nervoso				
Vertigini, cefalea	Emorragia cerebrale e intracranica, sincope			
Disturbi oculari				
Emorragia oculare (compresa emorragia congiuntivale)				
Disturbi cardiaci				
	Tachicardia			
Disturbi vascolari				
Ipotensione, ematoma				
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici				
Epistassi, emottisi			Polmonite eosinofila	
Disturbi gastrointestinali				
Sanguinamento gengivale, emorragia del tratto gastrointestinale (inclusa emorragia rettale), dolori gastrointestinali e addominali, dispepsia, nausea, costipazione[A] , diarrea, vomito[A]	Secchezza delle fauci			
Disturbi epatobiliari				
Aumento delle transaminasi	Insufficienza epatica, aumento della bilirubina, aumento dell' i fosfatasi alcalina nel sangue[A] , aumento della GGT[A]	Ittero, aumento della bilirubina coniugata (con o e senza aumento concomitante dell'ALT), colestasi, epatite (incluso danno		

		epatocellulare)		
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo				
Prurito (inclusi casi non comuni di prurito generalizzato), rash, ecchimosi, emorragia cutanea e subcutanea	Orticaria		Sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica, sindrome DRESS	
Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo				
Dolore agli arti [A]	Emartro	Emorragia muscolare		Sindrome compartimentale secondaria a emorragia
Disturbi renali e urinari				
Emorragia del tratto urogenitale (incl. ematuria e menorragia [B]), insufficienza renale (incl. aumento della creatinina ematica aumentata, urea ematica aumentata)				Insufficienza renale/insufficienza renale acuta secondaria a un'emorragia sufficiente a causare ipoperfusione, Nefropatia correlata all'uso di anticoagulanti
Disturbi generali e condizioni del sito di somministrazione				
Febbre [A] , edema periferico, diminuzione della forza e dell'energia generale (incl. affaticamento e astenia)	Malessere (incluso malessere generale)	Edema localizzato [A]		
Esami				
	Aumento dell'LDH[A] , aumento della lipasi[A] , aumento dell'amilasi[A]			
Lesioni, avvelenamenti e complicanze procedurali				
Emorragia post-procedurale (inclusa anemia postoperatoria ed emorragia della ferita), contusione, secrezione dalla ferita [A]		Pseudoaneurisma vascolare [C]		

A: osservato nella prevenzione della TEV in pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico elettivo di sostituzione dell'anca o del ginocchio
B: osservato nel trattamento di TVP, EP e nella prevenzione delle recidive, molto comuni nelle donne di età inferiore ai 55 anni
C: osservato come non comune nella prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti dopo un ACS (a seguito di intervento coronarico percutaneo)
*In studi di fase III selezionati è stato applicato un approccio selettivo prestabilito alla raccolta degli eventi avversi. L'incidenza delle reazioni avverse non è aumentata e dopo l'analisi di questi studi non sono state identificate nuove reazioni avverse al farmaco.

Descrizione di alcune reazioni avverse
A causa del meccanismo d'azione farmacologico, l'uso di Svariya può essere associato ad un aumento del rischio di sanguinamento occulto o manifesto da qualsiasi tessuto o organo, che può provocare anemia post-emorragica. I segni, i sintomi e la gravità (compreso l'esito fatale) variano a seconda della sede e del grado o dell'entità del sanguinamento e/o dell'anemia (vedere la sezione 4.9 "Gestione del sanguinamento"). Negli studi clinici, durante il trattamento a lungo termine con rivaroxaban sono stati osservati più frequentemente sanguinamenti delle mucose (ad es. epistassi, gengivali, gastrointestinali, genito-urinari, compresi sanguinamenti vaginali anomali o aumento del sanguinamento mestruale) e anemia rispetto al trattamento con VKA. Pertanto, oltre ad un'adeguata sorveglianza clinica, gli esami di laboratorio dell'emoglobina/ematocrito potrebbero essere utili per rilevare emorragie occulte e quantificare la rilevanza clinica delle emorragie manifeste, secondo quanto ritenuto opportuno. Il rischio di sanguinamento può essere aumentato in alcuni gruppi di pazienti, ad esempio quelli con ipertensione arteriosa grave non controllata e/o in trattamento concomitante che influisce sull'emostasi (vedere la sezione 4.4 "Rischio emorragico"). Il sanguinamento mestruale può essere intensificato e/o prolungato.
Le complicanze emorragiche possono manifestarsi con debolezza, pallore, vertigini, cefalea o gonfiore inspiegabile, dispnea e shock inspiegabile. In alcuni casi, come conseguenza dell'anemia, sono stati osservati sintomi di ischemia cardiaca come dolore toracico o angina pectoris.
Sono state segnalate complicanze note secondarie a sanguinamento grave, come sindrome compartimentale e insufficienza renale dovuta a ipoperfusione o nefropatia correlata all'anticoagulante, per rivaroxaban. Pertanto, nella valutazione delle condizioni di qualsiasi paziente anticoagulato deve essere presa in considerazione la possibilità di emorragia.

Popolazione pediatrica
Trattamento della TEV e prevenzione della recidiva della TEV
La valutazione della sicurezza nei bambini e negli adolescenti si basa sui dati di sicurezza provenienti da due studi di fase II e uno di fase III in aperto, controllati con principio attivo, condotti su pazienti pediatrici di età compresa tra 0 e 18 anni. I risultati relativi alla sicurezza sono stati generalmente simili tra rivaroxaban e il comparatore nei vari gruppi di età pediatrici. Nel complesso, il profilo di sicurezza nei 412 bambini e adolescenti trattati con rivaroxaban era simile a quello osservato nella popolazione adulta e coerente tra i sottogruppi di età, sebbene la valutazione sia limitata dal numero esiguo 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 con maggiore frequenza rispetto agli adulti. In linea con la popolazione adulta, è stata osservata menorragia nel 6,6% (comune) delle adolescenti dopo il menarca. La trombocitopenia osservata nell'esperienza post-commercializzazione nella popolazione adulta era comune (4,6%) negli studi clinici pediatrici. Le reazioni avverse al farmaco nei pazienti pediatrici erano principalmente di gravità da lieve a moderata.

Segnalazione di sospette reazioni avverse
La segnalazione di sospette reazioni avverse dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Consente il monitoraggio continuo del rapporto rischi/benefici del medicinale. Gli operatori sanitari

sono invitati a segnalare eventuali sospette reazioni avverse tramite il sistema nazionale di segnalazione elencato nell'Appendice V.

4.9 Sovradosaggio

Negli adulti sono stati segnalati rari casi di sovradosaggio fino a 1.960 mg. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere attentamente monitorato per complicanze emorragiche o altre reazioni avverse (vedere la sezione "Gestione del sanguinamento"). I dati disponibili nei bambini sono limitati. A causa dell'assorbimento limitato, si prevede un effetto massimale senza ulteriore aumento dell'esposizione plasmatica media a dosi sovraterapiche di 50 mg di rivaroxaban o superiori negli adulti, tuttavia non sono disponibili dati a dosi sovraterapiche nei bambini.
È disponibile un agente di reversione specifico (andexanet alfa) che antagonizza l'effetto farmacodinamico di rivaroxaban negli adulti, ma non è stato stabilito nei bambini (fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di andexanet alfa).
Si può prendere in considerazione l'uso di carbone attivo per ridurre l'assorbimento in caso di sovradosaggio di rivaroxaban.

Gestione del sanguinamento
In caso di complicanze emorragiche in un paziente trattato con rivaroxaban, la somministrazione successiva di rivaroxaban deve essere ritardata o il trattamento deve essere interrotto, a seconda dei casi. Rivaroxaban ha un'emivita di circa 5-13 ore negli adulti. L'emivita nei bambini, stimata utilizzando modelli di farmacocinetica di popolazione (popPK), è più breve (vedere paragrafo 5.2). La gestione deve essere personalizzata in base alla gravità e alla sede dell'emorragia. Se necessario, è possibile ricorrere a un trattamento sintomatico appropriato, come la compressione meccanica (ad es. per epistassi grave), l'emostasi chirurgica con procedure di controllo del sanguinamento, la sostituzione di liquidi e il supporto emodinamico, emoderivati (concentrati di globuli rossi o plasma fresco congelato, a seconda dell'anemia o della coagulopatia associata) o piastrine.
Se il sanguinamento non può essere controllato con le misure sopra indicate, occorre prendere in considerazione la somministrazione di un agente specifico per l'inversione dell'effetto dell'inibitore del fattore Xa (andexanet alfa), che antagonizza l'effetto farmacodinamico del rivaroxaban, oppure 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, l'esperienza clinica sull'uso di questi medicinali negli adulti e nei bambini trattati con rivaroxaban è attualmente molto limitata. La raccomandazione si basa anche su dati non clinici limitati. Si deve prendere in considerazione la somministrazione di una nuova dose di fattore VIIa ricombinante, da titolare in base al miglioramento dell'emorragia. A seconda della disponibilità locale, in caso di emorragie gravi si deve prendere in considerazione la consultazione di un esperto in coagulazione (vedere paragrafo 5.1).

Non si prevede che il solfato di protamina e la vitamina K influenzino l'attività anticoagulante del rivaroxaban. L'esperienza con l'acido tranexamico è limitata e non vi è alcuna esperienza con l'acido aminocaproico e l'aprotinina negli adulti trattati con rivaroxaban. Non vi è alcuna esperienza sull'uso di questi agenti nei bambini trattati con rivaroxaban. Non vi sono né ragioni scientifiche a sostegno dei benefici né esperienza nell'uso dell'emostatico sistemico desmopressina in soggetti trattati con rivaroxaban. A causa dell'elevato legame alle proteine plasmatiche, rivaroxaban non dovrebbe essere dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici, inibitori diretti del fattore Xa, codice ATC: B01AF01

Meccanismo d'azione
Rivaroxaban è un inibitore diretto del fattore Xa altamente selettivo con biodisponibilità orale. L'inibizione del
fattore Xa interrompe la via intrinseca ed estrinseca della cascata della coagulazione del sangue, inibendo sia la formazione di trombina che lo sviluppo di trombi. Rivaroxaban non inibisce la trombina (fattore II attivato) e non sono stati dimostrati effetti sulle piastrine.

Effetti farmacodinamici
Negli esseri umani è stata osservata un'inibizione dose-dipendente dell'attività del fattore Xa. Il tempo di protrombina (PT) è influenzato dal rivaroxaban in modo dose-dipendente, con una stretta correlazione con le concentrazioni plasmatiche (valore r pari a 0,98) se per il dosaggio viene utilizzata la neoplastina. Altri reagenti fornirebbero risultati diversi. La lettura del PT deve essere effettuata in secondi, poiché l'INR è calibrato e convalidato solo per i cumarini e non può essere utilizzato per altri anticoagulanti.

Nei pazienti trattati con rivaroxaban per il trattamento della TVP e dell'EP e per la prevenzione delle recidive, i percentili 5/95 per il PT (Neoplastin) 2-4 ore dopo l'assunzione della compressa (cioè al momento dell'effetto massimo) per 15 mg di rivaroxaban due volte al giorno variavano da 17 a 32 s e per 20 mg di rivaroxaban una volta al giorno da 15 a 30 s. Al minimo (8-16 ore dopo l'assunzione della compressa) i percentili 5/95 per 15 mg due volte al giorno variavano da 14 a 24 s e per 20 mg una volta al giorno (18-30 ore dopo l'assunzione della compressa) da 13 a 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) nei pazienti trattati con 20 mg una volta al giorno variavano da 14 a 40 s e nei pazienti con insufficienza renale moderata trattati con 15 mg una volta al giorno da 10 a 50 s. Al minimo (16-36 ore dopo l'assunzione della compressa) i percentili 5/95 nei pazienti trattati con 20 mg una volta al giorno variavano da 12 a 26 secondi e nei pazienti con insufficienza renale moderata trattati con 15 mg una volta al giorno da 12 a 26 secondi.

In uno studio di farmacologia clinica sulla reversibilità della farmacodinamica del 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 della Neoplastin PT di circa 1,0 secondo entro 30 minuti, rispetto alle riduzioni di circa 3,5 secondi osservate con il PCC a 4 fattori. Al contrario, il PCC a 3 fattori ha avuto un effetto complessivo maggiore e più rapido sull'inversione dei cambiamenti nella generazione endogena di trombina rispetto al PCC a 4 fattori (vedere la sezione 4.9).

Anche il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) e l'HepTest sono prolungati in modo dose-dipendente; tuttavia, non sono raccomandati per valutare l'effetto farmacodinamico di rivaroxaban. Non è necessario monitorare i parametri della coagulazione durante il trattamento con rivaroxaban nella routine clinica.
Tuttavia, se clinicamente indicato, i livelli di rivaroxaban possono essere misurati mediante test quantitativi calibrati anti-fattore Xa (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
Il PT (reagente neoplastina), l'aPTT e il test anti-Xa (con un test quantitativo calibrato) mostrano una stretta correlazione con le concentrazioni plasmatiche nei bambini. La correlazione tra anti-Xa e concentrazioni plasmatiche è lineare con una pendenza vicina a 1. Possono verificarsi discrepanze individuali con valori anti-Xa superiori o inferiori rispetto alle corrispondenti concentrazioni plasmatiche. 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 mediante test quantitativi calibrati anti-fattore Xa in mcg/L

(vedere la tabella 13 nella sezione 5.2 per gli intervalli delle concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban osservate nei bambini). Quando si utilizza il test anti-Xa per quantificare le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban nei bambini, è necessario tenere conto del limite inferiore di quantificazione. Non è stata stabilita alcuna soglia per gli eventi di efficacia o sicurezza.

Efficacia clinica e sicurezza

Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare

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

Rivaroxaban non è risultato inferiore al warfarin per l'endpoint composito primario di ictus ed embolia sistemica non CNS. Nella popolazione per protocollo in trattamento, si sono verificati ictus o embolie sistemiche in 188 pazienti trattati con rivaroxaban (1,71% all'anno) e in 241 pazienti trattati con warfarin (2,16% all'anno) (HR 0,79; IC al 95%, 0,66-0,96; P<0,001 per la non inferiorità). Tra tutti i pazienti randomizzati analizzati secondo l'ITT, gli eventi primari si sono verificati in 269 pazienti trattati con rivaroxaban (2,12% all'anno) e in 306 pazienti trattati con warfarin (2,42% all'anno) (HR 0,88; IC al 95%, 0,74 - 1,03; P<0,001 per la non inferiorità; P=0,117 per la superiorità). I risultati per gli endpoint secondari testati in ordine gerarchico nell'analisi ITT sono riportati nella Tabella 4.
Tra i pazienti del gruppo warfarin, i valori INR erano compresi nell'intervallo terapeutico (da 2,0 a 3,0) in media il 55% delle volte (mediana, 58%; intervallo interquartile, da 43 a 71). L'effetto del rivaroxaban non differiva tra i livelli di TTR (tempo nell'intervallo INR target compreso tra 2,0 e 3,0) dei centri nei quartili di uguale dimensione (P=0,74 per l'interazione). Nel quartile più alto in base al centro, l'Hazard Ratio (HR) con rivaroxaban rispetto al warfarin era 0,74 (95% CI, 0,49 - 1,12).
I tassi di incidenza per l'endpoint di sicurezza principale (eventi emorragici clinicamente rilevanti maggiori e non maggiori) erano simili per entrambi i gruppi di trattamento (vedere Tabella 5).

Tabella 4: Risultati di efficacia dalla fase III ROCKET AF

Popolazione dello studio	**Analisi ITT dell'efficacia in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare**		
Dose di trattamento	**Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno (15 mg una volta al giorno nei pazienti con insufficienza renale moderata) Tasso di eventi (100 pt-anno)**	**Warfarin titrato a un INR target di 2,5 (intervallo terapeutico da 2,0 a 3,0) Tasso di eventi (100 pazienti-anno)**	**HR (95% CI) Valore p, test di superiorità**
Ictus ed embolia sistemica non CNS	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0
Ictus, embolia sistemica non CNS e morte vascolare	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Ictus, embolia sistemica non CNS, morte vascolare e infarto miocardico	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 CNS	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32)

			0,308
Infarto miocardico	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

Tabella 5: Risultati di sicurezza dalla fase III ROCKET AF

Popolazione dello studio	**Pazienti con fibrillazione atriale non valvolare[a)]**		
Dose di trattamento	**Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno (15 mg una volta al giorno in pazienti con insufficienza renale moderata) Tasso di eventi (100 pt-anno)**	**Warfarin titrato a un INR target di 2,5 (intervallo terapeutico da 2,0 a 3,0) Tasso di eventi (100 pazienti-anno)**	**HR (95% CI) Valore p**
Eventi emorragici clinicamente rilevanti gravi e non gravi	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Eventi emorragici gravi	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Decessi dovuti a emorragia*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Emorragia da organi vitali*	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
Diminuzione dell'emoglobina*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Trasfusione di 2 o più unità di globuli rossi concentrati o sangue intero*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Eventi emorragici non gravi clinicamente rilevanti	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Mortalità per tutte le cause	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

a) Popolazione di sicurezza, in trattamento
* Nominalmente significativo

Oltre allo studio di fase III ROCKET AF, è stato condotto uno studio prospettico, a braccio singolo, post-autorizzazione, non interventistico, in aperto (XANTUS) con valutazione centrale degli esiti, inclusi eventi tromboembolici e sanguinamenti maggiori. Sono stati arruolati 6704 pazienti con fibrillazione atriale non valvolare per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica non centrale (CNS) nella pratica clinica. Il punteggio medio CHADS$_{(2)}$ era 1,9 e il punteggio HAS-BLED era 1,9 e 2,0 nello studio XANTUS, rispetto a un punteggio medio CHADS2 e HAS-BLED rispettivamente di 3,5 e 2,8 nello studio ROCKET AF. Si sono verificati sanguinamenti gravi in 2,1 pazienti su 100 anni-paziente. Sono stati segnalati casi di emorragia fatale in 0,2 pazienti su 100 anni-paziente e di emorragia intracranica in 0,4 pazienti su 100 anni-paziente. Sono stati registrati casi di ictus o embolia sistemica non del SNC in 0,8 pazienti su 100 anni-paziente.
Queste osservazioni nella pratica clinica sono coerenti con il profilo di sicurezza stabilito per questa indicazione.

In uno studio post-autorizzazione, non interventistico, 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 comportato il ricovero in ospedale si è verificato con tassi di eventi per 100 anni-paziente pari a 0,43 (95% CI 0,31 - 0,59) per il sanguinamento intracranico, 1,04 (95% CI 0,65 - 1,66) per il sanguinamento gastrointestinale, 0,41

(95% CI 0,31 - 0,53) per il sanguinamento urogenitale e 0,40 (95% CI 0,25 - 0,65) per altri tipi di sanguinamento.

Pazienti sottoposti a cardioversione
È stato condotto uno studio prospettico, randomizzato, in aperto, multicentrico, esplorativo con valutazione in cieco degli endpoint (X-VERT) su 1504 pazienti (naïve e pretrattati con anticoagulanti orali) con fibrillazione atriale non valvolare in programma di cardioversione, al fine di confrontare rivaroxaban con VKA a dosaggio aggiustato (randomizzati 2:1) nella prevenzione degli eventi cardiovascolari. Sono state impiegate strategie di cardioversione guidata da TEE (1-5 giorni di pretrattamento) o convenzionale (almeno tre settimane di pretrattamento). L'esito primario di efficacia (ictus, attacco ischemico transitorio, embolia sistemica non CNS, infarto miocardico (MI) e morte cardiovascolare) si è verificato in 5 (0,5%) pazienti nel gruppo rivaroxaban (n = 978) e in 5 (1,0%) pazienti nel gruppo VKA (n = 492; RR 0,50; IC al 95% 0,15-1,73; popolazione ITT modificata). L'endpoint principale di sicurezza (emorragia maggiore) si è verificato in 6 (0,6%) e 4 (0,8%) pazienti nei gruppi trattati con rivaroxaban (n = 988) e VKA (n = 499), rispettivamente (RR 0,76; IC al 95% 0,21-2,67; popolazione di sicurezza). Questo studio esplorativo ha dimostrato un'efficacia e una sicurezza comparabili tra i gruppi trattati con rivaroxaban e VKA nel contesto della cardioversione.

Pazienti con fibrillazione atriale non valvolare sottoposti a PCI con posizionamento di stent
È stato condotto uno studio multicentrico randomizzato in aperto (PIONEER AF-PCI) su 2.124 pazienti con fibrillazione atriale non valvolare sottoposti a PCI con posizionamento di stent per malattia aterosclerotica primaria, al fine di confrontare la sicurezza di due regimi di rivaroxaban e un regime di VKA. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 1:1:1 per una terapia complessiva di 12 mesi. Sono stati esclusi i pazienti con una storia di ictus o TIA.
Il gruppo 1 ha ricevuto rivaroxaban 15 mg una volta al giorno (10 mg una volta al giorno nei pazienti con clearance della creatinina 30-49 ml/min) più un inibitore P2Y12. Il gruppo 2 ha ricevuto rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno più DAPT (terapia antiaggregante doppia, ovvero clopidogrel 75 mg [o inibitore P2Y12 alternativo] più acido acetilsalicilico [ASA] a basso dosaggio) per 1, 6 o 12 mesi, seguito da rivaroxaban 15 mg (o 10 mg per i soggetti con clearance della creatinina 30-49 ml/min) una volta al giorno più ASA a basso dosaggio. Il gruppo 3 ha ricevuto VKA a dosaggio adeguato più DAPT per 1, 6 o 12 mesi, seguito da VKA a dosaggio adeguato più ASA a basso dosaggio.
L'endpoint primario di sicurezza, eventi emorragici clinicamente significativi, si è verificato in 109 (15,7%), 117 (16,6%) e 167 (24,0%) soggetti rispettivamente nel gruppo 1, nel gruppo 2 e nel gruppo 3 (HR 0,59; IC al 95%
0,47-0,76; p<0,001 e HR 0,63; IC al 95% 0,50-0,80; p<0,001, rispettivamente). L'endpoint secondario (combinazione di eventi cardiovascolari, morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus) si è verificato in 41 (5,9%), 36 (5,1%) e 36 (5,2%) soggetti rispettivamente nel gruppo 1, nel gruppo 2 e nel gruppo 3. Ciascuno dei regimi terapeutici con rivaroxaban ha mostrato una riduzione significativa degli eventi emorragici clinicamente rilevanti rispetto al regime terapeutico con VKA nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare sottoposti a PCI con posizionamento di stent.
L'obiettivo primario dello studio PIONEER AF-PCI era valutare la sicurezza. I dati sull'efficacia (compresi gli eventi tromboembolici) in questa popolazione sono limitati.

Trattamento della TVP, dell'EP e prevenzione della TVP e dell'EP ricorrenti
Il programma clinico sul rivaroxaban è stato progettato per dimostrare l'efficacia del rivaroxaban nel trattamento iniziale e continuativo della TVP acuta e dell'EP e nella prevenzione delle recidive.
Sono stati studiati oltre 12.800 pazienti in quattro studi clinici randomizzati controllati di fase III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension ed Einstein Choice) e inoltre è stata condotta un'analisi combinata predefinita degli studi Einstein DVT ed Einstein PE. La durata complessiva del trattamento combinato in tutti gli studi è stata fino a 21 mesi.

Nello studio Einstein DVT sono stati studiati 3.449 pazienti con TVP acuta per il trattamento della TVP e la prevenzione della TVP e dell'EP ricorrenti (i pazienti che presentavano EP sintomatica sono

stati esclusi da questo studio). La durata del trattamento è stata di 3, 6 o 12 mesi a seconda del giudizio clinico dello sperimentatore.
Per il trattamento iniziale di 3 settimane della TVP acuta sono stati somministrati 15 mg di rivaroxaban due volte al giorno. Successivamente è stato somministrato 1 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 della TVP e dell'EP ricorrenti. La durata del trattamento è stata di 3, 6 o 12 mesi a seconda del giudizio clinico dello sperimentatore.
Per il trattamento iniziale della PE acuta sono stati somministrati 15 mg di rivaroxaban due volte al giorno per tre settimane. Successivamente 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 consisteva nella somministrazione di enoxaparina per almeno 5 giorni in combinazione con un trattamento con antagonisti della vitamina K fino al raggiungimento di valori PT/INR terapeutici (≥ 2,0). Il trattamento è stato proseguito con un antagonista della vitamina K a dosaggio adeguato per mantenere i valori PT/INR entro l'intervallo terapeutico compreso tra 2,0 e 3,0.

Nello studio Einstein Extension sono stati studiati 1.197 pazienti con TVP o EP per la prevenzione della TVP e dell'EP ricorrenti. La durata del trattamento è stata di ulteriori 6 o 12 mesi nei pazienti che avevano completato 6-12 mesi di trattamento per la tromboembolia venosa, a seconda del giudizio clinico dello sperimentatore. Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno è stato confrontato con placebo.

Gli studi Einstein DVT, PE ed Extension hanno utilizzato gli stessi endpoint primari e secondari di efficacia predefiniti. L'endpoint primario di efficacia era la TEV sintomatica ricorrente, definita come il composto di TVP ricorrente o EP fatale o non fatale. L'endpoint secondario di efficacia era definito come il composto di TVP ricorrente, EP non fatale e mortalità per tutte le cause.

Nello studio Einstein Choice, 3.396 pazienti con TVP sintomatica e/o EP confermata che avevano completato 6-12 mesi di trattamento anticoagulante sono stati studiati per la prevenzione dell'EP fatale o della TVP o EP sintomatica ricorrente non fatale. I pazienti con indicazione al proseguimento della terapia anticoagulante con e a dosaggio terapeutico sono stati esclusi dallo studio. La durata del trattamento è stata fino a 12 mesi a seconda della data di randomizzazione individuale (mediana: 351 giorni). Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno e rivaroxaban 10 mg una volta al giorno sono stati confrontati con 100 mg di acido acetilsalicilico una volta al giorno.
L'endpoint primario di efficacia era la TEV sintomatica ricorrente, definita come il composto di TVP ricorrente o EP fatale o non fatale.

Nello studio Einstein DVT (vedere Tabella 6) rivaroxaban ha dimostrato di essere non inferiore a enoxaparina/VKA per l'endpoint primario di efficacia (p < 0,0001 (test di non inferiorità); HR: 0,680 (0,443 - 1,042), p=0,076 (test di superiorità)). Il beneficio clinico netto prestabilito (esito primario di efficacia più eventi emorragici maggiori) è stato riportato con un HR di 0,67 ((95% CI: 0,47 - 0,95), valore p nominale p=0,027) a favore di rivaroxaban. I valori INR sono rimasti entro l'intervallo terapeutico in media per il 60,3% del tempo per la durata media del trattamento di 189 giorni e rispettivamente per il 55,4%, il 60,1% e il 62,8% del tempo nei gruppi con durata prevista del trattamento di 3, 6 e 12 mesi. Nel gruppo enoxaparina/VKA, non è stata osservata una relazione chiara tra il livello medio di TTR (tempo nell'intervallo INR target di 2,0-3,0) nei terzili di uguale dimensione e l'incidenza di TEV ricorrente (P=0,932 per l'interazione). Nel terzile più alto secondo il centro, l'HR con rivaroxaban rispetto al warfarin era 0,69 (95% CI: 0,35 - 1,35).

I tassi di incidenza per l'esito primario di sicurezza (eventi emorragici maggiori o non maggiori clinicamente rilevanti) e per l'esito secondario di sicurezza (eventi emorragici maggiori) erano simili per entrambi i gruppi di trattamento.

Tabella 6: Risultati relativi all'efficacia e alla sicurezza della fase III dello studio Einstein DVT

Popolazione dello 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/VKA [b)]** **3, 6 o 12 mesi** **N=1.718**
TEV ricorrente sintomatico*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP ricorrente sintomatica	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP ricorrente sintomatica	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP e TVP sintomatiche	1 (0,1%)	0
EP fatale/decesso in cui non è possibile escludere l'EP	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Sanguinamento grave o clinicamente rilevante non grave	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Eventi emorragici gravi	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 con e seguita da VKA
* p < 0,0001 (non inferiorità rispetto a un HR prestabilito di 2,0); HR: 0,680 (0,443 - 1,042), p=0,076 (superiorità)

Nello studio Einstein PE (vedere Tabella 7) il rivaroxaban ha dimostrato di essere non inferiore all'enoxaparina/VKA per l'esito primario di efficacia (p=0,0026 (test di non inferiorità); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)). Il beneficio clinico netto prestabilito (esito primario di efficacia più eventi emorragici maggiori) è stato riportato con un HR di 0,849 (IC al 95%: 0,633 - 1,139), valore p nominale p= 0,275). I valori INR sono rimasti entro l'intervallo terapeutico in media per il 63% del tempo per la durata media del trattamento di 215 giorni e rispettivamente per il 57%, 62% e 65% del tempo nei gruppi con durata prevista del trattamento di 3, 6 e 12 mesi. Nel gruppo enoxaparina/VKA, non è stata osservata una relazione chiara tra il livello medio di TTR (tempo nell'intervallo INR target di 2,0-3,0) del centro nei terzili di uguale dimensione e l'incidenza di TEV ricorrente (p=0,082 per l'interazione). Nel terzile più alto secondo il centro, l'HR con rivaroxaban rispetto al warfarin era 0,642 (95% CI: 0,277 - 1,484).

I tassi di incidenza per l'esito primario di sicurezza (eventi emorragici maggiori o non maggiori clinicamente rilevanti) erano leggermente inferiori nel gruppo trattato con rivaroxaban (10,3% (249/2412)) rispetto al gruppo trattato con enoxaparina/VKA (11,4% (274/2405)). L'incidenza dell'esito secondario di sicurezza (eventi emorragici maggiori) è stata inferiore nel gruppo trattato con rivaroxaban (1,1% (26/2412)) rispetto al gruppo trattato con enoxaparina/VKA (2,2% (52/2405)), con un HR pari a 0,493 (95% CI: 0,308 - 0,789).

Tabella 7: Risultati di efficacia e sicurezza dalla fase III Einstein PE

Popolazione dello studio	**4.832 pazienti con EP sintomatica acuta**	
Dose e durata del trattamento	**Rivaroxaban [a)]** **3, 6 o 12 mesi** **N=2.419**	**Enoxaparina/VKA [b)]** **3, 6 o 12 mesi** **N=2.413**
TEV ricorrente sintomatico*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP ricorrente sintomatica	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP ricorrente sintomatica	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP sintomatica e TVP	0	2 (<0,1%)
EP fatale/decesso in cui non è possibile escludere l'EP	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Emorragia grave o clinicamente rilevante non grave	249 (10,3%)	274 (11,4%)

Eventi emorragici gravi	26 (1,1%)	52 (2,2%)

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 con e seguita da VKA
*p < 0,0026 (non inferiorità rispetto a un HR prestabilito di 2,0); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)

È stata condotta un'analisi aggregata prestabilita dei risultati degli studi Einstein DVT e PE (vedere Tabella 8).

Tabella 8: Risultati di efficacia e sicurezza dall'analisi combinata degli studi di fase III Einstein DVT ed Einstein PE

Popolazione dello studio	**8.281 pazienti con TVP o EP sintomatica acuta**	
Dose e durata del trattamento	**Rivaroxaban [a] 3, 6 o 12 mesi N=4.150**	**Enoxaparina/VKA [b] 3, 6 o 12 mesi N=4.131**
TEV ricorrente sintomatica*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
PE ricorrente sintomatica	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP ricorrente sintomatica	32 (0,8%)	45 (1,1%)
PE sintomatica e TVP	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
EP fatale/morte in cui non è possibile escludere l'EP	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Sanguinamento grave o clinicamente rilevante non grave	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Eventi emorragici gravi	40 (1,0%)	72 (1,7%)

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 con e seguita da VKA
* p < 0,0001 (non inferiorità rispetto a un HR prestabilito di 1,75); HR: 0,886 (0,661 - 1,186)

Il beneficio clinico netto prestabilito (esito primario di efficacia più eventi emorragici maggiori) dell'analisi combinata è stato riportato con un HR di 0,771 (IC al 95%: 0,614 - 0,967), valore p nominale p= 0,0244).

Nello studio Einstein Extension (vedere Tabella 9) rivaroxaban è risultato superiore al placebo per gli esiti primari e secondari di efficacia. Per l'esito primario di sicurezza (eventi emorragici maggiori) è stato osservato un tasso di incidenza numericamente più elevato, ma non significativo, nei pazienti trattati con rivaroxaban 20 mg una volta al giorno rispetto al placebo. L'esito secondario di sicurezza (eventi emorragici maggiori o non maggiori clinicamente rilevanti
) ha mostrato tassi più elevati nei pazienti trattati con rivaroxaban 20 mg una volta al giorno rispetto al placebo.

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

Popolazione dello studio	**1.197 pazienti hanno continuato il trattamento e la prevenzione della tromboembolia venosa ricorrente**	
Dose e durata del trattamento	**Rivaroxaban [a] 6 o 12 mesi N=602**	**Placebo 6 o 12 mesi N=594**
TEV ricorrente sintomatica*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
PE ricorrente sintomatica	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP ricorrente sintomatica	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP fatale/decesso in cui non è possibile escludere l'EP	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Eventi emorragici gravi	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Clinicamente rilevanti non gravi Sanguinamento	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) sia rivaroxaban 20 mg che 10 mg sono risultati superiori all'acido acetilsalicilico 100 mg per quanto riguarda 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 rispetto all'acido acetilsalicilico 100 mg.

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

Popolazione dello studio	**3.396 pazienti hanno continuato la prevenzione della tromboembolia venosa ricorrente**		
Dose di 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 [intervallo interquartile]	349 [189-362] giorni	353 [190-362] giorni	350 [186-362] giorni
TEV ricorrente sintomatica	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
EP ricorrente sintomatica	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP ricorrente sintomatica	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP fatale/decesso in cui non è possibile escludere l'EP	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
TEV ricorrente sintomatico, IM, ictus o embolia sistemica non CNS embolia sistemica	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Eventi emorragici gravi	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Sanguinamento clinicamente rilevante non grave	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
TEV ricorrente sintomatico o emorragia grave (beneficio clinico netto)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

*p<0,001 (superiorità) Rivaroxaban 20 mg al giorno vs ASA 100 mg al giorno; HR=0,34 (0,20-0,59)
** p<0,001 (superiorità) Rivaroxaban 10 mg al giorno vs ASA 100 mg al giorno; HR=0,26 (0,14-0,47)
+Rivaroxaban 20 mg al giorno vs ASA 100 mg al giorno; HR=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominale)
++ Rivaroxaban 10 mg al giorno vs ASA 100 mg al giorno; HR=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominale)

Oltre al programma di fase III EINSTEIN, è stato condotto uno studio prospettico, non interventistico, in aperto (XALIA) con valutazione centrale degli esiti, tra cui TEV ricorrente, sanguinamento maggiore e morte per . Sono stati arruolati 5.142 pazienti con TVP acuta per valutare la sicurezza a lungo termine del rivaroxaban rispetto alla terapia anticoagulante standard nella pratica clinica.
I tassi di sanguinamento maggiore, TEV ricorrente e mortalità per tutte le cause per rivaroxaban sono stati rispettivamente dello 0,7%, dell'1,4% e dello 0,5%. Sono state riscontrate differenze nelle caratteristiche basali dei pazienti, tra cui età, cancro e insufficienza renale. È stata utilizzata un'analisi stratificata con punteggio di propensione prestabilito per correggere le differenze basali misurate, ma nonostante ciò, alcuni fattori di confondimento residui potrebbero influenzare i risultati. Gli HR aggiustati che confrontano rivaroxaban e terapia standard per sanguinamento maggiore, TEV ricorrente e mortalità per tutte le cause erano rispettivamente 0,77 (95% CI 0,40 - 1,50), 0,91 (95% CI 0,54 - 1,54) e 0,51 (95% CI 0,24 - 1,07), rispettivamente.
Questi risultati nella pratica clinica sono coerenti con il profilo di sicurezza stabilito in questa indicazione.

In uno studio post-autorizzazione, non interventistico, condotto su oltre 40.000 pazienti senza storia di cancro provenienti da quattro paesi, rivaroxaban è stato prescritto per il trattamento o la prevenzione di TVP e EP. I tassi di eventi per 100 anni-paziente per eventi TEV/tromboembolici sintomatici/clinicamente evidenti che hanno portato al ricovero in ospedale 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 in ospedale si è verificato con tassi di eventi per 100 pazienti-anno pari a 0,31 (95% CI 0,23 - 0,42) per il sanguinamento intracranico, 0,89 (95% CI 0,67 - 1,17) per il sanguinamento gastrointestinale, 0,44 (95% CI 0,26 - 0,74) per il sanguinamento urogenitale e 0,41 (95% CI 0,31 - 0,54) per altri tipi di sanguinamento.

Popolazione pediatrica

Trattamento della TEV e prevenzione della recidiva della TEV nei pazienti pediatrici

Un totale di 727 bambini con TEV acuta confermata, di cui 528 trattati con rivaroxaban, sono stati studiati in 6 studi pediatrici multicentrici in aperto. Il dosaggio aggiustato in base al peso corporeo in pazienti dalla nascita a meno di 18 anni ha determinato un'esposizione al rivaroxaban simile a quella osservata nei pazienti adulti con 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 era uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in aperto, controllato con principio attivo, condotto su 500 pazienti pediatrici (di età compresa tra la nascita e < 18 anni) con TEV acuta confermata.

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

La TEV indice è stata classificata come TEV correlata al catetere venoso centrale (CVC-TEV; 90/335 pazienti nel gruppo rivaroxaban, 37/165 pazienti nel gruppo di confronto), trombosi venosa cerebrale e sinusale (CVST; 74/335 pazienti nel gruppo rivaroxaban, 43/165 pazienti nel gruppo di confronto) e tutte le altre, comprese TVP ed EP (TEV non correlata al CVC; 171/335 pazienti nel gruppo rivaroxaban, 85/165 pazienti nel gruppo di confronto). La presentazione più comune di trombosi indice nei bambini di età compresa tra 12 e < 18 anni era la TEV non correlata al CVC in 211 (76,4%); nei bambini di età compresa tra 6 e < 12 anni e di età compresa tra 2 e < 6 anni era CVST in 48 (47,5%) e 35 (50,7%), rispettivamente; e nei bambini di età < 2 anni era CVC-VTE in 37 (68,5%). Non vi erano bambini di età inferiore a 6 mesi con CVST nel gruppo trattato con rivaroxaban. 22 dei pazienti con CVST presentavano un'infezione del SNC (13 pazienti nel gruppo trattato con rivaroxaban e 9 pazienti nel gruppo di confronto).

La TEV è stata provocata 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 UFH, LMWH o fondaparinux per almeno 5 giorni e sono stati randomizzati in rapporto 2:1 per ricevere dosi di rivaroxaban adeguate al peso corporeo o il trattamento del gruppo di confronto (eparine, VKA) per un periodo di trattamento dello studio principale di 3 mesi (1 mese per i bambini di età inferiore a 2 anni con CVC-VTE). Al termine del periodo di trattamento principale dello studio, il test diagnostico per immagini, ottenuto al basale, è stato ripetuto, se clinicamente fattibile. Il trattamento dello studio poteva essere interrotto a questo punto o, a discrezione dello sperimentatore, continuato per un massimo di 12 mesi (per i bambini di età inferiore a 2 anni con CVC-VTE fino a 3 mesi) in totale.

L'endpoint primario di efficacia era la TEV ricorrente sintomatica. L'endpoint primario di sicurezza era il composto di sanguinamento maggiore e sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante (CRNMB). Tutti gli endpoint di efficacia e sicurezza sono stati valutati centralmente da un comitato

indipendente in cieco rispetto all'assegnazione del trattamento. I risultati di efficacia e sicurezza sono riportati nelle Tabelle 11 e 12 di seguito.

La TEV ricorrente si è verificata nel gruppo trattato con rivaroxaban in 4 dei 335 pazienti e nel gruppo di confronto in 5 dei 165 pazienti. La combinazione di emorragia maggiore e CRNMB è stata segnalata in 10 dei 329 pazienti (3%) trattati con rivaroxaban e in 3 dei 162 pazienti (1,9%) trattati con il farmaco di confronto. Il beneficio clinico netto (TEV ricorrente sintomatico più eventi emorragici maggiori) è stato riportato nel gruppo trattato con rivaroxaban in 4 dei 335 pazienti e nel gruppo trattato con il comparatore in 7 dei 165 pazienti. La normalizzazione del carico trombotico alla ripetizione dell'imaging si è verificata in 128 dei 335 pazienti trattati con rivaroxaban e in 43 dei 165 pazienti nel gruppo trattato con il comparatore. Questi risultati erano generalmente simili tra i gruppi di età. Sono stati osservati 119 (36,2%) bambini con emorragie insorte durante il trattamento nel gruppo trattato con rivaroxaban e 45 (27,8%) bambini nel gruppo trattato con il comparatore.

Tabella 11: Risultati di efficacia alla fine del periodo di trattamento principale

Evento	**Rivaroxaban N=335***	**Comparatore N=165***
TEV ricorrente (esito primario di efficacia)	4 (1,2%, IC al 95% 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%, IC al 95% 1,2% - 6,6%)
Composito: TEV ricorrente sintomatico + peggioramento asintomatico alla ripetizione dell'esame di imaging	5 (1,5%, IC al 95% 0,6% – 3,4%)	6 (3,6%, IC al 95% 1,6% – 7,6%)
Composito: TEV ricorrente sintomatico + deterioramento asintomatico + nessun cambiamento alla ripetizione dell' imaging	21 (6,3%, IC al 95% 4,0% – 9,2%)	19 (11,5%, IC al 95% 7,3% – 17,4%)
Normalizzazione su immagini ripetute	128 (38,2%, IC al 95% 33,0% - 43,5%)	43 (26,1%, IC al 95% 19,8% - 33,0%)
Composito: TEV ricorrente sintomatico + emorragia grave (beneficio clinico netto)	4 (1,2%, IC al 95% 0,4% - 3,0%)	7 (4,2%, IC al 95% 2,0% - 8,4%)
Embolia polmonare fatale o non fatale	1 (0,3%, IC al 95% 0,0% – 1,6%)	1 (0,6%, IC al 95% 0,0% – 3,1%)

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

Tabella 12: Risultati di sicurezza alla fine del periodo di trattamento principale

	Rivaroxaban N=329*	**Comparatore N=162***
Composito: emorragia grave + CRNMB (esito primario di sicurezza)	10 (3,0%, IC al 95% 1,6% - 5,5%)	3 (1,9%, IC al 95% 0,5% - 5,3%)
Sanguinamento grave	0 (0,0%, IC al 95% 0,0% - 1,1%)	2 (1,2%, IC al 95% 0,2% - 4,3%)
Qualsiasi emorragia insorta durante il trattamento	119 (36,2%)	45 (27,8%)

*SAF = set di analisi di sicurezza, tutti i bambini randomizzati che hanno ricevuto almeno 1 dose del medicinale in studio.

Il profilo di efficacia e sicurezza di rivaroxaban era sostanzialmente simile tra la popolazione pediatrica con TEV e la popolazione adulta con TVP/EP; tuttavia, la percentuale di soggetti con emorragie era più elevata nella popolazione pediatrica con TEV rispetto alla popolazione adulta con TVP/EP.

Pazienti con sindrome antifosfolipidica tripla positiva ad alto rischio
In uno studio multicentrico randomizzato in aperto sponsorizzato dallo sperimentatore con valutazione in cieco degli endpoint, rivaroxaban è stato confrontato con warfarin in pazienti con una storia di trombosi, con diagnosi di sindrome antifosfolipidica e ad alto rischio di eventi tromboembolici (positivi a tutti e 3 i test antifosfolipidici: 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 tra i pazienti nel braccio rivaroxaban. Il follow-up medio è stato di 569 giorni. 59 pazienti sono stati randomizzati al rivaroxaban 20 mg (15 mg per i pazienti con clearance della creatinina (CrCl) < 50 mL/min) e 61 al warfarin (INR 2,0-3,0). Si sono verificati eventi tromboembolici nel 12% dei pazienti randomizzati al rivaroxaban (4 ictus ischemici e 3 infarti miocardici). Non sono stati segnalati eventi nei pazienti randomizzati al warfarin. Si sono verificati sanguinamenti maggiori in 4 pazienti (7%) del gruppo trattato con rivaroxaban e in 2 pazienti (3%) del gruppo trattato con warfarin.

Popolazione pediatrica
L'Agenzia europea per i medicinali ha dispensato dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con rivaroxaban in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella prevenzione degli eventi tromboembolici (vedere la sezione 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Le seguenti informazioni si basano sui dati ottenuti negli adulti.
Il rivaroxaban viene assorbito rapidamente con concentrazioni massime (Cmax) che compaiono 2-4 ore dopo l'assunzione della compressa.
L'assorbimento orale di rivaroxaban è quasi completo e la biodisponibilità orale è elevata (80-100%) per le
dosi da 2,5 mg e 10 mg, indipendentemente dal fatto che siano assunte a stomaco vuoto o pieno.
L'assunzione con cibo non influisce sull'AUC o sulla Cmax del rivaroxaban alle dosi da 2,5 mg e 10 mg.
A causa di un assorbimento ridotto, è stata determinata una biodisponibilità orale del 66% per la compressa da 20 mg a digiuno. Quando le compresse da 20 mg di rivaroxaban vengono assunte insieme al cibo, si osserva un aumento dell'AUC media del 39% rispetto all'assunzione a digiuno, indicando un assorbimento quasi completo e un'elevata biodisponibilità orale. Rivaroxaban 20 mg deve essere assunto con il cibo (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica del rivaroxaban è approssimativamente lineare fino a circa 15 mg una volta al giorno a stomaco vuoto. In condizioni di alimentazione, le compresse da 10 mg, 15 mg e 20 mg di rivaroxaban hanno dimostrato proporzionalità alla dose. A dosi più elevate, il rivaroxaban mostra un assorbimento limitato dalla dissoluzione con una biodisponibilità ridotta e un tasso di assorbimento ridotto con l'aumento della dose.
La variabilità nella farmacocinetica del rivaroxaban è moderata, con una variabilità interindividuale (CV%) compresa tra il 30% e il 40%.
L'assorbimento del rivaroxaban dipende dal sito di rilascio nel tratto gastrointestinale. È stata segnalata una riduzione del 29% e del 56% dell'AUC e della Cmax rispetto alla compressa quando il rivaroxaban granulare viene rilasciato nell'intestino tenue prossimale. L'esposizione è ulteriormente ridotta quando il rivaroxaban viene rilasciato nell'intestino tenue distale o nel colon ascendente.

Pertanto, la somministrazione di rivaroxaban distalmente rispetto allo stomaco deve essere evitata, poiché ciò può comportare una riduzione dell'assorbimento e della relativa esposizione al rivaroxaban.

La bioequivalenza è stata dimostrata per la formulazione in film orodispersibile rispetto alla compressa alla dose di 10 mg a digiuno e alla dose di 20 mg dopo i pasti.

Popolazione pediatrica
I bambini hanno ricevuto rivaroxaban compresse o sospensione orale durante o subito dopo l'alimentazione o l'assunzione di cibo e con una dose tipica di liquido per garantire un dosaggio affidabile nei bambini. Come negli adulti, rivaroxaban è prontamente assorbito dopo somministrazione orale sotto forma di compresse o granuli per sospensione orale nei bambini. Non è stata osservata alcuna differenza nel tasso di assorbimento né nell'entità dell'assorbimento tra le compresse e i granuli per sospensione orale. Non sono disponibili dati di farmacocinetica dopo somministrazione endovenosa nei bambini, pertanto la biodisponibilità assoluta di rivaroxaban nei bambini è sconosciuta. È stata riscontrata una diminuzione della biodisponibilità relativa all'aumentare delle dosi (in mg/kg di peso corporeo), che suggerisce limitazioni di assorbimento per dosi più elevate, anche se assunte insieme al cibo.
Rivaroxaban 20 mg film orodispersibili deve essere assunto durante i pasti o con cibo (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione
Il legame alle proteine plasmatiche negli adulti è elevato, pari a circa il 92-95%, con l'albumina sierica come principale componente di legame. Il volume di distribuzione è moderato, con Vss pari a circa 50 litri.

Popolazione pediatrica
Non sono disponibili dati specifici sul legame plasmatico delle proteine del rivaroxaban nei bambini. Non sono disponibili dati farmacocinetici relativi alla somministrazione endovenosa di rivaroxaban nei bambini. Il $V_{(ss)}$ stimato tramite modellizzazione farmacocinetica di popolazione nei bambini (fascia 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 peso corporeo di 82,8 kg.

I dati *in vitro* non indicano differenze rilevanti nel legame plasmatico delle proteine del rivaroxaban nei bambini di diverse fasce d'età rispetto agli adulti. Non sono disponibili dati farmacocinetici dopo somministrazione endovenosa di rivaroxaban nei bambini. Il Vss stimato tramite modellizzazione farmacocinetica di popolazione nei bambini (fascia 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 peso corporeo di 82,8 kg.

Biotrasformazione ed eliminazione
Negli adulti, circa 2/3 della dose somministrata di rivaroxaban subisce una degradazione metabolica, con metà eliminata per via renale e l'altra metà per via fecale. L'ultimo terzo della dose somministrata viene escreto direttamente per via renale come sostanza attiva immodificata nelle urine, principalmente attraverso la secrezione renale attiva.
Il rivaroxaban viene metabolizzato tramite CYP3A4, CYP2J2 e meccanismi indipendenti dal CYP. La degradazione ossidativa della frazione morfolinonica e l'idrolisi dei legami ammidici sono i principali siti di biotrasformazione. Sulla base di studi in vitro, il rivaroxaban è un substrato delle proteine trasportatrici P-gp (P-glicoproteina) e Bcrp (proteina di resistenza al cancro al seno).
Il rivaroxaban immodificato è il composto più importante nel plasma umano, senza metaboliti circolanti importanti o attivi. Con una clearance sistemica di circa 10 l/h, il rivaroxaban può essere classificato come 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 è limitata dal tasso di assorbimento. L'eliminazione del rivaroxaban dal plasma avviene con emivite terminali da 5 a 9 ore nei soggetti giovani e da 11 a 13 ore negli anziani.

Popolazione pediatrica
Non sono disponibili dati specifici sul metabolismo nei bambini. Non sono disponibili dati farmacocinetici relativi alla somministrazione endovenosa di rivaroxaban nei bambini. La CL stimata tramite modellizzazione farmacocinetica 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 82,8 kg. I valori medi geometrici delle emivite di eliminazione (t1/2) stimati tramite modelli farmacocinetici di popolazione ( ) diminuiscono con l'età e variano 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 compresa tra 0,5 e < 2 anni e inferiore a 0,5 anni, rispettivamente.

<u>Popolazioni speciali</u>
Sesso
Negli adulti non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica e nella farmacodinamica tra pazienti di sesso maschile e femminile. Un'analisi esplorativa non ha rivelato differenze rilevanti nell'esposizione al rivaroxaban tra bambini di sesso maschile e femminile.

Popolazione anziana
I pazienti anziani hanno mostrato concentrazioni plasmatiche più elevate rispetto ai pazienti più giovani, con valori medi dell'AUC circa 1,5 volte superiori, principalmente a causa della riduzione della clearance totale (apparente) e renale. Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

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

Differenze interetniche
Negli adulti non sono state osservate differenze interetniche clinicamente rilevanti tra pazienti caucasici, afroamericani, ispanici, giapponesi o cinesi per quanto riguarda la farmacocinetica e la farmacodinamica del rivaroxaban.
Un'analisi esplorativa non ha rivelato differenze interetniche rilevanti nell'esposizione al rivaroxaban tra i bambini giapponesi, cinesi o asiatici al di fuori del Giappone e della Cina rispetto alla rispettiva popolazione pediatrica complessiva.

Insufficienza epatica
I pazienti adulti cirrotici con insufficienza epatica lieve (classificata come Child Pugh A) hanno mostrato solo lievi variazioni nella farmacocinetica del rivaroxaban (aumento medio dell'AUC del rivaroxaban di 1,2 volte), quasi paragonabili a quelle del gruppo di controllo sano corrispondente. Nei pazienti cirrotici con insufficienza epatica moderata (classificata come Child Pugh B), l'AUC media del rivaroxaban è aumentata in modo significativo di
2,3 volte rispetto ai volontari sani. L'AUC non legata è aumentata di 2,6 volte. Questi pazienti presentavano anche una ridotta eliminazione renale del rivaroxaban, simile a quella dei pazienti con insufficienza renale moderata. Non sono disponibili dati su pazienti con insufficienza epatica grave. L'inibizione dell'attività del fattore Xa è aumentata di un fattore 2,6 nei pazienti con insufficienza epatica moderata rispetto ai volontari sani; il prolungamento del PT è aumentato in modo simile di un

fattore 2,1. I pazienti con insufficienza epatica moderata erano più sensibili al rivaroxaban, con conseguente relazione PK/PD più marcata tra concentrazione e PT.
Rivaroxaban è controindicato nei pazienti con malattia epatica associata a coagulopatia e rischio clinicamente rilevante di sanguinamento, compresi i pazienti cirrotici con Child Pugh B e C (vedere paragrafo 4.3).
Non sono disponibili dati clinici nei bambini con insufficienza epatica.

Insufficienza renale
Negli adulti, è stato osservato un aumento dell'esposizione al rivaroxaban correlato alla diminuzione della funzionalità renale, valutata tramite misurazioni della clearance della creatinina. In soggetti con insufficienza lieve (clearance della creatinina
50-80 ml/min), moderata (clearance della creatinina 30-49 ml/min) e grave (clearance della creatinina 15-29 ml/min), le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban (AUC) sono aumentate rispettivamente di 1,4, 1,5 e 1,6 volte. I corrispondenti aumenti degli effetti farmacodinamici erano più pronunciati. Nei soggetti con insufficienza renale lieve, moderata e grave, l'inibizione complessiva dell'attività del fattore Xa dell' e era aumentata rispettivamente di un fattore 1,5, 1,9 e 2,0 rispetto ai volontari sani; il prolungamento del PT era aumentato in modo simile rispettivamente di un fattore 1,3, 2,2 e 2,4.
Non sono disponibili dati su pazienti con clearance della creatinina < 15 ml/min.
A causa dell'elevato legame alle proteine plasmatiche, non si prevede che il rivaroxaban sia dializzabile.
L'uso non è raccomandato in pazienti con clearance della creatinina < 15 ml/min. Rivaroxaban deve essere usato con cautela in pazienti con clearance della creatinina compresa tra 15 e 29 ml/min (vedere paragrafo 4.4).
Non sono disponibili dati clinici in bambini di età pari o superiore a 1 anno con insufficienza renale moderata o grave (velocità di filtrazione glomerulare < 50 ml/min/1,73 m^2).

Dati farmacocinetici nei pazienti
Nei pazienti trattati con rivaroxaban per il trattamento della TVP acuta alla dose di 20 mg una volta al giorno, la concentrazione media geometrica (intervallo di previsione del 90%) 2-4 ore e circa 24 ore dopo la somministrazione (che rappresenta approssimativamente le concentrazioni massime e minime durante l'intervallo di somministrazione) era rispettivamente di 215 (22-535) e
32 (6 - 239) mcg/l, rispettivamente.

Nei pazienti pediatrici con TEV acuta trattati con rivaroxaban aggiustato in base al peso corporeo, che ha portato a un'esposizione simile a quella dei pazienti adulti con TVP trattati con una dose di 20 mg una volta al giorno, le concentrazioni geometriche medie (intervallo del 90%) agli intervalli di campionamento che rappresentano approssimativamente le concentrazioni massime e minime durante l'intervallo di somministrazione sono riassunte nella Tabella 13.

Tabella 13: Statistiche riassuntive (media geometrica (intervallo al 90%)) delle concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban allo stato stazionario (mcg/L) in base al regime posologico e all'età

Intervalli di tempo								
n.d.	**N**	**12 - < 18 anni**	**N**	**6 -< 12 anni**				
2,5-4 ore dopo	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 ore dopo	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
due volte al giorno	**N**	**6 -< 12 anni**	**N**	**2 -< 6 anni**	**N**	**0,5 -< 2 anni**		
2,5-4 ore dopo	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		

10-16 ore dopo	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
t.i.d.	**N**	**2 -< 6 anni**	**N**	**Nascita - < 2 anni**	**N**	**0,5 -< 2 anni**	**N**	**Nascita - < 0,5 anni**
0,5-3 ore dopo	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 ore dopo	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 inferiori al limite inferiore di quantificazione (LLOQ) sono stati sostituiti con 1/2 LLOQ per il calcolo delle statistiche (LLOQ = 0,5 mcg/L).

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica
La relazione farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD) tra la concentrazione plasmatica di rivaroxaban e diversi endpoint PD (inibizione del fattore Xa, PT, aPTT, Heptest) è stata valutata dopo la somministrazione di un ampio intervallo di dosi (5-30 mg due volte al giorno). La relazione tra la concentrazione di rivaroxaban e l'attività del fattore Xa è stata descritta al meglio da un modello Emax. Per il PT, il modello di intercettazione lineare ha generalmente descritto meglio i dati. A seconda dei diversi reagenti PT utilizzati, la pendenza differiva notevolmente. Quando è stato utilizzato il PT Neoplastin, il PT basale era di circa 13 s e l' e la pendenza era di circa 3-4 s/(100 mcg/l). I risultati delle analisi PK/PD nella fase II e III erano coerenti con i dati stabiliti nei soggetti sani.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite nell'indicazione della prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare per bambini e adolescenti fino a 18 anni.

5.3 Dati preclinici sulla sicurezza

I dati non clinici non rivelano alcun rischio particolare per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità da dose singola, fototossicità, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità giovanile.
Gli effetti osservati negli studi di tossicità a dosi ripetute erano principalmente dovuti all'eccessiva attività farmacodinamica del rivaroxaban. Nei ratti, sono stati osservati aumenti dei livelli plasmatici di IgG e IgA a livelli di esposizione clinicamente rilevanti.
Nei ratti non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile o femminile. Gli studi sugli animali hanno dimostrato una tossicità riproduttiva correlata al meccanismo d'azione farmacologico del rivaroxaban (ad es. complicanze emorragiche). A concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti sono stati osservati tossicità embrionale-fetale (perdita post-impianto, ossificazione ritardata/progressiva, macchie epatiche multiple di colore chiaro) e un aumento dell'incidenza di malformazioni comuni, nonché alterazioni placentari. Nello studio pre e postnatale sui ratti, è stata osservata una ridotta vitalità della prole a dosi tossiche per le madri.

Il rivaroxaban è stato testato su ratti giovani per un periodo di trattamento fino a 3 mesi a partire dal quarto giorno postnatale, mostrando un aumento non correlato alla dose dell'emorragia periinsulare. Non sono state osservate prove di tossicità specifica per gli organi bersaglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Ipromellosa
Povidone K30
Macrogolglicerolo idrossistearato
Laurilsolfato di sodio
Sucralosio
Maltodestrina
Ossido di ferro rosso
Aroma di menta piperita
Citrato di trietile
Glicerolo

6,2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Durata di conservazione

2 anni

6.4 Precauzioni speciali per la conservazione

Il prodotto deve essere conservato nella confezione originale e non richiede particolari condizioni di temperatura per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni film orodispersibile è confezionato in una bustina laminata a 4 strati (cioè carta/PET/Alu/PE).

Confezione

10 film orodispersibili
30 film orodispersibili

Non tutte le confezioni possono essere commercializzate.

6.6 Precauzioni speciali per lo smaltimento e altre manipolazioni

I medicinali non utilizzati o i rifiuti devono essere smaltiti in conformità con le normative locali.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Croazia

8. NUMERO/I DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1994/005
EU/1/25/1994/006

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 novembre 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE/I RESPONSABILE/I DEL RILASCIO DEL LOTTO

B. CONDIZIONI O RESTRIZIONI RELATIVE ALL'APPROVVIGIONAMENTO E ALL'USO

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

D. CONDIZIONI O RESTRIZIONI RELATIVE ALL'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE/I RESPONSABILE/I DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del/i fabbricante/i responsabile/i del rilascio dei lotti

APIS Labor GmbH
Resslstraβe 9
9065 Ebenthal, Austria

B. CONDIZIONI O RESTRIZIONI RELATIVE ALL'APPROVVIGIONAMENTO E ALL'USO I

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitata (vedere Allegato I: Riassunto delle caratteristiche del prodotto, sezione 4.2).

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

- **Relazioni periodiche di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione dei PSUR relativi a questo medicinale sono indicati nell'elenco delle date di riferimento dell'Unione (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e in eventuali aggiornamenti successivi pubblicati sul portale web europeo dei medicinali.

D. CONDIZIONI O RESTRIZIONI RELATIVE ALL'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione dei rischi (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) deve svolgere le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti descritti in dettaglio nel RMP concordato presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in eventuali aggiornamenti successivi concordati del RMP.

Un RMP aggiornato deve essere presentato:
- Su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- Ogni volta che il sistema di gestione dei rischi viene modificato, in particolare a seguito di nuove informazioni ricevute che possono comportare un cambiamento significativo del profilo rischi/benefici o a seguito del raggiungimento di un traguardo importante (farmacovigilanza o minimizzazione dei rischi).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire un pacchetto informativo prima del lancio, destinato a tutti i medici che si prevede prescriveranno/utilizzeranno Svariya. Il pacchetto informativo ha lo scopo di aumentare la consapevolezza del potenziale rischio di sanguinamento durante il trattamento con Svariya e di fornire indicazioni su come gestire tale rischio. Il pacchetto informativo per i medici deve contenere:
• Il riassunto delle caratteristiche del prodotto
• Guida per il medico prescrittore

• Schede di allerta per i pazienti [Testo incluso nell'allegato III]

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato della Guida per il medico prescrittore, insieme a un piano di comunicazione, con l'autorità nazionale competente di ciascuno Stato membro prima della distribuzione del pacchetto informativo " " nel proprio territorio. La Guida per il medico prescrittore deve contenere i seguenti messaggi chiave relativi alla sicurezza:
• Dettagli sulle popolazioni potenzialmente a maggior rischio di sanguinamento
• Raccomandazioni per la riduzione della dose nelle popolazioni a rischio
• Indicazioni relative al passaggio da o a un trattamento con rivaroxaban
• Necessità di assumere le dosi da 15 mg e 20 mg con il cibo
• Gestione delle situazioni di sovradosaggio
• L'uso dei test di coagulazione e la loro interpretazione
• Tutti i pazienti devono essere informati su:
➢ Segni o sintomi di sanguinamento e quando rivolgersi a un operatore sanitario.
➢ Importanza dell'aderenza al trattamento
➢ La necessità di assumere le dosi da 15 mg e 20 mg durante i pasti
➢ La necessità di portare sempre con sé la scheda di allerta paziente inclusa in ogni confezione
➢ La necessità di informare gli operatori sanitari che stanno assumendo Svariya se devono sottoporsi a un intervento chirurgico o a una procedura invasiva.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve inoltre fornire una scheda di allerta paziente in ogni confezione del medicinale, il cui testo è riportato nell'allegato III.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INDICAZIONI DA RIPORTARE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Svariya 10 mg Film orodispersibile

Rivaroxaban

2. DICHIARAZIONE DELLE SOSTANZE ATTIVE

Ogni film orodispersibile contiene 10 mg di Rivaroxaban.

3. ELENCO DEGLI ECIPIENTI

Contiene macrogolglicerolo idrossistearato. Per ulteriori informazioni, consultare il foglietto illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Film orodispersibili

10 film orodispersibili
30 film orodispersibili

5. MODALITÀ E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglietto illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA SPECIALE: IL MEDICINALE DEVE ESSERE CONSERVATO LONTANO DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. CONDIZIONI SPECIALI DI CONSERVAZIONE

Il prodotto deve essere conservato nella confezione originale.

10. PRECAUZIONI SPECIALI PER LO SMALTIMENTO DI MEDICINALI INUTILIZZATI O DI MATERIALI DI SCARTO DERIVATI DA TALI MEDICINALI, SE DEL CASO

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

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Croazia

12. NUMERO/I DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1994/001
EU/1/25/1994/002

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DI DONAZIONE E DI PRODOTTO>

LOT

14 CLASSIFICAZIONE GENERALE PER LA FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Svariya 10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE 2D

Codice a barre 2D con identificativo univoco incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI DALL'UOMO

PC
SN
NN

DATI DA RIPORTARE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

CARTONE ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Svariya 15 mg Film orodispersibile

Rivaroxaban

2. DICHIARAZIONE DELLE SOSTANZE ATTIVE

Ogni film orodispersibile contiene 15 mg di Rivaroxaban

3. ELENCO DEGLI ECIPIENTI

Contiene macrogolglicerolo idrossistearato. Per ulteriori informazioni, consultare il foglietto illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Film orodispersibili

10 film orodispersibili
30 film orodispersibili

5. MODALITÀ E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglietto illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA SPECIALE: IL MEDICINALE DEVE ESSERE CONSERVATO LONTANO DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. CONDIZIONI SPECIALI DI CONSERVAZIONE

Il prodotto deve essere conservato nella confezione originale.

10. PRECAUZIONI SPECIALI PER LO SMALTIMENTO DI MEDICINALI INUTILIZZATI O DI MATERIALI DI SCARTO DERIVATI DA TALI MEDICINALI, SE DEL CASO

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

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Croazia

12. NUMERO/I DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1994/003
EU/1/25/1994/004

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DI DONAZIONE E DI PRODOTTO>

LOT

14 CLASSIFICAZIONE GENERALE PER LA FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Svariya 15 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE 2D

Codice a barre 2D con identificativo univoco incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI DALL'UOMO

PC
SN
NN

DATI DA RIPORTARE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

CARTONE ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Svariya 20 mg Film orodispersibile

Rivaroxaban

2. DICHIARAZIONE DELLE SOSTANZE ATTIVE

Ogni film orodispersibile contiene 20 mg di Rivaroxaban

3. ELENCO DEGLI ECIPIENTI

Contiene macrogolglicerolo idrossistearato. Per ulteriori informazioni consultare il foglietto illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Film orodispersibili

10 film orodispersibili
30 film orodispersibili

5. MODALITÀ E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglietto illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA SPECIALE: IL MEDICINALE DEVE ESSERE CONSERVATO LONTANO DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. CONDIZIONI SPECIALI DI CONSERVAZIONE

Il prodotto deve essere conservato nella confezione originale.

10. PRECAUZIONI SPECIALI PER LO SMALTIMENTO DI MEDICINALI INUTILIZZATI O DI MATERIALI DI SCARTO DERIVATI DA TALI MEDICINALI, SE DEL CASO

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

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Croazia

12. NUMERO/I DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1994/005
EU/1/25/1994/006

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DI DONAZIONE E DI PRODOTTO>

LOT

14 CLASSIFICAZIONE GENERALE PER LA FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Svariya 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE 2D

Codice a barre 2D con identificativo univoco incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI DALL'UOMO

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA RIPORTARE SU BLISTER O STRISCE

BUSTINE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Svariya 10 mg Film orodispersibile

Rivaroxaban

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

PGF Pharma International d.o.o.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

LOT

5. ALTRO

Staccare qui
Uso orale
Ogni film orodispersibile contiene 10 mg di Rivaroxaban.

INFORMAZIONI MINIME DA RIPORTARE SU BLISTER O STRISCE

BUSTINE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Svariya 15 mg Film orodispersibile

Rivaroxaban

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

PGF Pharma International d.o.o.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

LOT

5. ALTRO

Staccare qui
Uso orale
Ogni film orodispersibile contiene 15 mg di Rivaroxaban.

INFORMAZIONI MINIME DA RIPORTARE SU BLISTER O STRISCE

BUSTINE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Svariya 20 mg Film orodispersibile

Rivaroxaban

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

PGF Pharma International d.o.o.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

LOT

5. ALTRO

Staccare qui
Uso orale
Ogni film orodispersibile contiene 20 mg di Rivaroxaban.

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

SCHEDA DI AVVERTENZA PER IL PAZIENTE
[Svariya 10 mg / 15 mg / 20 mg Film orodispersibile]

Scheda di allerta per il paziente
Shilpa (logo)

Svariya 10 mg (casella da spuntare per indicare la dose prescritta)
Svariya 15 mg (barrare la casella corrispondente alla dose prescritta)
Svariya 20 mg (barrare la casella corrispondente alla dose prescritta)

♦ **Tenere sempre con sé questa scheda**
♦ **Mostrare questa scheda a ogni medico o dentista prima del trattamento**

Sono in terapia anticoagulante con Svariya (rivaroxaban)
Nome:
Indirizzo:
Data di nascita:
Peso:
Altri farmaci / condizioni:

In caso di emergenza, avvisare:
Nome del medico:
Numero di telefono del medico:
Timbro del medico:

Si prega di avvisare anche:
Nome:
Telefono:
Relazione:

Informazioni per gli operatori sanitari:
♦ I valori INR non devono essere utilizzati in quanto non costituiscono una misura affidabile dell'attività anticoagulante di Svariya.

Cosa devo sapere su Svariya?
♦ Svariya fluidifica il sangue, prevenendo la formazione di pericolosi coaguli.
♦ Svariya deve essere assunto esattamente come prescritto dal medico. Per garantire una protezione ottimale dai coaguli di sangue, **non saltare mai una dose.**
♦ Non interrompere l'assunzione di Svariya senza prima aver consultato il medico, poiché il rischio di coaguli di sangue potrebbe aumentare.
♦ Informi il suo medico curante di qualsiasi altro medicinale che sta assumendo, che ha assunto di recente o che intende assumere prima di iniziare il trattamento con Svariya.
♦ Informi il medico che sta assumendo Svariya prima di qualsiasi intervento chirurgico o procedura invasiva.

Quando devo consultare il mio medico?
Quando si assume un anticoagulante come Svariya è importante essere consapevoli dei suoi possibili effetti collaterali. Il sanguinamento è l'effetto collaterale più comune. Non iniziare ad assumere Svariya se sai di essere a rischio di sanguinamento senza prima averne discusso con il medico. Informi immediatamente il medico se manifesta segni o sintomi di sanguinamento come i seguenti:
♦ dolore
♦ gonfiore o fastidio

♦ mal di testa, vertigini o debolezza
♦ lividi insoliti, epistassi, sanguinamento delle gengive, tagli che richiedono molto tempo per smettere di sanguinare
♦ flusso mestruale o sanguinamento vaginale più abbondante del normale
♦ sangue nelle urine che può essere di colore rosa o marrone, feci rosse o nere
♦ tosse con sangue o vomito di sangue o materiale simile a fondi di caffè

Come si assume Svariya?
♦ Per garantire una protezione ottimale, Svariya
- 10 mg può essere assunto con o senza cibo
- 15 mg deve essere assunto con il cibo
- 20 mg deve essere assunto con il cibo

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utente

Svariya 10 mg Film orodispersibile
rivaroxaban

Leggere attentamente tutto il foglio illustrativo prima di iniziare a prendere questo medicinale perché contiene informazioni importanti.
- Conservi questo foglio illustrativo. Potrebbe aver bisogno di rileggerlo.
- Per ulteriori informazioni, si rivolga al medico, al farmacista o al personale infermieristico.
- Questo medicinale è stato prescritto solo per lei. Non lo dia ad altre persone. Potrebbe nuocere loro, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se manifesta effetti indesiderati, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Ciò vale anche per eventuali effetti indesiderati non elencati in questo foglio illustrativo. Vedere la sezione 4.

Cosa contiene questo foglio illustrativo

1. Che cos'è Svariya e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di assumere Svariya
3. Come assumere Svariya
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Svariya
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Svariya e a cosa serve

Svariya contiene il principio attivo rivaroxaban ed è usato negli adulti per
- prevenire la formazione di coaguli di sangue nelle vene dopo un intervento chirurgico di sostituzione dell'anca o del ginocchio. Il medico le ha prescritto questo medicinale perché dopo un intervento chirurgico è esposto a un rischio maggiore di formazione di coaguli di sangue.
- trattare la formazione di coaguli di sangue nelle vene delle gambe (trombosi venosa profonda) e nei vasi sanguigni dei polmoni (embolia polmonare) e per prevenire la ricomparsa di coaguli di sangue nei vasi sanguigni delle gambe e/o dei polmoni.

Svariya appartiene a un gruppo di medicinali chiamati agenti antitrombotici. Agisce bloccando un fattore di coagulazione del sangue (fattore Xa) e riducendo così la tendenza del sangue a formare coaguli.

2. Cosa occorre sapere prima di assumere Svariya

Non assuma Svariya
- se è allergico al rivaroxaban o a uno qualsiasi degli altri ingredienti di questo medicinale (elencati nella sezione 6)
- in caso di sanguinamento eccessivo
- se soffre di una malattia o condizione a carico di un organo del corpo che aumenta il rischio di sanguinamento grave (ad es. ulcera gastrica, lesione o sanguinamento cerebrale, recente intervento chirurgico al cervello o agli occhi)
- se sta assumendo medicinali per prevenire la coagulazione del sangue (ad es. warfarin, dabigatran, apixaban o eparina), tranne quando cambia il trattamento anticoagulante o mentre riceve eparina attraverso una linea venosa o arteriosa per mantenerla aperta
- se soffre di una malattia epatica che comporta un aumento del rischio di sanguinamento
- se è incinta o sta allattando

Non assuma Svariya e informi il medico se una di queste condizioni la riguarda.

Avvertenze e precauzioni
Consulti il medico o il farmacista prima di assumere Svariya.

Prestare particolare attenzione con Svariya
- se si ha un aumento del rischio di sanguinamento, come potrebbe verificarsi in situazioni quali:
  - malattia renale moderata o grave, poiché la funzionalità renale può influire sulla quantità di medicinale che agisce nell'organismo
  - se sta assumendo altri medicinali per prevenire la coagulazione del sangue (ad es. warfarin, dabigatran, apixaban o eparina), quando cambia il trattamento anticoagulante o mentre riceve eparina attraverso una linea venosa o arteriosa per mantenerla aperta (vedere la sezione "Altri medicinali e Svariya")
  - disturbi emorragici
  - pressione arteriosa molto alta, non controllata da trattamento medico
  - malattie dello stomaco o dell'intestino che potrebbero causare sanguinamento, ad esempio infiammazione dell'intestino o dello stomaco, o infiammazione dell'esofago (gola), ad esempio a causa di malattia da reflusso gastroesofageo (malattia in cui l'acido dello stomaco risale nell'esofago) o tumori localizzati nello stomaco, nell'intestino, nel tratto genitale o nel tratto urinario
  - problemi ai vasi sanguigni nella parte posteriore degli occhi (retinopatia)
  - malattia polmonare in cui i bronchi sono dilatati e pieni di pus (bronchiectasia) o precedente sanguinamento dai polmoni
- se si ha una valvola cardiaca protesica
- se si è a conoscenza di una malattia chiamata sindrome da antifosfolipidi (un disturbo del sistema immunitario che causa un aumento del rischio di coaguli di sangue), informare il medico che deciderà se è necessario modificare il trattamento.
- se il medico stabilisce che la pressione sanguigna è instabile o è previsto un altro trattamento o un intervento chirurgico per rimuovere il coagulo di sangue dai polmoni.

Se una delle condizioni sopra indicate è applicabile al Suo caso, informi il medico prima di assumere Svariya. 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 assumere Svariya prima e dopo l'intervento esattamente agli orari indicati dal medico.
- Se l'intervento prevede l'uso di un catetere o un'iniezione nella colonna vertebrale (ad esempio per l'anestesia epidurale o spinale o per la riduzione del dolore):
  - è molto importante assumere Svariya esattamente agli orari indicati dal medico
  - informi immediatamente il medico se avverte intorpidimento o debolezza alle gambe o problemi all'intestino o alla vescica dopo la fine dell'anestesia, poiché è necessario un intervento urgente.

Bambini e adolescenti
Svariya 10 mg compresse orodispersibili **non** è **raccomandato per le persone di età inferiore ai 18 anni.** Non ci sono informazioni sufficienti sul suo uso nei bambini e negli adolescenti.

Altri medicinali e Svariya
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli ottenuti senza prescrizione medica.
- Se sta assumendo

- alcuni medicinali per le infezioni fungine (ad es. fluconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo), a meno che non siano solo per uso cutaneo
- compresse di ketoconazolo (utilizzate per trattare la sindrome di Cushing, quando il corpo produce un eccesso di cortisolo)
- alcuni medicinali per le infezioni batteriche (ad es. claritromicina, eritromicina)
- alcuni farmaci antivirali per l'HIV/AIDS (ad es. ritonavir)
- altri medicinali per ridurre la coagulazione del sangue (ad es. enoxaparina, clopidogrel o antagonisti della vitamina K come warfarin e acenocumarolo)
- farmaci antinfiammatori e analgesici (ad es. naprossene o acido acetilsalicilico)
- dronedarone, un medicinale per il trattamento dell'aritmia cardiaca
- alcuni medicinali per il trattamento della depressione (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI))

Se una delle condizioni sopra indicate è applicabile al Suo caso, informi il medico prima di assumere Svariya, poiché l'effetto di Svariya potrebbe essere potenziato. Il medico deciderà se lei debba essere trattato con questo medicinale e se debba essere tenuto sotto stretta osservazione.
Se il medico ritiene che Lei sia a maggior rischio di sviluppare ulcere allo stomaco o all'intestino, potrebbe anche prescrivere un trattamento preventivo contro le ulcere.

- Se sta assumendo
  - alcuni medicinali per il trattamento dell'epilessia (fenitoina, carbamazepina, fenobarbital)
  - erba di San Giovanni (Hypericum perforatum), un prodotto a base di erbe utilizzato per la depressione
  - rifampicina, un antibiotico

Se una delle condizioni sopra indicate è applicabile al Suo caso, informi il medico prima di assumere Svariya, poiché l'effetto di Svariya potrebbe essere ridotto. Il medico deciderà se deve essere trattato con Svariya e se deve essere tenuto sotto stretta osservazione.

Gravidanza e allattamento
Non assuma Svariya se è incinta o sta allattando. Se esiste la possibilità che lei possa rimanere incinta, utilizzi un contraccettivo affidabile durante il trattamento con Svariya. Se rimane incinta durante il trattamento con questo medicinale, lo comunichi immediatamente al medico, che deciderà come trattarla.

Guida e uso di macchinari
Svariya può causare vertigini (effetto indesiderato comune) o svenimenti (effetto indesiderato non comune) (vedere la sezione 4, "Possibili effetti indesiderati"). Non guidare, andare in bicicletta o utilizzare utensili o macchinari se si è affetti da questi sintomi.

Svariya contiene macrogolglicerolo idrossistearato e sodio
Il macrogolglicerolo idrossistearato può causare disturbi di stomaco e diarrea.
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa rivestita, ovvero è essenzialmente "privo di sodio".

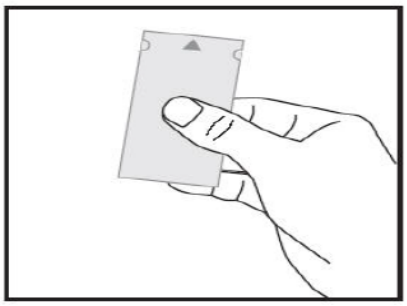
3. Come assumere Svariya

Assuma sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico. In caso di dubbi, consulti il medico o il farmacista.

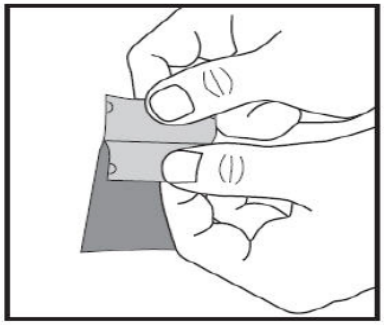
Le pellicole orodispersibili Svariya 10 mg sono per uso orale e possono essere assunte con o senza cibo e anche con o senza acqua. Lasciare che la pellicola si disintegri in bocca prima di deglutirla con la saliva.

Istruzioni per la manipolazione di Svariya
Importante: non maneggiare la pellicola orodispersibile con le mani bagnate.

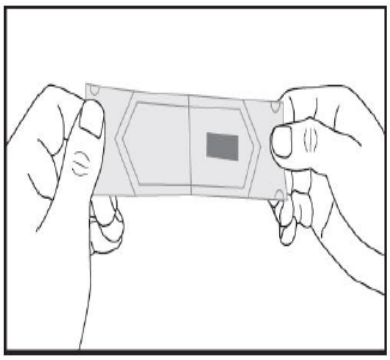
a) Prendere una bustina, individuare il segno a forma di freccia su uno dei lati più corti e tenere la bustina con questo lato rivolto verso l'alto.



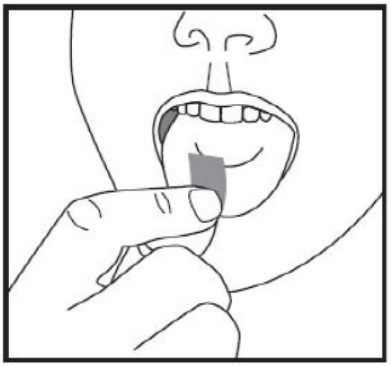
b) Separare delicatamente le due parti della bustina lungo la freccia. Ora è possibile tenere ciascuna parte tra il pollice e l'indice di una mano.



c) Strappare con cautela entrambe le parti della bustina in direzioni opposte fino a separarle. La pellicola orodispersibile è ora visibile e posizionata su una delle parti separate della bustina.



d) Prendere la pellicola orodispersibile con le dita asciutte dalla bustina e metterla in bocca direttamente sulla lingua. Si disperderà rapidamente, in modo da poter essere facilmente ingerita.



La pellicola orodispersibile deve essere posizionata in bocca, sulla lingua. La bocca deve essere vuota e le dita asciutte prima di posizionare la pellicola orodispersibile sulla lingua. Deve essere assunta immediatamente dopo l'apertura della bustina.

Quanto assumere

- Per prevenire la formazione di coaguli di sangue nelle vene dopo un intervento di sostituzione dell'anca o del ginocchio
  La dose raccomandata è di una compressa orodispersibile di Svariya 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 il ripetersi dei coaguli di sangue

  Dopo almeno 6 mesi di trattamento dei coaguli di sangue, la dose raccomandata è di una compressa orodispersibile da 10 mg una volta al giorno o di una compressa orodispersibile da 20 mg una volta al giorno. Il medico le ha prescritto Svariya 10 mg compressa orodispersibile una volta al giorno.

Svariya 10 mg compressa orodispersibile può essere assunto con o senza cibo.

Quando assumere Svariya

Assuma la compressa orodispersibile ogni giorno fino a quando il medico non le dirà di interrompere il trattamento.
Cerca di assumere la pellicola orodispersibile alla stessa ora ogni giorno per ricordarti di prenderla.
Il medico deciderà per quanto tempo deve continuare il trattamento.

Per prevenire la formazione di coaguli di sangue nelle vene dopo un intervento di sostituzione dell'anca o del ginocchio:
Assumere la prima pellicola orodispersibile 6-10 ore dopo l'intervento.
Se hai subito un intervento chirurgico importante all'anca, di solito dovrai assumere la pellicola orodispersibile per 5 settimane.
Se ha subito un intervento chirurgico importante al ginocchio, di solito assumerà la pellicola orodispersibile per 2 settimane.

Se si assume una dose di Svariya superiore a quella prescritta

Contatta immediatamente il medico se hai assunto una dose eccessiva di Svariya film orodispersibile.
L'assunzione di una dose eccessiva di Svariya aumenta il rischio di sanguinamento.

Se dimentica di assumere Svariya

Se ha dimenticato una dose, la assuma non appena se ne ricorda. Assuma la pellicola orodispersibile successiva il giorno seguente e poi continui ad assumere una pellicola orodispersibile al giorno come di consueto.
Non prenda una dose doppia per compensare la compressa orodispersibile dimenticata.

Se interrompe l'assunzione di Svariya
Non interrompa l'assunzione di Svariya senza prima aver consultato il medico, poiché Svariya previene lo sviluppo di una condizione grave.

Per ulteriori informazioni sull'uso di questo medicinale, consulti il medico o il farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, anche questo può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Come altri medicinali simili per ridurre la formazione di coaguli di sangue, Svariya può causare emorragie potenzialmente letali. Un'emorragia eccessiva può portare a un improvviso calo della pressione sanguigna (shock). In alcuni casi l'emorragia potrebbe non essere evidente.

Informi immediatamente il medico se manifesta uno dei seguenti effetti indesiderati:

- **Segni di sanguinamento**
  - emorragia cerebrale o intracranica (i sintomi possono includere mal di testa, debolezza su un lato del corpo, vomito, convulsioni, diminuzione del livello di coscienza e rigidità del collo. Si tratta di un'emergenza medica grave. Rivolgersi immediatamente a un medico!)
  - sanguinamento prolungato o eccessivo
  - debolezza eccezionale, stanchezza, pallore, vertigini, mal di testa, gonfiore inspiegabile, mancanza di respiro, dolore toracico o angina pectoris

  Il medico potrebbe decidere di tenerla sotto osservazione più attenta o di modificare il trattamento.

- **Segni di gravi reazioni cutanee**
  - eruzione cutanea intensa e diffusa, vesciche o lesioni delle mucose, ad esempio nella bocca o negli occhi (sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica).
  - reazione farmacologica che causa eruzione cutanea, febbre, infiammazione degli organi interni, anomalie del sangue e malattia sistemica (sindrome DRESS).

  La frequenza di questi effetti indesiderati è molto rara (fino a 1 su 10.000 persone).

- **Segni di reazioni allergiche gravi**
  - gonfiore del viso, delle labbra, della bocca, della lingua o della gola; difficoltà di deglutizione; orticaria e difficoltà respiratorie; improvviso calo della pressione sanguigna.

La frequenza delle reazioni allergiche gravi è molto rara (reazioni anafilattiche, compreso lo shock anafilattico; possono interessare fino a 1 persona su 10.000) e non comune (angioedema ed edema allergico; possono interessare fino a 1 persona su 100).

Elenco completo dei possibili effetti indesiderati

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)
- riduzione dei globuli rossi che può rendere la pelle pallida e causare debolezza o mancanza di respiro
- sanguinamento nello stomaco o nell'intestino, sanguinamento urogenitale (incluso sangue nelle urine e sanguinamento mestruale abbondante), sanguinamento dal naso, sanguinamento dalle gengive
- sanguinamento nell'occhio (incluso sanguinamento dal bianco degli occhi)
- sanguinamento nei tessuti o in una cavità del corpo (ematoma, lividi)
- tosse con sangue

- sanguinamento dalla pelle o sotto la pelle
- sanguinamento dopo un intervento chirurgico
- fuoriuscita di sangue o liquido dalla ferita chirurgica
- gonfiore agli arti
- dolore agli arti
- compromissione della funzionalità renale (può essere rilevata dagli esami effettuati dal medico)
- febbre
- mal di stomaco, indigestione, nausea o vomito, costipazione, diarrea
- bassa pressione sanguigna (i sintomi possono essere vertigini o svenimenti quando ci si alza in piedi)
- diminuzione della forza e dell'energia generale (debolezza, stanchezza), mal di testa, vertigini
- eruzione cutanea, prurito
- gli esami del sangue possono mostrare un aumento di alcuni enzimi epatici

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)
- emorragia cerebrale o intracranica (vedere sopra, segni di emorragia)
- emorragia in un'articolazione che causa dolore e gonfiore
- trombocitopenia (basso numero di piastrine, cellule che aiutano la coagulazione del sangue)
- reazioni allergiche, comprese reazioni allergiche cutanee
- compromissione della funzionalità epatica (può essere rilevata dagli esami effettuati dal medico)
- gli esami del sangue possono mostrare un aumento della bilirubina, di alcuni enzimi pancreatici o epatici o del numero di piastrine
- svenimenti
- malessere
- battito cardiaco accelerato
- secchezza delle fauci
- orticaria

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000)
- sanguinamento in un muscolo
- colestasi (diminuzione del flusso biliare), epatite, compreso danno epatocellulare (infiammazione del fegato, compreso danno epatico)
- ingiallimento della pelle e degli occhi (ittero)
- gonfiore localizzato
- raccolta di sangue (ematoma) nell'inguine come complicanza della procedura cardiaca in cui viene inserito un catetere nell'arteria della gamba (pseudoaneurisma)

Molto raro (può colpire fino a 1 persona su 10.000)
- accumulo di eosinofili, un tipo di globuli bianchi granulocitici che causano infiammazione nei polmoni (polmonite eosinofila)

Non noto (la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili)
- insufficienza renale dopo un grave sanguinamento
- sanguinamento nel rene, talvolta con presenza di sangue nelle urine, che porta all'incapacità dei reni di funzionare correttamente (nefropatia correlata agli anticoagulanti)
- aumento della pressione nei muscoli delle gambe o delle braccia dopo un'emorragia, che porta a dolore, gonfiore, alterazione della sensibilità, intorpidimento o paralisi (sindrome compartimentale dopo un'emorragia)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta effetti indesiderati, si rivolga al medico o al farmacista. Ciò include anche eventuali effetti indesiderati non elencati in questo foglio illustrativo. È inoltre possibile segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Appendice V.

Segnalando gli effetti indesiderati, contribuisce a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Svariya

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

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione e su ciascuna bustina dopo la dicitura EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Il prodotto deve essere conservato nella confezione originale e non richiede particolari condizioni di conservazione in termini di temperatura.

Non smaltire i medicinali tramite le acque reflue o i rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come smaltire i medicinali che non si utilizzano più. Queste misure contribuiranno a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Svariya
- Il principio attivo è Rivaroxaban
- Gli altri componenti sono
- cellulosa microcristallina, ipromellosa, povidone K30, macrogolglicerolo idrossistearato, sodio lauril solfato, sucralosio, maltodestrina, ossido di ferro rosso, aroma di menta piperita, trietilcitrato, glicerolo

Aspetto di Svariya e contenuto della confezione

Svariya 10 mg Film orodispersibile è un film sottile di colore rosso chiaro, di forma rettangolare, che si dissolve in bocca.

Ogni film orodispersibile è confezionato in una bustina laminata a 4 strati (cioè carta/PET/Alu/PE).

Confezione

10 film orodispersibili
30 film orodispersibili

Non tutte le confezioni sono disponibili in commercio.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Croazia
Produttore

APIS Labor GmbH
Resslstraβe 9

9065 Ebenthal, Austria

Questo foglietto illustrativo è stato aggiornato l'ultima volta nel

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: https://www.ema.europa.eu

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utente

Svariya 15 mg Film orodispersibile
Svariya 20 mg Film orodispersibile
rivaroxaban

Legga attentamente tutto il foglio illustrativo prima di iniziare a prendere questo medicinale perché contiene informazioni importanti per lei.
- Conservi questo foglio illustrativo. Potrebbe essere necessario rileggerlo.
- Per ulteriori informazioni, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto solo per lei. Non lo dia ad altre persone. Potrebbe nuocere loro, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se manifesta effetti indesiderati, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Ciò include eventuali effetti indesiderati non elencati in questo foglio illustrativo. Vedere la sezione 4.

Cosa contiene questo foglio illustrativo

1. Che cos'è Svariya e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di assumere Svariya
3. Come assumere Svariya
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Svariya
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Svariya e a cosa serve

Svariya contiene il principio attivo rivaroxaban.
Svariya è usato negli adulti per:
- prevenire la formazione di coaguli di sangue nel cervello (ictus) e in altri vasi sanguigni del corpo in caso di una forma di aritmia cardiaca chiamata fibrillazione atriale non valvolare.
- trattare la formazione di coaguli di sangue nelle vene delle gambe (trombosi venosa profonda) e nei vasi sanguigni dei polmoni (embolia polmonare) e per prevenire la ricomparsa di coaguli di sangue nei vasi sanguigni delle gambe e/o dei polmoni.

Svariya è usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni e con un peso corporeo di 30 kg o più per:
- trattare i coaguli di sangue e prevenirne la ricomparsa nelle vene o nei vasi sanguigni dei polmoni, dopo un trattamento iniziale di almeno 5 giorni con farmaci iniettabili usati per trattare i coaguli di sangue.

Svariya appartiene a un gruppo di medicinali chiamati agenti antitrombotici. Agisce bloccando un fattore di coagulazione del sangue (fattore Xa) e riducendo così la tendenza del sangue a formare coaguli.

2. Cosa deve sapere prima di assumere Svariya

Non assuma Svariya
- se si è allergici al rivaroxaban o a uno qualsiasi degli altri ingredienti di questo medicinale (elencati nella sezione 6)
- se soffre di sanguinamento eccessivo
- se soffre di una malattia o condizione a carico di un organo del corpo che aumenta il rischio di sanguinamento grave (ad es. ulcera gastrica, lesione o sanguinamento cerebrale, recente intervento chirurgico al cervello o agli occhi)

- se sta assumendo medicinali per prevenire la coagulazione del sangue (ad es. warfarin, dabigatran, apixaban o eparina), tranne quando cambia il trattamento anticoagulante o mentre riceve eparina attraverso una linea venosa o arteriosa per mantenerla aperta
- se soffre di una malattia epatica che comporta un aumento del rischio di sanguinamento
- se è incinta o sta allattando

Non assuma Svariya e informi il medico se una di queste condizioni la riguarda.

Avvertenze e precauzioni
Consulti il medico o il farmacista prima di assumere Svariya.

Prestare particolare attenzione con Svariya

- se si è soggetti a un aumento del rischio di sanguinamento, come potrebbe verificarsi in situazioni quali:
  - grave malattia renale negli adulti e malattia renale moderata o grave nei bambini e negli adolescenti, poiché la funzionalità renale può influire sulla quantità di medicinale che agisce nell'organismo
  - se sta assumendo altri medicinali per prevenire la coagulazione del sangue (ad es. warfarin, dabigatran, apixaban o eparina), quando cambia il trattamento anticoagulante o mentre riceve eparina attraverso una linea venosa o arteriosa per mantenerla aperta (vedere la sezione "Altri medicinali e Svariya")
  - disturbi emorragici
  - pressione arteriosa molto alta, non controllata da trattamento medico
  - malattie dello stomaco o dell'intestino che potrebbero causare sanguinamento, ad esempio infiammazione dell'intestino o dello stomaco, o infiammazione dell'esofago (gola), ad esempio a causa di malattia da reflusso gastroesofageo (malattia in cui l'acido dello stomaco risale nell'esofago) o tumori localizzati nello stomaco, nell'intestino, nel tratto genitale o nel tratto urinario
  - problemi ai vasi sanguigni nella parte posteriore degli occhi (retinopatia)
  - malattia polmonare in cui i bronchi sono dilatati e pieni di pus (bronchiectasia) o precedente sanguinamento dai polmoni
- se si ha una valvola cardiaca protesica
- se si è a conoscenza di una malattia chiamata sindrome da antifosfolipidi (un disturbo del sistema immunitario che causa un aumento del rischio di coaguli di sangue), informare il medico che deciderà se è necessario modificare il trattamento.
- se il medico stabilisce che la pressione sanguigna è instabile o è previsto un altro trattamento o un intervento chirurgico per rimuovere il coagulo di sangue dai polmoni

Se una delle condizioni sopra indicate è applicabile al Suo caso, informi il medico prima di assumere Svariya. 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 assumere Svariya prima e dopo l'intervento esattamente negli orari indicati dal medico.
- Se l'intervento prevede l'uso di un catetere o un'iniezione nella colonna vertebrale (ad es. per anestesia epidurale o spinale o per ridurre il dolore):
  - è molto importante assumere Svariya prima e dopo l'iniezione o la rimozione del catetere esattamente agli orari indicati dal medico
  - informi immediatamente il medico se avverte intorpidimento o debolezza alle gambe o problemi all'intestino o alla vescica dopo la fine dell'anestesia, poiché è necessario un intervento urgente.

Bambini e adolescenti
Svariya Film orodispersibile **non** è **raccomandato per i bambini con peso corporeo inferiore a 30 kg.**
Non ci sono informazioni sufficienti sull'uso di Svariya nei bambini e negli adolescenti nelle indicazioni per adulti.

Altri medicinali e Svariya
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli ottenuti senza prescrizione medica.

- Se sta assumendo
  - alcuni medicinali per le infezioni fungine (ad es. fluconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo), a meno che non siano solo per uso cutaneo
  - compresse di ketoconazolo (utilizzate per trattare la sindrome di Cushing, quando il corpo produce un eccesso di cortisolo)
  - alcuni medicinali per le infezioni batteriche (ad es. claritromicina, eritromicina)
  - alcuni farmaci antivirali per l'HIV/AIDS (ad es. ritonavir)
  - altri medicinali per ridurre la coagulazione del sangue (ad es. enoxaparina, clopidogrel o antagonisti della vitamina K come warfarin e acenocumarolo)
  - farmaci antinfiammatori e analgesici (ad es. naprossene o acido acetilsalicilico)
  - dronedarone, un medicinale per il trattamento dell'aritmia cardiaca
  - alcuni medicinali per il trattamento della depressione (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI))

Se una delle condizioni sopra indicate è applicabile al Suo caso, informi il medico prima di assumere Svariya, poiché l'effetto di Svariya potrebbe essere potenziato. Il medico deciderà se lei debba essere trattato con questo medicinale e se debba essere tenuto sotto stretta osservazione.
Se il medico ritiene che Lei sia a maggior rischio di sviluppare ulcere allo stomaco o all'intestino, potrebbe anche prescrivere un trattamento preventivo contro le ulcere.

- Se sta assumendo
  - alcuni medicinali per il trattamento dell'epilessia (fenitoina, carbamazepina, fenobarbital)
  - erba di San Giovanni (Hypericum perforatum), un prodotto a base di erbe utilizzato per la depressione
  - rifampicina, un antibiotico

  Se una delle condizioni sopra indicate è applicabile al Suo caso, informi il medico prima di assumere Svariya, poiché l'effetto di Svariya potrebbe essere ridotto. Il medico deciderà se deve essere trattato con Svariya e se deve essere tenuto sotto stretta osservazione.

Gravidanza e allattamento
Non assuma Svariya se è incinta o sta allattando. Se esiste la possibilità che lei possa rimanere incinta, utilizzi un contraccettivo affidabile durante il trattamento con Svariya. Se rimane incinta durante il trattamento con questo medicinale, lo comunichi immediatamente al medico, che deciderà come trattarla.

Guida e uso di macchinari
Svariya può causare vertigini (effetto indesiderato comune) o svenimenti (effetto indesiderato non comune) (vedere la sezione 4, "Possibili effetti indesiderati"). Non guidare, andare in bicicletta o utilizzare utensili o macchinari se si è affetti da questi sintomi.

Svariya contiene macrogolglicerolo idrossistearato e sodio
Il macrogolglicerolo idrossistearato può causare disturbi di stomaco e diarrea. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per film orodispersibile, ovvero è essenzialmente "privo di sodio".

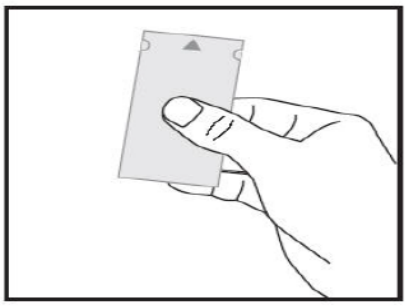
3. Come assumere Svariya

Assuma sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico. In caso di dubbi, consulti il medico o il farmacista.

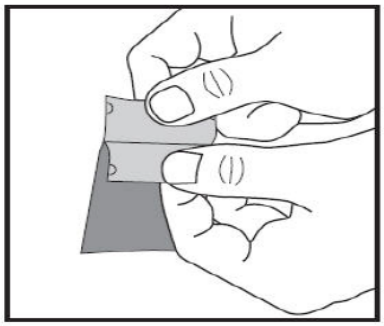
Svariya 15 mg e 20 mg Film orodispersibili sono per uso orale e devono essere assunti con il cibo, con o senza acqua. Lasciare che il film si disintegri in bocca prima di deglutirlo con la saliva.

Istruzioni per la manipolazione di Svariya
Importante: non maneggiare la pellicola orodispersibile con le mani bagnate.

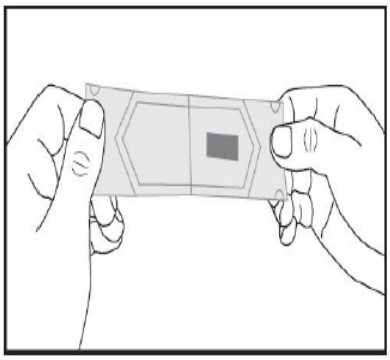
a) Prendere una bustina, individuare il segno a forma di freccia su uno dei lati più corti e tenere la bustina con questo lato rivolto verso l'alto.



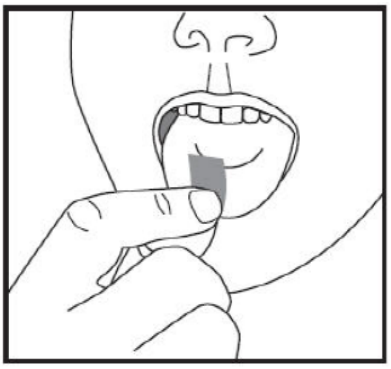
b) Separare delicatamente le due parti della bustina lungo la freccia. Ora è possibile tenere ciascuna parte tra il pollice e l'indice di una mano.



c) Strappare con cautela entrambe le parti della bustina in direzioni opposte fino a separarle. La pellicola orodispersibile è ora visibile e posizionata su una delle parti separate della bustina.



d) Estraete la pellicola orodispersibile dalla bustina con le dita asciutte e mettetela in bocca direttamente sulla lingua. Si disperderà rapidamente, in modo da poter essere facilmente ingerita.



La pellicola orodispersibile deve essere posizionata in bocca, sulla lingua. Prima di posizionare la pellicola orodispersibile sulla lingua, assicurarsi che la bocca sia vuota e le dita asciutte. Una volta aperta la bustina, assumere immediatamente il contenuto.

Quanto assumere
Adulti

- Per prevenire la formazione di coaguli di sangue nel cervello (ictus) e in altri vasi sanguigni del corpo
  La dose raccomandata è di una pellicola orodispersibile di Svariya 20 mg una volta al giorno. In caso di problemi renali, la dose può essere ridotta a una pellicola orodispersibile di Svariya 15 mg una volta al giorno.

- Se è necessario sottoporsi a un intervento per trattare i vasi sanguigni ostruiti nel cuore (chiamata intervento coronarico percutaneo - PCI con inserimento di uno stent), esistono prove limitate a sostegno della riduzione della dose a una compressa orodispersibile di Svariya da 15 mg una volta al giorno (o a una compressa orodispersibile di Svariya da 10 mg una volta al giorno in caso di insufficienza renale) in aggiunta a un farmaco antiaggregante piastrinico come il clopidogrel.

- Per trattare i coaguli di sangue nelle vene delle gambe e nei vasi sanguigni dei polmoni e per prevenire il ripetersi dei coaguli di sangue
  La dose raccomandata è di una compressa orodispersibile di Svariya da 15 mg due volte al giorno per le prime 3 settimane. Per il trattamento dopo 3 settimane, la dose raccomandata è di una compressa orodispersibile di Svariya 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 orodispersibile da 10 mg una volta al giorno o una compressa orodispersibile da 20 mg una volta al giorno.

Se soffre di problemi renali e assume una compressa orodispersibile di Svariya 20 mg una volta al giorno, il medico potrebbe decidere di ridurre la dose per il trattamento dopo 3 settimane a una compressa orodispersibile di Svariya 15 mg una volta al giorno se il rischio di sanguinamento è maggiore del rischio di sviluppare un altro coagulo di sangue.

Bambini e adolescenti

La dose di Svariya dipende dal peso corporeo e sarà calcolata dal medico.

- La dose raccomandata per bambini e adolescenti con **peso corporeo compreso tra 30 kg e meno di 50 kg** è di **una compressa orodispersibile di Svariya 15 mg** una volta al giorno.
- La dose raccomandata per bambini e adolescenti con **peso corporeo pari o superiore a 50 kg** è di una **compressa orodispersibile da 20 mg di Svariya** una volta al giorno.

Assumere ogni dose di Svariya con un sorso di acqua o succo di frutta durante i pasti. Assumere le compresse orodispersibili ogni giorno alla stessa ora. Si consiglia di impostare una sveglia per ricordarsi di assumere il farmaco.
Per i genitori o gli assistenti: osservare il bambino per assicurarsi che assuma l'intera dose.

Poiché la dose di Svariya è basata sul peso corporeo, è importante rispettare le visite mediche programmate perché potrebbe essere necessario adeguare la dose al variare del peso.
Non modificare mai la dose di Svariya da soli. Il medico modificherà la dose se necessario.

Non dividere la pellicola orodispersibile nel tentativo di somministrare una frazione della dose. Se è necessaria una dose inferiore, utilizzare la presentazione alternativa di rivaroxaban (granuli per sospensione orale).

Se si espelle la dose o si vomita

- meno di 30 minuti dopo aver assunto Svariya, prenda una nuova dose.
- più di 30 minuti dopo aver assunto Svariya, non assuma una nuova dose. In questo caso, assuma la dose successiva di Svariya all'ora abituale.

Contattare il medico se si rigurgita o si vomita ripetutamente la dose dopo aver assunto Svariya.

Quando assumere Svariya

Assumere la pellicola orodispersibile ogni giorno fino a quando il medico non le dirà di interrompere il trattamento.
Cercare di assumere la pellicola orodispersibile alla stessa ora ogni giorno per ricordarsi di farlo.
Il medico deciderà per quanto tempo deve continuare il trattamento.

Per prevenire la formazione di coaguli di sangue nel cervello (ictus) e in altri vasi sanguigni del corpo:
Se è necessario ripristinare il normale battito cardiaco mediante una procedura chiamata cardioversione, assuma Svariya agli orari indicati dal medico.

Se dimentica di assumere Svariya

<u>Adulti, bambini e adolescenti:</u>
Se sta assumendo una compressa orodispersibile da 20 mg o una compressa orodispersibile da 15 mg una volta al giorno e ha saltato una dose, la assuma non appena se ne ricorda. Non assuma più di una compressa orodispersibile in un solo giorno per compensare la dose dimenticata. Assuma la compressa orodispersibile successiva il giorno seguente e poi continui ad assumere una compressa orodispersibile una volta al giorno.
<u>Adulti:</u>
Se sta assumendo una compressa orodispersibile da 15 mg due volte al giorno e ha dimenticato una dose, la assuma non appena se ne ricorda. Non assumere più di due film orodispersibili da 15 mg in un solo giorno. Se si dimentica di assumere una dose, è possibile assumere due film orodispersibili da 15

mg contemporaneamente per ottenere un totale di due film orodispersibili (30 mg) in un giorno. Il giorno successivo si deve continuare ad assumere un film orodispersibile da 15 mg due volte al giorno.

Se ha assunto più Svariya del dovuto
Contatta immediatamente il medico se hai assunto una dose eccessiva di Svariya compresse orodispersibili. L'assunzione di una dose eccessiva di Svariya aumenta il rischio di sanguinamento.

Se interrompe l'assunzione di Svariya
Non interrompa l'assunzione di Svariya senza prima aver consultato il medico, poiché Svariya cura e previene condizioni gravi.

Per ulteriori informazioni sull'uso di questo medicinale, consulti il medico o il farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, anche questo può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Come altri medicinali simili per ridurre la formazione di coaguli di sangue, Svariya può causare emorragie potenzialmente letali. Un'emorragia eccessiva può portare a un improvviso calo della pressione sanguigna (shock). In alcuni casi l'emorragia potrebbe non essere evidente.

Informi immediatamente il medico se lei o il bambino manifestate uno dei seguenti effetti indesiderati:

- **Segni di sanguinamento**
  - emorragia cerebrale o intracranica (i sintomi possono includere mal di testa, debolezza su un lato del corpo, vomito, convulsioni, diminuzione del livello di coscienza e rigidità del collo. Si tratta di un'emergenza medica grave. Rivolgersi immediatamente a un medico!)
  - sanguinamento prolungato o eccessivo
  - debolezza eccezionale, stanchezza, pallore, vertigini, mal di testa, gonfiore inspiegabile, mancanza di respiro, dolore toracico o angina pectoris

  Il medico potrebbe decidere di tenerla sotto osservazione più attenta o di modificare il trattamento.

- **Segni di gravi reazioni cutanee**
  - eruzione cutanea intensa e diffusa, vesciche o lesioni delle mucose, ad esempio nella bocca o negli occhi (sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica).
  - reazione farmacologica che causa eruzione cutanea, febbre, infiammazione degli organi interni, anomalie del sangue e malattia sistemica (sindrome DRESS).

  La frequenza di questi effetti indesiderati è molto rara (fino a 1 su 10.000 persone).

- **Segni di reazioni allergiche gravi**
  - gonfiore del viso, delle labbra, della bocca, della lingua o della gola; difficoltà di deglutizione; orticaria e difficoltà respiratorie; improvviso calo della pressione sanguigna.

La frequenza delle reazioni allergiche gravi è molto rara (reazioni anafilattiche, compreso lo shock anafilattico; possono interessare fino a 1 persona su 10.000) e non comune (angioedema ed edema allergico; possono interessare fino a 1 persona su 100).

Elenco completo dei possibili effetti indesiderati riscontrati negli adulti, nei bambini e negli adolescenti

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)
- riduzione dei globuli rossi che può rendere la pelle pallida e causare debolezza o mancanza di respiro
- sanguinamento nello stomaco o nell'intestino, sanguinamento urogenitale (incluso sangue nelle urine e sanguinamento mestruale abbondante), sanguinamento dal naso, sanguinamento dalle gengive
- sanguinamento nell'occhio (incluso sanguinamento dal bianco degli occhi)
- sanguinamento nei tessuti o in una cavità del corpo (ematoma, lividi)
- tosse con sangue
- sanguinamento dalla pelle o sotto la pelle
- sanguinamento dopo un intervento chirurgico
- fuoriuscita di sangue o liquido dalla ferita chirurgica
- gonfiore agli arti
- dolore agli arti
- compromissione della funzionalità renale (può essere rilevata dagli esami effettuati dal medico)
- febbre
- mal di stomaco, indigestione, nausea o vomito, costipazione, diarrea
- bassa pressione sanguigna (i sintomi possono essere vertigini o svenimenti quando ci si alza in piedi)
- diminuzione della forza e dell'energia generale (debolezza, stanchezza), mal di testa, vertigini
- eruzione cutanea, prurito
- gli esami del sangue possono mostrare un aumento di alcuni enzimi epatici

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)
- emorragia nel cervello o all'interno del cranio (vedi sopra, segni di emorragia)
- emorragia in un'articolazione che causa dolore e gonfiore
- trombocitopenia (basso numero di piastrine, cellule che aiutano la coagulazione del sangue)
- reazioni allergiche, comprese reazioni allergiche cutanee
- compromissione della funzionalità epatica (può essere rilevata dagli esami effettuati dal medico)
- gli esami del sangue possono mostrare un aumento della bilirubina, di alcuni enzimi pancreatici o epatici o del numero di piastrine
- svenimenti
- malessere
- battito cardiaco accelerato
- secchezza delle fauci
- orticaria

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000)
- sanguinamento in un muscolo
- colestasi (diminuzione del flusso biliare), epatite, compreso danno epatocellulare (infiammazione del fegato, compreso danno epatico)
- ingiallimento della pelle e degli occhi (ittero)
- gonfiore localizzato
- raccolta di sangue (ematoma) nell'inguine come complicanza della procedura cardiaca in cui viene inserito un catetere nell'arteria della gamba (pseudoaneurisma)

Molto raro (può colpire fino a 1 persona su 10.000)
- accumulo di eosinofili, un tipo di globuli bianchi granulocitici che causano infiammazione ai polmoni (polmonite eosinofila)

Non noto (la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili)
- insufficienza renale dopo un grave sanguinamento
- sanguinamento nel rene, talvolta con presenza di sangue nelle urine, che porta all'incapacità dei reni di funzionare correttamente (nefropatia correlata agli anticoagulanti)

- aumento della pressione nei muscoli delle gambe o delle braccia dopo un'emorragia, che porta a dolore, gonfiore, alterazione della sensibilità, intorpidimento o paralisi (sindrome compartimentale dopo un'emorragia)

Effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti
In generale, gli effetti indesiderati osservati nei bambini e negli adolescenti trattati con Svariya erano simili per tipo a quelli osservati negli adulti e erano principalmente di gravità da lieve a moderata.

Effetti indesiderati osservati più frequentemente nei bambini e negli adolescenti:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)
- mal di testa
- febbre
- sanguinamento dal naso
- vomito

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)
- aumento della frequenza cardiaca
- gli esami del sangue possono mostrare un aumento della bilirubina (pigmento biliare)
- trombocitopenia (basso numero di piastrine, cellule che aiutano la coagulazione del sangue)
- sanguinamento mestruale abbondante

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)
- gli esami del sangue possono mostrare un aumento di una sottocategoria di bilirubina (bilirubina diretta, pigmento biliare)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta effetti indesiderati, si rivolga al medico o al farmacista. Ciò include anche eventuali effetti indesiderati non elencati in questo foglio illustrativo. È inoltre possibile segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione elencato nell'Appendice V. Segnalando gli effetti indesiderati, contribuisce a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Svariya

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

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione e su ciascuna bustina EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Il prodotto deve essere conservato nella confezione originale e non richiede particolari condizioni di conservazione in termini di temperatura.

Non smaltire i medicinali tramite le acque reflue o i rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come smaltire i medicinali che non si utilizzano più. Queste misure contribuiranno a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Svariya

- Il principio attivo è Rivaroxaban
- Gli altri componenti sono
- cellulosa microcristallina, ipromellosa, povidone K30, macrogolglicerolo idrossistearato, sodio lauril solfato, sucralosio, maltodestrina, ossido di ferro rosso, aroma di menta piperita, trietilcitrato, glicerolo.

Descrizione dell'aspetto di Svariya e contenuto della confezione

Svariya 15 mg e 20 mg Film orodispersibile è un Film sottile di colore rosso chiaro, di forma rettangolare, che si dissolve in bocca.

Ogni film orodispersibile è confezionato in una bustina laminata a 4 strati (cioè carta/PET/Alu/PE).

Confezione

10 film orodispersibili
30 film orodispersibili

Non tutte le confezioni possono essere commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Croazia
Produttore

APIS Labor GmbH
Resslstraβe 9
9065 Ebenthal, Austria

Questo foglietto illustrativo è stato aggiornato l'ultima volta nel

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: https://www.ema.europa.eu