

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rivaroxaban Accord 2.5 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 2.5 mg rivaroxaban.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 27.90 mg ta' lactose (bħala monohydrate), ara sezzjoni 4.4.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Pilloli miksija b'rita ta' kulur isfar ċar, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, b'dijametru ta' madwar 6.00 mm, imnaqqxa b'"IL4" fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rivaroxaban Accord, mogħti flimkien ma' acetylsalicylic acid (ASA) waħdu jew ma' ASA flimkien ma' clopidogrel jew ticlopidine, huwa indikat għall-prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti adulti wara sindrome akut tal-koronarja (ACS - *acute coronary syndrome*) b'bijomarkaturi kardijaċi elevati (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Rivaroxaban Accord, mogħti flimkien ma' acetylsalicylic acid (ASA), huwa indikat għall-prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti adulti b'marda tal-arterji koronarji (CAD - *coronary artery disease*) jew marda sintomatika tal-arterji periferali (PAD - *peripheral artery disease*) li għandhom riskju għoli ta' avvenimenti iskemiċi.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża rrakkomandata hija ta' 2.5 mg darbtejn kuljum.

- ACS

Il-pazjenti li jieħdu Rivaroxaban Accord 2.5 mg darbtejn kuljum għandhom jieħdu wkoll doża ta' kuljum ta' 75 - 100 mg ASA jew doża ta' kuljum ta' 75 - 100 mg ASA flimkien ma' doża ta' kuljum ta' 75 mg clopidogrel jew doża standard ta' kuljum ta' ticlopidine.

Il-kura għandha tiġi evalwata b'mod regolari fil-pazjent individwali billi jitqiesu ir-riskji ta' avvenimenti iskemiċi kontra r-riskji ta' fsada. Estensjoni tal-kura għal aktar minn 12-il xahar għandha ssir biss fuq bażi tal-pazjent individwali peress li esperjenza sa 24 xahar hija limitata (ara sezzjoni 5.1).

Kura b'rivaroxaban għandha tinbeda malajr kemm jista' jkun wara stabbilizzazzjoni tal-avveniment ACS (inkluż proċeduri ta' rivaskularizzazzjoni); l-aktar kmieni 24 siegħa wara dħul l-isptar u fil-ħin meta terapija parenterali kontra il-koagulazzjoni tad-demem normalment tkun twaqqfet.

- CAD/PAD

Pazjenti li jieħdu Rivaroxaban Accord 2.5 mg darbtejn kuljum għandhom jieħdu wkoll doża ta' kuljum ta' 75 - 100 mg ASA.

F'pazjenti wara proċedura b'suċċess ta' rivaskularizzazzjoni tar-rigħel (permezz ta' kirurgija jew endovaskulari inklużi proċeduri ibridi) minhabba PAD sintomatika, it-trattament m'għandux jinbada qabel tinkiseb l-emostasi (ara sezzjoni 5.1).

It-tul tat-trattament għandu jiġi determinat għal kull pazjent individwali abbażi ta' evalwazzjonijiet regolari u għandu jiġi kkunsidrat ir-riskju ta' avvenimenti trombotiċi kontra r-riskji ta' fsada.

- ACS, CAD/PAD

L-ghoti flimkien ma' terapija kontra l-plejtlits

F'pazjenti b'avveniment trombotiku akut jew proċedura vaskulari u b'żonn ta' terapija doppja kontra l-plejtlits, il-kontinwazzjoni ta' Rivaroxaban Accord 2.5 mg darbtejn kuljum għandha tiġi evalwata skont it-tip ta' avveniment jew proċedura u l-kors ta' kontra l-plejtlits.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' rivaroxaban 2.5 mg darbtejn kuljum flimkien ma' terapija doppja kontra l-plejtlits ġew studjati biss f'pazjenti

- b'ACS reċenti flimkien ma' ASA flimkien ma' clopidogrel/ticlopidine (ara sezzjoni 4.1), u
- wara proċedura reċenti ta' rivaskularizzazzjoni tar-rigħel minhabba PAD sintomatika flimkien ma' ASA u, jekk applikabbli, użu ta' clopidogrel għal żmien qasir (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1)

Doża maqbuża

Jekk tintnesa doża il-pazjent għandu jkompli bid-doża regolari kif irrakkomandat fil-hin skedat li jmiss. Id-doża m'għandhiex tiġi rduppjata biex tpatti għal doża li tkun inqabżet.

Bidla minn Antagonisti tal-Vitamina K (VKA) għal rivaroxaban

Meta pazjenti jinqalbu minn VKAs għal rivaroxaban, il-valuri tal-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR - *International Normalised Ratio*) jistgħu jkunu elevati b'mod falz wara t-teħid ta' rivaroxaban. L-INR mhux validu biex ikejjel l-attività kontra il-koagulazzjoni tad-demm ta' rivaroxaban, u għalhekk m'għandux jintuża (ara sezzjoni 4.5).

Bidla minn rivaroxaban għall-Antagonisti tal-Vitamina K (VKA)

Hemm potenzjal ta' attività kontra l-koagulazzjoni inadegwata matul bidla minn rivaroxaban għal VKA. Attività kontra l-koagulazzjoni adegwata kontinwa għandha tkun assigurata matul kull bidla għal sustanzi kontra l-koagulazzjoni alternattivi. Għandu jiġi nnutat li rivaroxaban jista' jikkontribwixxi għal INR elevat.

F'pazjenti li qed jaqilbu minn rivaroxaban għal VKA, VKA għandu jingħata fl-istess waqt sakemm l-INR ikun ≥ 2.0 .

Għall-ewwel jumejn tal-perjodu ta' bidla, għandu jintuża d-dożagġ standard tal-bidu ta' VKA segwit minn dożagġ ta' VKA kif iggwidat minn testijiet tal-INR. Waqt li l-pazjenti jkunu fuq rivaroxaban kif ukoll fuq VKA l-INR m'għandux jiġi ttestjat qabel 24 siegħa wara d-doża ta' qabel, iżda qabel id-doża li jmiss ta' rivaroxaban. Ladarba jitwaqqaf Rivaroxaban Accord l-ittestjar tal-INR jista' jsir b'mod affidabbli mill-inqas 24 siegħa wara l-aħħar doża (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

Bidla minn sustanzi parenterali kontra l-koagulazzjoni għal rivaroxaban

Għall-pazjenti li bħalissa qed jirċievu sustanza parenterali kontra l-koagulazzjoni, waqqaf is-sustanza parenterali kontra l-koagulazzjoni u ibda rivaroxaban 0 sa saġhtejn qabel il-hin li fih kien ikun dovut l-ghoti pprogrammat li jmiss tal-prodott mediċinali parenterali (eż. eparini ta' piż molekulari baxx) jew fil-hin tal-waqfien tal-prodott mediċinali parenterali mogħti b'mod kontinwu (eż. eparina mhux frazzjonata fil-vini).

Bidla minn rivaroxaban għal sustanzi parenterali kontra l-koagulazzjoni

Agħti l-ewwel doża tas-sustanza parentali kontra l-koagulazzjoni fil-hin li fih kellha tittiehed id-doża li jmiss ta' rivaroxaban.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

Tagħrif kliniku limitat għal pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-kreatinina ta' 15 - 29 ml/min) jindika li konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma jiżdiedu b'mod sinifikanti. Għalhekk, Rivaroxaban Accord għandu jintuża b'attenzjoni f'dawn il-pazjenti. L-użu mhux irrakkomandat f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' < 15 ml/min (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment renali hafif (tneħħija tal-kreatinina ta' 50 - 80 ml/min) jew b'indeboliment renali moderat (tneħħija tal-kreatinina ta' 30 - 49 ml/min) (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment epatiku

Rivaroxaban Accord huwa kontra-indikat f'pazjenti b'mard epatiku assoċjat ma' koagulopatija u riskju ta' fsada ta' rilevanza klinika inkluż pazjenti li għandhom ċirrozi b'Child Pugh B u C (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2).

Popolazzjoni anzjana

L-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2)
Ir-riskju ta' fsada jiżdied b'żieda fl-età (ara sezzjoni 4.4).

Piż tal-ġisem

L-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2)

Sess

L-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2)

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' rivaroxaban fit-tfal b'età mit-twelid sa 18-il sena għadhom ma' ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli, għalhekk, Rivaroxaban Accord mhux irrakkomandat għall-użu fit-tfal taħt it-18-il sena.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Rivaroxaban Accord huwa għall-użu orali.

Il-pilloli jistgħu jittieħdu mal-ikel jew mingħajr ikel (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

Tfarrik tal-pilloli

Għall-pazjenti li ma jistgħux jibilgħu pilloli sħaħ, il-pillola Rivaroxaban Accord tista' titfarrak u titħallat mal-ilma jew ma' purè tat-tuffieħ immedjatament qabel l-użu u tingħata mill-ħalq. Il-pillola mfarrka tista' tingħata wkoll permezz ta' tubu gastriku (ara sezzjonijiet 5.2 u 6.6).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Fsada attiva ta' sinifikanza klinika.

Ferita jew kondizzjoni, jekk ikkunsidrati li huma ta' riskju sinifikanti għal fsada maġġuri. Dawn jistgħu jinkludu ulċerazzjoni gastro-intestinali kurrenti jew reċenti, il-preżenza ta' neoplażmi malinni f'riskju għoli ta' fsada, korrimient reċenti fil-moħħ jew fis-sinsla, kirurgija reċenti fil-moħħ, fis-sinsla jew fl-ghajnejn, emorraġija reċenti fil-kranju, varici fl-esofagu magħrufa jew issuspettati, malformazzjonijiet arterjovenużi, aneurizmi vaskulari jew anormalitajiet vaskulari maġġuri fis-sinsla jew fil-moħħ.

Kura flimkien ma' kwalunkwe sustanza oħra kontra l-koagulazzjoni tad-demm, eż. eparina mhux frazzjonata (UFH - *unfractionated heparin*), eparini ta' piż molekulari baxx (enoxaparin, dalteparin, eċċ), derivattivi tal-eparina (fondaparinux, eċċ), sustanzi orali kontra l-koagulazzjoni tad-demm (warfarin, dabigatran etexilate, apixaban, eċċ) ħlief f'ċirkustanzi speċifiċi ta' bidla tat-terapija kontra l-koagulazzjoni (ara sezzjoni 4.2) jew meta UFH tingħata f'dożi meħtieġa biex jinżamm kateter ċentrali f'vina jew arterja miftuħ (ara sezzjoni 4.5).

Kura ta' ACS flimkien ma' terapija kontra l-plejtlits f'pazjenti li kellhom puplesija jew attakk iskemiku temporanju (TIA - *transient ischaemic attack*) qabel (ara sezzjoni 4.4).

Trattament ta' CAD/PAD flimkien ma' ASA f'pazjenti li kellhom puplesija emorraġika jew lakunari qabel, jew kwalunkwe puplesija fi żmien xahar (ara sezzjoni 4.4).

Mard tal-fwied assoċjat ma' koagulopatija u riskju ta' fsada klinikament rilevanti inkluż pazjenti b'ċirrozi b'Child Pugh B u Ċ (ara sezzjoni 5.2).

Tqala u treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

F'pazjenti b'ACS, l-effikaċja u s-sigurtà ta' rivaroxaban 2.5 mg darbtejn kuljum ġew investigati flimkien mas-sustanzi kontra l-plejtlits ASA waħdu jew ASA flimkien ma' clopidogrel/ticlopidine. F'pazjenti li għandhom riskju għoli ta' avvenimenti iskemiċi b'CAD/PAD, l-effikaċja u s-sigurtà ta' rivaroxaban 2.5 mg darbtejn kuljum ġew investigati flimkien ma' ASA.

F'pazjenti wara proċedura reċenti ta' rivaskularizzazzjoni tar-rigel minħabba PAD sintomatika, l-effikaċja u s-sigurtà ta' rivaroxaban 2.5 mg darbtejn kuljum ġew investigati flimkien mas-sustanza kontra l-plejtlits ASA waħedha jew ma' ASA flimkien ma' clopidogrel għal żmien qasir. Jekk meħtieġ, terapija doppja kontra l-plejtlits bi clopidogrel għandha tkun għal żmien qasir; terapija doppja kontra l-plejtlits fit-tul għandha tiġi evitata (ara sezzjoni 5.1).

Trattament flimkien ma' sustanzi oħra kontra l-plejtlits, eż. prasugrel jew ticagrelor, ma ġiex studjat u mhux rakkomandat.

Sorveljanza klinika skont il-prattika tas-sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm hija rakkomandata matul il-perjodu ta' kura kollu.

Riskju ta' emorraġija

Bħal b'sustanzi oħra kontra l-koagulazzjoni tad-demm, pazjenti li qed jiehdu Rivaroxaban Accord għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal sinjali ta' fsada. Huwa rakkomandat li jintuza b'kawtela f'kondizzjonijiet b'riskju ogħla ta' emorraġija. L-għoti ta' Rivaroxaban Accord għandu jitwaqqaf jekk isseħħ emorraġija severa (ara sezzjoni 4.9).

Fl-istudji kliniċi fsad mill-mukuża (jiġifieri epistassi, mill-ħanek, gastro-intestinali, mill-apparat ġenitali u tal-awrina inklużi fsada mhux normali mill-vaġina jew żieda ta' fsada menstruwali) u anemija kienu osservati aktar ta' spiss waqt kura fit-tul b'rivaroxaban flimkien ma' terapija b'medicina waħda jew b'żewġ medicini kontra l-plejtlits. Għalhekk, minbarra sorveljanza klinika adegwata, ittestjar fil-laboratorju tal-emoglobina/ematokrita kif meqjus xieraq, jista' jkun ta' valur biex jiġi osservat fsad li ma jidherx u jikkwantifika r-rilevanza klinika ta' fsada evidenti.

Bosta sotto gruppi ta' pazjenti, kif iddettaljat isfel, huma f'riskju miżjud ta' fsada. Għalhekk, l-użu ta' rivaroxaban flimkien ma' terapija b'żewġ medicini kontra l-plejtlits f'pazjenti magħruf li għandhom riskju akbar ta' fsada għandu jiġi bbilanċjat kontra l-benefiċċju f'termini ta' prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi. Barra dan, dawn il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati b'attenzjoni għal sinjali u sintomi ta' kumplikazzjonijiet ta' fsada u anemija wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.8). Kull tnaqqis mhux spjegat fl-emoglobina jew fil-pressjoni, għandu jwassal għal tfittxija ta' post ta' fsada.

Għalkemm kura b'rivaroxaban ma teħtieġx sorveljanza ta' rutina tal-esponiment, il-livelli ta' rivaroxaban imkejla b'analizi kkalibrata u kwantitattiva tal-attività kontra l-fattur Xa jistgħu jkunu utli f'sitwazzjonijiet eċċezzjonali fejn l-għarfien tal-esponiment għall-rivaroxaban jista' jgħin biex jgħarraf deċiżjonijiet kliniċi, eż. doża eċċessiva u kirurgija ta' emerġenza (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Indeboliment renali

F'pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-kreatinina ta' < 30 ml/min), il-livelli ta' rivaroxaban fil-plażma jistgħu jiżdiedu b'mod sinifikanti (medja ta' 1.6 darbiet), u dan jista' jwassal għal zieda fir-riskju ta' fsada.

Rivaroxaban Accord għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' 15 - 29 ml/min. L-użu mhux irrakkomandat f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' < 15 ml/min (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Rivaroxaban għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment renali moderat (tneħħija tal-kreatinina ta' 30 - 49 ml/min) li qed jirċievu prodotti mediċinali oħra fl-istess waqt li jżidu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rivaroxaban (ara sezzjoni 4.5).

Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra

L-użu ta' Rivaroxaban Accord mhux irrakkomandat f'pazjenti li jkunu qed jirċievu kura sistemika fl-istess waqt b'azole-antimycotics (bħal ketoconazole, itraconazole, voriconazole u posaconazole) jew b'inibituri tal-protease tal-HIV (eż. ritonavir). Dawn is-sustanzi attivi huma inibituri qawwija kemm ta' CYP3A4 kif ukoll ta' P-gp, u għalhekk jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma sa grad li jkun klinikament rilevanti (medja ta' 2.6 darbiet) li jista' jwassal għal zieda fir-riskju ta' fsada (ara sezzjoni 4.5).

Għandu jkun hemm attenzjoni jekk il-pazjenti huma kkurati fl-istess waqt bi prodotti mediċinali li jaffettwaw l-emostasi bħall-prodotti mediċinali anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs), acetylsalicylic acid (ASA) u inibituri tal-aggregazzjoni tal-plejtlits jew inibituri selettivi ta' teħid mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs - *serotonin reuptake inhibitors*), u inibituri ta' teħid mill-ġdid ta' serotonin norepinephrine (SNRIs - *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*). Għall-pazjenti f'riskju ta' mard gastro-intestinali ulċerattiv tista' tiġi kkunsidrata kura profilattika xierqa (ara sezzjoni 4.5 u 5.1).

Pazjenti kkurati b'rivaroxaban u sustanzi kontra l-plejtlits għandhom jirċievu kura fl-istess waqt b'NSAIDs biss jekk il-benefiċċju jkun akbar mir-riskju ta' fsada.

Fatturi oħra ta' riskju ta' emorraġija

Bħal b'sustanzi antitrombotiċi oħrajn, rivaroxaban mhux irrakkomandat f'pazjenti b'riskju miżjud ta' fsada bħal:

- disturbi kongenitali jew miksura ta' fsada
- pressjoni għolja severa mhux ikkontrollata fl-arterji
- mard gastro-intestinali ieħor mingħajr ulċeri attivi li potenzjalment jista' jwassal għal komplikazzjonijiet ta' fsada (eż. marda infjammatorja tal-musrana, esofaġite, gastrite u marda ta' refluss gastroesofagali)
- retinopatija vaskulari
- bronkiektasi jew passat ta' fsada mill-pulmun

Għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'ACS u CAD/PAD:

- b'età ta' ≥ 75 sena jekk jingħata flimkien ma' ASA waħdu jew flimkien ma' ASA u clopidogrel jew ticlopidine. Ir-riskju u l-benefiċċju tat-trattament għandhom jiġu evalwati individwalment fuq bażi regolari.
- b'piż tal-ġisem aktar baxx (< 60 kg) jekk jingħata flimkien ma' ASA waħdu jew flimkien ma' ASA u clopidogrel jew ticlopidine.
- Pazjenti b'CAD b'insuffiċjenza severa, sintomatika tal-qalb. *Data* mill-istudju tindika li pazjenti bħal dawn jistgħu jibbenefikaw inqas minn trattament b'rivaroxaban (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti bil-kanċer

Pazjenti b'mard malinn jistgħu jkunu f'riskju ogħla ta' fsada u trombożi fl-istess hin. Il-benefiċċju individwali ta' trattament antitrombotiku għandu jintiżen kontra r-riskju ta' fsada f'pazjenti b'kanċer attiv skont il-post tat-tumur, it-terapija antineoplastika u l-istadju tal-marda. Tumuri li jinsabu fil-passaġġ gastrointestinali jew ġenitourinarju kienu assoċjati ma' riskju akbar ta' fsada waqt it-terapija b'rivaroxaban.

F'pazjenti li għandhom tumuri malinni b'riskju għoli ta' fsada, l-użu ta' rivaroxaban huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti b'valvs prostetiċi

Rivaroxaban m'għandux jintuża għal tromboprofilassi f'pazjenti li reċentement għaddew minn sostituzzjoni transkateter ta' valv aortiku (TAVR - *transcatheter aortic valve replacement*). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' rivaroxaban ma' għewx studjati f'pazjenti b'valvs tal-qalb prostetiċi; għalhekk, m'hemmx data li ssostni li rivaroxaban jipprovi attività kontra l-koagulazzjoni adegwata f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti. Trattament b'Rivaroxaban Accord mhux rakkomandat għal dawn il-pazjenti.

Pazjenti li kellhom puplesija u/jew TIA qabel

Pazjenti b'ACS

Rivaroxaban 2.5 mg huwa kontra-indikat għall-kura ta' ACS f'pazjenti li kellhom puplesija jew TIA qabel (ara sezzjoni 4.3). Ftit pazjenti b'ACS li kellhom puplesija jew TIA qabel għew studjati iżda d-data limitata tal-effikaċja disponibbli tindika li dawn il-pazjenti ma jibbenefikawx mill-kura.

Pazjenti b'CAD/PAD

Pazjenti b'CAD/PAD li kellhom puplesija emorraġika jew lakunari qabel, jew puplesija iskemika, mhux lakunari fix-xahar preċedenti ma' għewx studjati (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti wara proċeduri reċenti ta' rivaskularizzazzjoni tar-rigħel minhabba PAD sintomatika b'puplesija jew TIA preċedenti ma' għewx studjati. Trattament b'Rivaroxaban 2.5 mg għandu jiġi evitat f'dawn il-pazjenti li qed jirċievu terapija doppja kontra l-plejtlits.

Pazjenti bis-sindrome ta' kontra l-fosfolipidi

Sustanzi Orali Kontra l-Koagulazzjoni tad-Demm li jaġixxu b'mod dirett (DOACs - *Direct acting Oral Anticoagulants*) inkluż rivaroxaban mhumie x rakkomandati għal pazjenti bi storja ta' trombożi li huma dijanjostikati bis-sindrome ta' kontra l-fosfolipidi. B'mod partikolari għal pazjenti li huma pożittivi tripli (għall-antikoagulant lupus, għall-antikorpi kontra cardiolipin, u għall-antikorpi anti-beta 2-glycoprotein I), it-trattament b'DOACs jista' jkun assoċjat ma' rati miżjudi ta' avvenimenti trombotiċi rikorrenti mqabbla ma' terapija ta' antagonisti tal-vitamina K.

Anestesija jew titqib fis-sinsla tad-dahar/epidurali

Meta tintuża anestesija newroassjali (anestesija fis-sinsla tad-dahar/epidurali) jew titqiba fis-sinsla tad-dahar/epidurali, pazjenti kkurati b'sustanzi antitrombotiċi għall-prevenzjoni ta' komplikazzjonijiet tromboemboliċi huma f'riskju li jiżviluppaw ematoma epidurali jew fis-sinsla tad-dahar li tista' twassal għal paralisi fit-tul jew permanenti. Ir-riskju ta' dawn l-avvenimenti jista' jiżdied bl-użu wara operazzjoni ta' kateters epidurali *indwelling* jew bl-użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li jaffettwaw l-emostasi. Ir-riskju jista' jiżdied ukoll minn titqib epidurali jew fis-sinsla tad-dahar trawmatiku jew ripetut. Il-pazjenti għandhom jiġu monitorjati b'mod frekwenti għal sinjali u sintomi ta' indeboliment newroloġiku (eż. tneimnim jew dgħjufija fir-rigħlejn, disfunzjoni tal-imsaren jew tal-bużżieqa tal-awrina). Jekk jiġi osservat kompromess newroloġiku, tkun meħtieġa dijanjosi u kura urgenti. Qabel l-intervent newroassjali t-tabib għandu jikkunsidra l-benefiċċju potenzjali kontra ir-riskju f'pazjenti li jieħdu sustanzi kontra l-koagulazzjoni jew f'pazjenti li se jieħdu sustanzi kontra l-koagulazzjoni għal tromboprofilassi. M'hemmx l-ebda esperjenza klinika bl-użu ta' Rivaroxaban 2.5 mg u sustanzi kontra l-plejtlits f'dawn is-sitwazzjonijiet. Inibituri tal-aggregazzjoni tal-plejtlits għandhom jitwaqqfu kif issuġġerit mill-informazzjoni għal min jippreskrivi tal-manifattur. Biex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' fsada assoċjata mal-użu fl-istess waqt ta' rivaroxaban u anestesija newroassjali (epidurali/fis-sinsla tad-dahar) jew titqiba fis-sinsla tad-dahar, ikkunsidra l-

profil farmakokinetiku ta' rivaroxaban. Tqegħid jew tneħħija ta' kateter epidurali jew titqiba lumbari huwa l-aħjar li jitwettqu meta l-effett kontra l-koagulazzjoni ta' rivaroxaban huwa stmat li hu baxx (ara sezzjoni 5.2). Madankollu, il-ħin eżatt biex jintlaħaq effett kontra l-koagulazzjoni baxx biżżejjed f'kull pazjent mhux magħruf.

Rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ qabel u wara proċeduri invażivi u intervent kirurġiku

Jekk tkun meħtieġa proċedura invażiva jew intervent kirurġiku, Rivaroxaban Accord 2.5 mg għandu jitwaqqaf mill-inqas 12-il siegħa qabel l-intervent, jekk hu possibbli u skont il-gudizzju kliniku tat-tabib. Jekk pazjent ikollu operazzjoni ppjanata u ma jkunx mixtieq effett kontra l-plejtlits, inibituri tal-aggregazzjoni tal-plejtlits għandhom jitwaqqafu kif indikat fl-informazzjoni dwar kif tippreskrivi tal-manifattur. Jekk il-proċedura ma tistax tiġi ttardjata r-riskju oġġla ta' fsada għandu jiġi evalwat kontra l-urġenza tal-intervent.

Wara proċedura invażiva jew intervent kirurġiku Rivaroxaban Accord għandu jerga' jinbeda kemm jista' jkun malajr jekk is-sitwazzjoni klinika tippermetti u jekk tkun giet stabbilita emostasi adegwata kif determinat mit-tabib li qed jikkura (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni anzjana

Żieda fl-età tista' iżżid ir-riskju emorraġiku (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Reazzjonijiet dermatoloġiċi

Reazzjonijiet serji tal-ġilda, li jinkludu is-sindrome ta' Stevens-Johnson/nekrolisi tossika tal-epidermide u s-sindrome DRESS, ġew irrappurtati waqt sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq f'assoċjazzjoni mal-użu ta' rivaroxaban (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti jidhru li huma fl-oġġla riskju għal dawn ir-reazzjonijiet kmieni fil-kors tat-terapija: fil-maġġoranza tal-każijiet il-bidu tar-reazzjoni sseħħ fl-ewwel ġimgħat ta' trattament. Rivaroxaban għandu jitwaqqaf mal-ewwel dehra ta' raxx sever tal-ġilda (eż. li jkun qed jinfirx, qawwi u/jew bl-infafet), jew kwalunkwe sinjal ieħor ta' sensittività eċċessiva flimkien ma' leżjonijiet fil-mukoża.

Informazzjoni dwar sustanzi mhux attivi

Rivaroxaban Accord fih lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, defiċjenza totali ta' lactase jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose, m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Inibituri ta' CYP3A4 u ta' P-gp

L-ġħoti ta' rivaroxaban flimkien ma' ketoconazole (400 mg darba kuljum) jew ritonavir (600 mg darbtejn kuljum), wasslu għal żieda ta' 2.6 darbiet / 2.5 darbiet fil-medja ta' l-AUC ta' rivaroxaban, u żieda ta' 1.7 darbiet / 1.6 darbiet fil-medja ta' C_{max} ta' rivaroxaban, b'żidiet sinifikanti fl-effetti farmakodinamiċi li jistgħu jwasslu għal żieda fir-riskju ta' fsada. Għalhekk, l-użu ta' rivaroxaban mhux irrakkomandat f'pazjenti li jkun qegħdin jirreċevu kura sistemika fl-istess waqt b'azole-antimycotics bħal ketoconazole, itraconazole, voriconazole u posaconazole jew b'inibituri tal-protease tal-HIV. Dawn is-sustanzi attivi huma inibituri qawwija kemm ta' CYP3A4 kif ukoll ta' P-gp (ara sezzjoni 4.4).

Sustanzi attivi li jinibixxu b'mod qawwi wieħed biss mir-rotot ta' eliminazzjoni ta' rivaroxaban, CYP3A4 jew P-gp, huma mistennija li jżidu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rivaroxaban fi kwantità inqas. Per eżempju, clarithromycin (500 mg darbtejn kuljum), ikkunsidrat bħala inibitur qawwi ta' CYP3A4 u inibitur moderat ta' P-gp, wassal għal żieda ta' 1.5 darbiet fil-medja tal-AUC ta' rivaroxaban u żieda ta' 1.4 darbiet f' C_{max} . L-interazzjoni ma' clarithromycin x'aktarx li mhix klinikament rilevanti fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti iżda tista' tkun potenzjalment sinifikanti f'pazjenti b'riskju għoli. (Għall-pazjenti b'indeboliment renali: ara sezzjoni 4.4).

Erythromycin (500 mg tliet darbiet kuljum), li jinibixxi CYP3A4 u P-gp b'mod moderat, wassal għal żieda ta' 1.3 darbiet fil-medja ta' l-AUC u C_{max} ta' rivaroxaban. L-interazzjoni ma' erythromycin x'aktarx li mhix klinikament rilevanti fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti iżda tista' tkun potenzjalment sinifikanti f'pazjenti b'riskju għoli.

F'individwi b'indeboliment renali hafif erythromycin (500 mg tliet darbiet kuljum) wassal għal żieda ta' 1.8 darbiet fl-AUC medja ta' rivaroxaban u żieda ta' 1.6 darbiet fis- C_{max} meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni renali normali. F'individwi b'indeboliment renali moderat, erythromycin wassal għal żieda ta' darbtejn fl-AUC medja ta' rivaroxaban u żieda ta' 1.6 darbiet fis- C_{max} meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni renali normali. L-effett ta' erythromycin jiżdied ma dak ta' indeboliment renali (ara sezzjoni 4.4).

Fluconazole (400 mg darba kuljum), ikkunsidrat bħala inibitur moderat ta' CYP3A4, wassal għal żieda ta' 1.4 darbiet fl-AUC medja ta' rivaroxaban u żieda ta' 1.3 darbiet f' C_{max} medja. L-interazzjoni ma' fluconazole x'aktarx li mhix klinikament rilevanti fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti iżda tista' tkun potenzjalment sinifikanti f'pazjenti b'riskju għoli. (Għall-pazjenti b'indeboliment renali: ara sezzjoni 4.4).

Minhabba *data* klinika limitata disponibbli b'dronedarone, għoti flimkien ma' rivaroxaban għandu jiġi evitat.

Sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm

Wara l-għoti ta' enoxaparin (doża waħda ta' 40 mg) flimkien ma' rivaroxaban (doża waħda ta' 10 mg), kien osservat effett addittiv fuq l-attività ta' kontra l-fattur Xa mingħajr l-ebda effetti oħrajn fuq it-testijiet tal-koagulazzjoni (PT, aPTT). Enoxaparin ma kellux effett fuq il-farmakokinetika ta' rivaroxaban.

Minhabba ż-żieda fir-riskju ta' fsada, għandha tingħata attenzjoni jekk il-pazjenti jkunu kkurati fl-istess waqt b'xi sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm oħrajn (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

NSAIDs/inibituri ta' l-aggregazzjoni tal-plejtlits

Ma kienx osservat titwil ta' rilevanza klinika fil-hin ta' fsada wara l-għoti ta' rivaroxaban (15 mg) flimkien ma' naproxen 500 mg. Madankollu, jista' jkun hemm individwi b'rispons farmakodinamiku iżjed prominenti.

Ma kienu osservati l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi jew farmakodinamiċi ta' sinifikanza klinika meta rivaroxaban ingħata flimkien ma' 500 mg ta' acetylsalicylic acid.

Clopidogrel (doża għolja tal-bidu ta' 300 mg segwita minn doża ta' manteniment ta' 75 mg) ma weriex interazzjoni farmakokinetika b'rivaroxaban (15 mg), iżda kienet osservata żieda rilevanti fil-hin ta' fsada f'sotto-grupp ta' pazjenti li ma kienitx ikkorrelata ma' l-aggregazzjoni tal-plejtlits, P-selectin, jew mal-livelli ta' riċetturi ta' GPIIb/IIIa.

Għandha tingħata attenzjoni jekk il-pazjenti jkunu kkurati fl-istess waqt b'NSAIDs inkluż acetylsalicylic acid u b'inibituri ta' l-aggregazzjoni tal-plejtlits, għax dawn il-prodotti mediċinali tipikament iżidu r-riskju ta' fsada (ara sezzjoni 4.4).

SSRIs/SNRIs

Bħal b'sustanzi oħra kontra l-koagulazzjoni tad-demm tista' teżisti l-possibbiltà li l-pazjenti jkunu f'riskju akbar ta' fsada f'każ ta' użu flimkien ma' SSRIs jew SNRIs minhabba l-effett irrappurtat tagħhom fuq il-plejtlits. Meta ntuża fl-istess waqt fil-programm kliniku ta' rivaroxaban, kienu osservati rati numerikament oghla ta' fsada klinikament rilevanti maġġuri jew mhux maġġuri fil-gruppi ta' trattament kollha.

Warfarin

Bidla tal-pazjenti mill-antagonist ta' vitamina K, warfarin (INR 2.0 sa 3.0) għal rivaroxaban (20 mg) jew minn rivaroxaban (20 mg) għal warfarin (INR 2.0 sa 3.0) ziedet il-hin ta' prothrombin/INR (Neoplastin) aktar minn b'mod addittiv (jistgħu jiġu osservati valuri individwali ta' INR sa 12), filwaqt li l-effetti fuq aPTT, inibizzjoni tal-attività ta' Fattur Xa u l-potenzjal ta' thrombin endoġenu kienu addittivi.

Jekk ikun mixtieq li jiġu ttestjati l-effetti farmakodinamiċi ta' rivaroxaban matul il-perijodu ta' bidla, jistgħu jintużaw attività kontra l-Fattur Xa, PICT, u Heptest għax dawn it-testijiet ma kinux affettwati minn warfarin. Fir-raba' jum wara l-aħħar doża ta' warfarin, it-testijiet kollha (inklużi PT, aPTT, inibizzjoni tal-attività ta' Fattur Xa u ETP) irriflettaw biss l-effett ta' rivaroxaban. Jekk ikun mixtieq li jiġu ttestjati l-effetti farmakodinamiċi ta' warfarin matul il-perijodu ta' bidla, il-kejl ta' INR jista' jintuża f' C_{trough} ta' rivaroxaban (24 siegħa wara t-tehid ta' qabel ta' rivaroxaban) għax dan it-test huwa affettwat b'mod żgħir hafna minn rivaroxaban f'dan il-waqt. Ma kienux osservati interazzjonijiet farmakokinetiċi bejn warfarin u rivaroxaban.

Indotturi ta' CYP3A4

L-ghoti ta' rivaroxaban flimkien ma' l-indottur qawwi ta' CYP3A4, rifampicin , wassal għal tnaqqis ta' madwar 50% fl-AUC medja ta' rivaroxaban, bi tnaqqis parallel fl-effetti farmakodinamiċi tiegħu. L-użu ta' rivaroxaban flimkien ma' indotturi qawwija oħrajn ta' CYP3A4 (eż. phenytoin, carbamazepine, phenobarbital jew St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)), jista' jwassal ukoll għal tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma. Għalhekk għoti flimkien ta' indotturi qawwija ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat sakemm il-pazjent ma jkunx osservat mill-viċin għal sinjali u sintomi ta' trombozi.

Terapiji fl-istess waqt oħrajn

Ma kienux osservati l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi jew farmakodinamiċi ta' sinifikanza klinika meta rivaroxaban ingħata flimkien ma' midazolam (substrat ta' CYP3A4), digoxin (substrat ta' P-gp), atorvastatin (substrat ta' CYP3A4 u P-gp) jew omeprazole (inibitur tal-pompi tal-protoni). Rivaroxaban la jinibixxi u lanqas jindotta isoformi maġġuri ta' CYP bħal CYP3A4. Ma kienet osservata l-ebda interazzjoni ta' rilevanza klinika mal-ikel (ara sezzjoni 4.2).

Parametri tal-laboratorju

Il-parametri tat-tagħqid tad-demem (eż. PT, aPTT, Hep Test) huma affettwati kif mistenni mill-mod ta' azzjoni ta' rivaroxaban (ara sezzjoni 5.1).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' rivaroxaban ma ġewx stabbiliti f'nisa tqal. Studji fl-annimali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Minhabba l-potenzjal ta' tossiċità riproduttiva, r-riskju intrinsiku ta' fsada u l-evidenza li rivaroxaban jgħaddi mill-plaċenta, rivaroxaban huwa kontra-indikat waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jevitaw li joħorgu tqal waqt kura b'rivaroxaban.

Treddigh

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' rivaroxaban ma ġewx stabbiliti f'nisa li jkun qed iredgħu. Tagħrif mill-annimali jindika li rivaroxaban jitneħħa fil-ħalib. Għalhekk, rivaroxaban huwa kontra-indikat waqt it-treddigh (ara sezzjoni 4.3). Għandha tittiehed deċiżjoni jekk jitwaqqafx it-treddigh jew jekk titwaqqafx/tastjieni mit-terapija.

Fertilità

Ma sarux studji speċifiċi b'rivaroxaban fuq il-bnedmin biex jiġu evalwati l-effetti fuq il-fertilità. Fi studju dwar il-fertilità maskili u femminili fuq il-firien ma kinux osservati effetti (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Rivaroxaban għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Kienu rrapportati reazzjonijiet avversi bħal sinkope (frekwenza: mhux komuni) u sturdament (frekwenza: komuni) (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li jkollhom esperjenza ta' dawn ir-reazzjonijiet avversa m'għandhomx isuqu jew ihaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Is-sigurtà ta' rivaroxaban giet evalwata fi tlettax-il studju piviali ta' fażi III (ara Tabella 1).

B'kollox, 69,608 pazjent adult f'dsatax-il studju ta' fażi III u 488 pazjent pedjatriku f'żewġ studji ta' fażi II u żewġ studji ta' fażi III esposti għal rivaroxaban.

Tabella 1: Numru ta' pazjenti studjati, id-doża totali ta' kuljum u t-tul massimu tal-kura fi studji ta' fażi III fuq pazjenti adulti u pedjatriċi

Indikazzjoni	Numru ta' pazjenti*	Doża totali ta' kuljum	Tul massimu ta' kura
Prevenzjoni ta' tromboemboliżmu fil-vini (VTE - <i>venous thromboembolism</i>) f'pazjenti adulti li qed jagħmlu kirurġija ppjanata ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa	6,097	10 mg	39 ġurnata
Prevenzjoni ta' VTE f'pazjenti medikament morda	3,997	10 mg	39 ġurnata
Kura ta' trombożi fil-vini tal-fond (DVT - <i>deep vein thrombosis</i>), emboliżmu pulmonari (PE - <i>pulmonary embolism</i>) u prevenzjoni ta' rikorrenza	6,790	Jum 1 - 21: 30 mg Jum 22 u 'l quddiem: 20 mg Wara mill-inqas 6 xhur: 10 mg jew 20 mg	21 xahar
Trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' rikorrenza ta' VTE fi trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom u fi tfal b'età ta' inqas minn 18-il sena wara l-bidu ta' trattament standard kontra l-koagulazzjoni tad-demm	329	Doża aġġustata għall-piż tal-ġisem biex jinkiseb esponiment simili għal dak osservat f'adulti ttrattati għal DVT b'20 mg rivaroxaban darba kuljum	12-il xahar
Prevenzjoni ta' puplesjia u ta' emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari	7,750	20 mg	41 xahar
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti wara ACS	10,225	5 mg jew 10 mg rispettivament, mogħti flimkien ma' ASA jew flimkien ma' ASA u clopidogrel jew ticlopidine	31 xahar
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti b'CAD/PAD	18,244	5 mg mogħtija flimkien ma' ASA jew 10 mg waħedhom	47 xahar
	3,256**	5 mg mogħtija flimkien ma' ASA	42 xahar

*Pazjenti esposti għal tal-inqas doża waħda ta' rivaroxaban

** Mill-istudju VOYAGER PAD

Ir- reazzjonijiet avversi rappurtati bl-aktar mod komuni f'pazjenti li jirċievu rivaroxaban kienu fsad (ara wkoll sezzjoni 4.4. u "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula" taht) (Tabella 2). L-aktar fsad rappurtat b'mod komuni kien epistassi (4.5 %) u emorragija mill-apparat gastrointestinali (3.8 %).

Tabella 2. Rati ta' avvenimenti ta' fsada* u anemija f'pazjenti esposti għal rivaroxaban matul l-istudji kompluti ta' fażi III fuq pazjenti adulti u pedjatriċi

Indikazzjoni	Kull fsada	Anemija
Prevenzjoni ta' VTE f'pazjenti adulti li qed jagħmlu kirurġija ppjanata ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa	6.8% tal-pazjenti	5.9% tal-pazjenti
Prevenzjoni ta' VTE f'pazjenti medikament morda	12.6% tal-pazjenti	2.1% tal-pazjenti
Trattament ta' DVT, PE u prevenzjoni ta' rikorrenza	23% tal-pazjenti	1.6% tal-pazjenti
Trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' rikorrenza ta' VTE fi trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom u fi tfal b'età ta' inqas minn 18-il sena wara l-bidu ta' trattament standard kontra lkoagulazzjoni tad-demm	39.5% tal-pazjenti	4.6% tal-pazjenti
Prevenzjoni ta' puplesjia u ta' emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari	28 kull 100 sena ta' pazjent	2.5 kull 100 sena ta' pazjent
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti wara ACS	22 kull 100 sena ta' pazjent	1.4 kull 100 sena ta' pazjent
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti b'CAD/PAD	6.7 kull 100 sena ta' pazjent	0.15 kull 100 sena ta' pazjent**
	8.38 kull 100 sena ta' pazjent [#]	0.74 kull 100 sena ta' pazjent*** [#]

* Għall-istudji kollha ta' rivaroxaban l-avvenimenti kollha ta' fsada huma miġbura, irrappurtati u aġġudikati.

** Fl-istudju COMPASS, hemm inċidenza baxxa ta' anemija peress li ġie applikat approċċ selettiv għall-ġbir ta' avvenimenti avversi

*** Ġie applikat approċċ selettiv għall-ġbir ta' avvenimenti avversi

Mill-istudju VOYAGER PAD

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi rappurtati b'rivaroxaban f'pazjenti adulti u pedjatriċi huma miġbura fil-qosor f'Tabella 3 taht skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi (f'MedDRA) u l-frekwenza.

Il-frekwenzi huma definiti bħala:

komuni (ħafna $\geq 1/10$)

komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)

mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$)

rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$)

rari ħafna ($< 1/10,000$)

mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

Tabella 3: Ir-reazzjonijiet avversi kollha rrappurtati f'pazjenti adulti fi studji kliniċi ta' fażi III jew matul l-użu ta' wara t-tqeghid fis-suq* u f'żewġ studji ta' fażi II u żewġ studji ta' fażi III f'pazjenti pedjatriċi

Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna	Mhux Maghruf
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika				
Anemija (li tinkludi l-parametri rispettivi tal-laboratorju)	Tromboċitosi (li tinkludi żieda fl-għadd tal-plejtlits) ^A , Tromboċitopenija			
Disturbi fis-sistema immuni				
	Reazzjoni allergika, dermatite allergika, Anġjoedima u edima allergika		Reazzjonijiet anafilattiċi inkluż xokk anafilattiku	
Disturbi fis-sistema nervuża				
Sturdament, uġiġh ta' ras	Emorraġija ċerebrali u fil-kranju, sinkope			
Disturbi fl-għajnejn				
Emorraġija fl-għajnejn (li tinkludi emorraġija fil-konguntiva)				
Disturbi fil-qalb				
	Takikardija			
Disturbi vaskulari				
Pressjoni baxxa, ematoma				
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali				
Fsada mill-imnieher, emoptisi			Pnewmonja eosinofilika	
Disturbi gastro-intestinali				
Fsada mill-ħanek, emorraġija fl-apparat gastro-intestinali (li tinkludi emorraġija mir-rektum), uġiġh gastro-intestinali u addominali, dispepsja, tqalligħ, stitikezza ^A , dijarea, rimettar ^A	Ħalq xott			
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				
Żieda fit-transaminases	Indeboliment tal-fwied, Żieda fil-bilirubina, żieda ta' alkaline phosphatase ^A fid-demm, żieda ta' GGT ^A	Suffejra, żieda fil-bilirubina konjugata (flimkien ma' jew mingħajr żieda fl-istess waqt ta' ALT), Kolestasi, Epatite (inkluż ħsara epatoċellulari)		

Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna	Mhux Maghruf
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda				
Ħakk (li jinkludi każijiet mhux komuni ta' ħakk ġeneralizzat), raxx, ekimożi, emorraġija mill-ġilda u taht il-ġilda	Urtikarja		Sindrome ta' Stevens-Johnson / Nekrolisi Tossika tal-Epidermide, sindrome DRESS	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi				
Ugħi fl-estremittajiet ^A	Fsada fil-ġogi	Emorraġija fil-muskoli		Sindrome tal-kompartiment sekondarju għall-fsada
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja				
Emorraġija fl-apparat urinogenitali (li tinkludi demm fl-awrina u mestrwazzjoni esagerata ^B), indeboliment renali (li jinkludi żieda tal-kreatinina fid-demm, żieda tal-urea fid-demm) ^A				Insuffiċjenza tal-kliewi/insuffiċjenza akuta tal-kliewi sekondarja għall-fsada suffiċjenti biex tikkawża ipoperfużjoni, Nefropatija relatata ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata				
Deni ^A , edima periferali, tnaqqis fis-saħħa u l-enerġija ġenerali (li jinkludi għeja u astenja)	Ma thossokx tajjeb (li jinkludi telqa ġeneralizzata)	Edima lokalizzata ^A		
Investigazzjonijiet				
	Żieda fl-LDH ^A , żieda fil-lipase ^A , żieda fl-amylase ^A			

Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna	Mhux Maghruf
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura				
Emorraġija wara xi proċedura (li tinkludi anemija wara kirurġija, u emorraġija minn ferita), tbengil, tnixxija mill-ferita ^A		Pseudonewwriżma vaskulari ^C		

A: osservati fil-prevenzjoni ta' VTE f'pazjenti adulti li se jagħmlu kirurġija ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa ppjanata

B: osservata fil-kura ta' DVT, PE u fil-prevenzjoni ta' rikorrenza peress li komuni ħafna f'nisa <55 sena

C: osservata b'ħala mhux komuni fil-prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti wara ACS (wara intervent perkutanju fil-qalb)

* Ġie applikat approċċ selettiv speċifikat minn qabel għall-ġbir ta' avvenimenti avversi fi studji magħżula ta' fażi III. L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ma żdieditx u ma ġiet identifikata l-ebda reazzjoni avversa tal-medicina ġdida wara l-analiżi ta' dawn l-istudji.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Minħabba l-mod ta' azzjoni farmakoloġika, l-użu ta' rivaroxaban jista' jkun assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' fsada mohbija jew li tidher minn kull tessut jew organu, li tista' tirriżulta f'anemija wara l-emorraġija. Is-sinjali, sintomi, u s-severità (inkluż riżultat fatali) se jvarjaw skont il-post u l-grad, jew skont il-vastità tal-fsada u/jew anemija (ara sezzjoni 4.9 "Immaniġġar ta' Fsada"). Fl-istudji kliniċi fsada mill-mukuża (jiġifieri epistassi, mill-ħanek, gastro-intestinali, sistema ġenitali u tal-awrina inklużi fsada mhux normali mill-vaġina jew żieda ta' fsada menstruwali) u anemija kienu osservati aktar ta' spiss waqt kura fit-tul b'rivaroxaban meta mqabbla ma' kura b'VKA. Għalhekk, minbarra sorveljanza klinika adegwata, ittestjar tal-laboratorju tal-emoglobina/ematokrita jista' jkun ta' valur biex jinkixef fsad li ma jidherx u jikkwantifika r-rilevanza klinika ta' fsada evidenti, kif meqjus xieraq. Ir-riskju ta' fsad jista' jiżdied f'ċerti gruppi ta' pazjenti, eż. daww il-pazjenti bi pressjoni arterjali għolja severa mhux ikkontrollata u/jew kura fl-istess waqt li għandha effett fuq l-emostasi (ara sezzjoni 4.4 "Riskju ta' emorraġija"). Fsada mestrwali tista' tkun intensifikata u/jew imtawwla. Komplikazzjonijiet emorraġiċi jistgħu jidhru b'ħala dgħufija, dehra pallida, sturdament, uġiġħ ta' ras jew nefha mhux spjegata, qtugħ ta' nifs u xokk mhux spjegat. F'xi każijiet b'ħala konsegwenza ta' anemija kienu osservati sintomi ta' iskemija kardijaka b'ħal uġiġħ fis-sider jew aġina pectoris. Komplikazzjonijiet magħrufa sekondarji għal fsada severa b'ħal sindrome tal-kompartiment u insuffiċjenza tal-kliwi kkawżati minn perfużjoni baxxa, jew nefropatija relatata ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demmi kienu rrapportati b'rivaroxaban. Għalhekk, il-possibbiltà ta' emorraġija għandha tkun ikkunsidrata fl-evalwazzjoni tal-kondizzjoni f'kull pazjent li jkun ingħata sustanza kontra l-koagulazzjoni tad-demmi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġi rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitaraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendix V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Kienu rrapportati każijiet rari ta' doża eċċessiva sa 1,960 mg. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi osservat bir-reqqa għal komplikazzjonijiet ta' fsada jew reazzjonijiet avversi oħra (ara sezzjoni "Immaniġġar ta' fsada"). Minħabba assorbiment limitat huwa mistenni effett massimu bl-ebda żieda oħra fl-esponiment medju fil-plażma b'dożi supratherapeutiċi ta' 50 mg rivaroxaban jew aktar.

Hemm disponibbli sustanza speċifika li treġġa' lura (andexanet alfa) li tantagonizza l-effett farmakodinamiku ta' rivaroxaban (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' andexanet alfa).

Jista' jkun ikkunsidrat l-użu ta' faħam attivati biex inaqas l-assorbiment f'każ ta' doża eċċessiva ta' rivaroxaban.

Immaniġġar ta' fsada

Jekk isseħħ kumplikazzjoni ta' fsada f'pazjent li qed jirċievi rivaroxaban, l-ġhoti li jmiss ta' rivaroxaban għandu jiġi ttardjat jew il-kura għandha titwaqqaf kif jixraq. Rivaroxaban għandu half-life ta' madwar 5 sa 13-il siegħa (ara sezzjoni 5.2). L-immaniġġar għandu jkun individwalizzat skont is-severità u l-post tal-emorraġija. Kura sintomatika xierqa, bħal kompressjoni mekkanika (eż. għall-epistassi severa), emostasi kirurgika flimkien ma' proċeduri ta' kontroll ta' fsada, sostituzzjoni ta' fluwidu u appoġġ emodinamiku, prodotti tad-dem (ċelluli ħomor ippakkjati jew plażma friska ffrizata, skont l-anemija assoċjata jew koagulopatija) jew plejtlits, jistgħu jintużaw skont il-ħtieġa. Jekk il-fsada ma tkunx tista' tiġi kkontrollata permezz tal-miżuri msemmija fuq, għandu jiġi kkunsidrat l-ġhoti ta' sustanza speċifika li treġġa' lura lill-inibitur tal-fattur Xa (andexanet alfa), li tantagonizza l-effett farmakodinamiku ta' rivaroxaban, jew l-ġhoti ta' sustanza speċifika li tgħin fil-koagulazzjoni, bħal konċentrat ta' kumpless ta' prothrombin (PCC - *prothrombin complex concentrate*), konċentrat ta' kumpless ta' prothrombin attivati (APCC - *activated prothrombin complex concentrate*) jew fattur VIIa rikombinanti (r-FVIIa - *recombinant factor VIIa*). Madankollu, bħalissa hemm esperjenza klinika limitata ħafna bl-użu ta' dawn il-prodotti mediċinali f'individwi li jkunu qed jirċievu rivaroxaban. Ir-rakkomandazzjoni hija bbażata wkoll fuq tagħrif mhux kliniku limitat. Ġhoti mill-ġdid ta' fattur VIIa rikombinanti għandu jiġi kkunsidrat u titrat skont it-titjib tal-fsada. Skont id-disponibilità lokali, konsultazzjoni ma' espert tal-koagulazzjoni għandha tiġi kkunsidrata f'każ ta' fsad maġġuri (ara sezzjoni 5.1).

Mhux mistenni li protamine sulphate u vitamina K jaffettwaw l-attività kontra l-koagulazzjoni ta' rivaroxaban. Hemm esperjenza limitata b'tranexamic acid u m'hemm esperjenza b'aminocaproic acid u aprotinin f'individwi li jkunu qed jirċievu rivaroxaban. La hemm raġuni fundamentali xjentifika għall-benefiċċju u lanqas esperjenza bl-użu tal-emostatiku sistemiku desmopressin f'individwi li jkunu qed jirċievu rivaroxaban. Minhabba l-livell għoli ta' twaħħil mal-proteini fil-plażma, rivaroxaban mhux mistenni li jitneħħa bid-dijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antitrombotiċi, inibituri diretti tal-fattur Xa, Kodiċi ATC: B01AF01

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Rivaroxaban huwa inibitur dirett selettiv ħafna tal-fattur Xa b'biodisponibilità orali. Inibizzjoni tal-fattur Xa jinterrompi r-rotta intrinsika u ekstrasinsika tal-kaskata tal-koagulazzjoni tad-dem, u b'hekk jinibixxi kemm il-formazzjoni ta' thrombin kif ukoll l-iżviluppi ta' trombi. Rivaroxaban ma jinibixxi thrombin (fattur II attivati) u ma ġew dimostrati l-ebda effetti fuq il-plejtlits.

Effetti farmakodinamiċi

Inibizzjoni dipendenti mid-doża tal-attività tal-fattur Xa kienet osservata fil-bnedmin. Jekk Neoplastin jintuża għall-assay, il-ħin ta' protrombin (PT) huwa nfluwenzat minn rivaroxaban b'mod li jiddependi mid-doża, b'korrelazzjoni mill-qrib mal-konċentrazzjonijiet fil-plażma (valur $r = 0.98$). Reaġents oħrajn jagħtu riżultati differenti. Il-qari tar-riżultat għal PT għandha ssir f'fiit sekondi, għax l-INR huwa kkalibrat u vverifikat biss għal coumarins, u ma jistax jintuża għal l-ebda sustanza kontra l-koagulazzjoni oħra.

Fi studju dwar il-farmakoloġija klinika fuq l-inverżjoni tal-farmakodinamika ta' rivaroxaban f'individwi adulti f'saħħithom ($n=22$), kienu evalwati l-effetti ta' doži singoli (50 IU/kg) ta' żewġ tipi differenti ta' PCCs, PCC ta' 3 fatturi (Fatturi II, IX u X) u PCC ta' 4 fatturi (Fatturi II, VII, IX u X). Il-

PCC ta' 3 fatturi naqqas il-valuri medji ta' Neoplastin PT b'madwar 1.0 sekonda fi żmien 30 minuta, meta mqabbel ma' tnaqqis ta' madwar 3.5 sekondi osservat bil-PCC ta' 4 fatturi. B'kuntrast, il-PCC ta' 3 fatturi kellu effett globali akbar u aktar mgħaġġel fuq l-inverżjoni ta' bidliet fil-generazzjoni ta' thrombin endoġenu mill-PCC ta' 4 fatturi (ara sezzjoni 4.9).

Il-hin parzjali ta' tromboplastin attiv (aPTT) u HepTest ukoll huma mtawwla b'mod li jiddependi mid-doża; madankollu, dawn mhumiex irrakkomandati biex jevalwaw l-effett farmakodinamiku ta' rivaroxaban. M'hemmx bżonn ta' monitoraġġ tal-parametri tal-koagulazzjoni waqt kura b'rivaroxaban f'rutina klinika. Madankollu, jekk klinikament indikat, il-livelli ta' rivaroxaban jistgħu jiġu mkejja permezz ta' testijiet kwantitattivi kkalibrati li jkejjlu l-attività kontra l-fattur Xa (ara sezzjoni 5.2).

Effikaċja klinika u sigurtà

ACS

Il-programm kliniku b'rivaroxaban kien maħsub biex juri l-effikaċja ta' rivaroxaban għall-prevenzjoni ta' mewt kardjovaskulari (CV - *cardiovascular*), infart mijokardijaku (MI - *myocardial infarction*) jew puplesija f'individwi b'ACS reċenti (infart mijokardijaku b'ST elevat [STEMI - *ST-elevation myocardial infarction*], infart mijokardijaku mhux b'ST elevat [NSTEMI - *non-ST-elevation myocardial infarction*] jew anġina mhux stabbli [UA - *unstable angina*]). Fl-istudju piviali double-blind ATLAS ACS 2 TIMI 51, 15,526 pazjent kienu assenjati b'mod każwali f'sistema ta' 1:1:1 lil wieħed minn tliet gruppi ta' kura: rivaroxaban 2.5 mg meħud mill-halq darbtejn kuljum, 5 mg meħud mill-halq darbtejn kuljum jew placebo darbtejn kuljum mogħti flimkien ma' ASA waħdu jew flimkien ma' ASA u thienopyridine (clopidogrel jew ticlopidine). Pazjenti b'ACS b'età inqas minn 55 ried ikollhom dijabete mellitus jew MI preċedenti. Il-hin medjan tal-kura kien ta' 13-il xahar u t-tul globali tal-kura kien sa kważi 3 snin. 93.2% tal-pazjenti rċewew ASA fl-istess waqt flimkien ma' kura b'thienopyridine u 6.8% irċewew ASA biss. Fost il-pazjenti li kienu qed jirċievu terapija b'żewġ mediċini kontra l-plejtlits 98.8% irċewew clopidogrel, 0.9% irċewew ticlopidine u 0.3% irċewew prasugrel. Il-pazjenti rċewew l-ewwel doża ta' rivaroxaban wara minimu ta' 24 siegħa u sa 7 ijiem (medja 4.7 ijiem) wara dħul l-isptar, iżda kemm jista' jkun malajr wara l-istabbilizzazzjoni tal-avveniment ACS, inklużi proċeduri ta' rivaskularizzazzjoni u meta terapija parenterali kontra l-koagulazzjoni normalment tkun twaqqfet.

Kemm il-kors ta' 2.5 mg darbtejn kuljum kif ukoll dak ta' 5 mg darbtejn kuljum ta' rivaroxaban kienu effettivi biex inaqqsu aktar l-inċidenza ta' avvenimenti CV meta mogħtija flimkien ma' kura standard kontra l-plejtlits. Il-kors ta' 2.5 mg darbtejn kuljum naqqas il-mortalità, u hemm evidenza li l-aktar doża baxxa kellha inqas riskji ta' fsada, għalhekk rivaroxaban 2.5 mg darbtejn kuljum mogħti flimkien ma' acetylsalicylic acid (ASA - acetylsalicylic acid) waħdu jew ma' ASA flimkien ma' clopidogrel jew ticlopidine huwa rrakkomandat għall-prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti adulti wara ACS b'bijomarkaturi kardijaċi elevati.

Mqabbel mal-placebo, rivaroxaban naqqas b'mod sinifikanti l-punt finali primarju kompost ta' mewt CV, MI jew puplesija. Il-benefiċċju kien immexxi minn tnaqqis f'mewt CV u MI u deher kmieni b'effett ta' kura kostanti matul il-perjodu kollu tal-kura (ara Tabella 4 u Figura 1). Barra dan l-ewwel punt finali sekondarju (mewt minn kull kawża, MI jew puplesija) kien imnaqqas b'mod sinifikanti. Analizi retrospettiva addizzjonali wriet tnaqqis nominalment sinifikanti fir-rati ta' inċidenza ta' trombożi tal-istent meta mqabbel mal-placebo (ara Tabella 4). Ir-rati ta' inċidenza għar-riżultat prinċipali ta' sigurtà (avvenimenti ta' fsada maġġuri mhux ikkawżat minn trapjant ta' bypass tal-arterja koronarja (CABG - *coronary artery bypass graft*) TIMI) kienu oġġla f'pazjenti kkurati b'rivaroxaban milli f'pazjenti li rċewew placebo (ara Tabella 6). Madankollu, il-rati ta' inċidenza kienu bbilanċjati bejn rivaroxaban u placebo għall-komponenti ta' avvenimenti ta' fsada fatali, pressjoni baxxa li teħtieġ kura b'sustanzi inotropiċi fil-vini u intervent kirurġiku għall-fsada kontinwa.

F'Tabella 5 turi r-riżultati tal-effikaċja ta' pazjenti li jkunu qed jagħmlu intervent perkutanju fil-qalb (PCI - *percutaneous coronary intervention*). Ir-riżultati ta' sigurtà f'dan is-sottogrupp ta' pazjenti li jkunu qed jagħmlu PCI kienu komparabbli mar-riżultati globali ta' sigurtà.

Pazjenti b'bijomarkaturi (troponin jew CK-MB) elevati u li ma kellhomx puplesija/TIA minn qabel ikkostitwixxew 80% tal-popolazzjoni studjata. Ir-riżultati ta' din il-popolazzjoni ta' pazjenti wkoll kienu konsistenti mar-riżultati globali ta' effikaċja u sigurtà.

Tabella 4: Riżultati tal-effikaċja mill-fażi III ta' ATLAS ACS 2 TIMI 51

Popolazzjoni taht studju	Pazjenti b'sindrome akut reċenti tal-koronarja ^{a)}	
Doża ta' kura	Rivaroxaban 2.5 mg, darbtejn kuljum, N=5,114 n(%) Proporzjon ta' Periklu (HR - Hazard Ratio) (95% CI) valur p ^{b)}	Placebo N=5,113 n (%)
Mewt kardjovaskulari, MI jew puplesija	313 (6.1%) 0.84 (0.72, 0.97) p = 0.020*	376 (7.4%)
Mewt minn kull kawża, MI jew puplesija	320 (6.3%) 0.83 (0.72, 0.97) p = 0.016*	386 (7.5%)
Mewt kardjovaskulari	94 (1.8%) 0.66 (0.51, 0.86) p = 0.002**	143 (2.8%)
Mewt minn kull kawża	103 (2.0%) 0.68 (0.53, 0.87) p = 0.002**	153 (3.0%)
MI	205 (4.0%) 0.90 (0.75, 1.09) p = 0.270	229 (4.5%)
Puplesija	46 (0.9%) 1.13 (0.74, 1.73) p = 0.562	41 (0.8%)
Trombozi tal-istent	61 (1.2%) 0.70 (0.51, 0.97) p = 0.033**	87 (1.7%)

a) grupp ta' analiżi b'intenzjoni li jiġi kkurat immodifikat (grupp ta' analiżi totali b'intenzjoni li jiġi kkurat għal trombozi tal-istent)

b) kontra placebo; valur p Log-Rank

* statistikament superjuri

** nominalment sinifikanti

Table 5: Riżultati ta' effikaċja mill-fażi III ta' ATLAS ACS 2 TIMI 51 f'pazjenti li qed jagħmlu PCI

Popolazzjoni taħt studju	Pazjenti b'sindrome akut reċenti tal-koronarja li qed jagħmlu PCI ^{a)}	
Doża ta' kura	Rivaroxaban 2.5 mg, darbtejn kuljum, N=3114 n (%) HR (95% CI) valur p ^{b)}	Plaċebo N=3096 n (%)
Mewt kardjovaskulari, MI jew puplesija	153 (4.9%) 0.94 (0.75, 1.17) p = 0.572	165 (5.3%)
Mewt kardjovaskulari	24 (0.8%) 0.54 (0.33, 0.89) p = 0.013**	45 (1.5%)
Mewt minn kull kawża	31 (1.0%) 0.64 (0.41, 1.01) p = 0.053	49 (1.6%)
MI	115 (3.7%) 1.03 (0.79, 1.33) p = 0.829	113 (3.6%)
Puplesija	27 (0.9%) 1.30 (0.74, 2.31) p = 0.360	21 (0.7%)
Trombożi tal-istent	47 (1.5%) 0.66 (0.46, 0.95) p = 0.026**	71 (2.3%)

a) grupp ta' analiżi b'intenzjoni li jiġi kkurat immodifikat (grupp ta' analiżi totali b'intenzjoni li jiġi kkurat għal trombożi tal-istent)

b) kontra plaċebo; valur p Log-Rank

** nominalment sinifikanti

Tabella 6: Riżultati ta' sigurtà minn fażi III ta' ATLAS ACS 2 TIMI 51

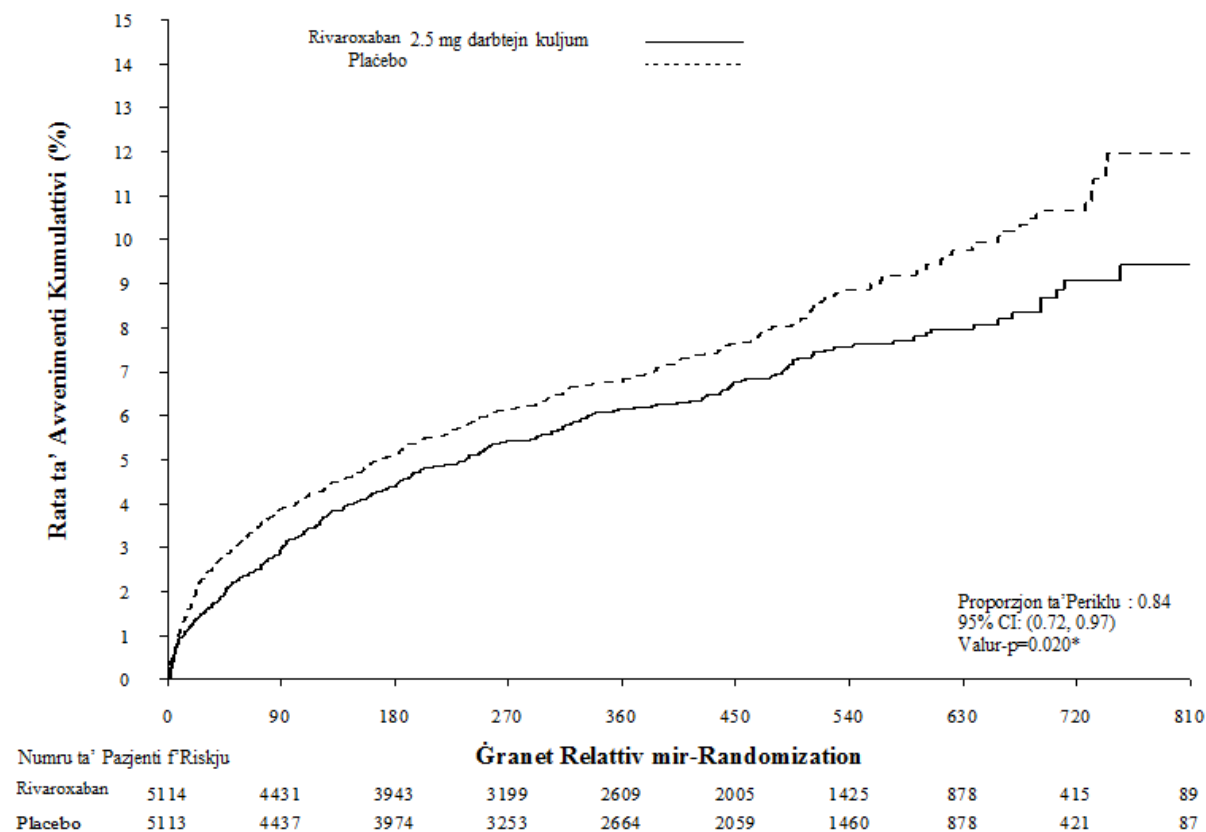
Popolazzjoni taħt studju	Pazjenti b'sindrome akut tal-koronarja reċenti ^{a)}	
Doża ta' kura	Rivaroxaban 2.5 mg, darbtejn kuljum, N=5,115 n (%) HR (95% CI) valur p ^{b)}	Plaċebo N=5,125 n (%)
Avveniment magguri ta' fsad mhux CABG TIMI	65 (1.3%) 3.46 (2.08, 5.77) p = < 0.001*	19 (0.4%)
Avveniment ta' fsada fatali	6 (0.1%) 0.67 (0.24, 1.89) p = 0.450	9 (0.2%)
Emorraġija sintomatika fil-kranju	14 (0.3%) 2.83 (1.02, 7.86) p = 0.037	5 (0.1%)
Pressjoni baxxa li teħtieġ kura b'sustanzi inotropiċi fil-vini	3 (0.1%)	3 (0.1%)
Intervent kirurġiku għall-fsada kontinwa	7 (0.1%)	9 (0.2%)
Trasfużjoni ta' 4 unitajiet ta' demm jew aktar fuq perjodu ta' 48 siegħa	19 (0.4%)	6 (0.1%)

a) popolazzjoni tas-sigurtà, fuq kura

b) kontra placebo; valur p Log-Rank

* statistikament sinifikanti

Figura 1: Żmien sal-ewwel okkorensa tal-punt finali primarju tal-effikaċja (mewt CV, MI jew puplesija)



CAD/PAD

L-istudju ta' fażi III COMPASS (27,395 pazjent, 78.0% maskili, 22.0% femminili) wera l-effikaċja u s-sigurtà ta' Rivaroxaban għall-prevenzjoni ta' kompost ta' mewt CV, MI, puplesija f'pazjenti b'CAD jew PAD sintomatika b'riskju għoli ta' avvenimenti iskemiċi. Il-pazjenti ġew segwiti għal medjan ta' 23 xahar u massimu ta' 3.9 snin.

Individwi mingħajr hteġa kontinwa ta' trattament b'inibitur tal-pompa tal-protoni kienu randomised għal pantoprazole jew placebo. Il-pazjenti kollha mbagħad kienu randomised 1:1:1 għal rivaroxaban 2.5 mg darbtejn kuljum/ASA 100 mg darba kuljum, għal rivaroxaban 5 mg darbtejn kuljum, jew ASA 100 mg darba kuljum waħedhom, u l-placebo li jaqbel magħhom.

Pazjenti b'CAD kellhom CAD f'arterji multipli u/jew MI preċedenti. Għal pazjenti b'età ta' < 65 sena, kienu meħtieġa aterosklerozi li jinvolve mill-inqas żewġ tessuti vaskulari jew tal-inqas żewġ fatturi ta' riskju kardjovaskulari addizzjonali.

Pazjenti b'PAD kellhom interventi preċedenti bħal kirurgija ta' *bypass* jew anġjoplastija transluminale perkutanja jew amputazzjoni ta' riġel, driegħ jew sieg minhabba marda vaskulari arterjali jew uġiħ intermittenti li jtellf il-mixi kkawżat minn ċirkolazzjoni batuta bi proporzjon ta' pressjoni tad-demmi tal-ġhaxxa/driegħ ta' < 0.90 u/jew stenosi sinifikanti tal-arterji periferali jew rivaskularizzazzjoni preċedenti tal-karotidi jew stenosi mhux sintomatika tal-arterji karotidi ta' ≥ 50%.

Kriterji ta' esklużjoni kienu jinkludu l-hteġa ta' terapija doppja kontra l-plejtlits jew terapija oħra kontra l-plejtlits li mhix ASA jew terapija orali kontra l-koagulazzjoni tad-demmi u pazjenti b'riskju għoli ta' fsada, jew insuffiċjenza tal-qalb bi proporzjon ta' tfigħ 'il barra ta' < 30% jew New York Heart Association klassi III jew IV, jew kwalunkwe puplesija iskemika, mhux lakunari fl-ewwel xahar jew kwalunkwe storja ta' puplesija emorraġika jew lakunari.

Rivaroxaban 2.5 mg darbtejn kuljum flimkien ma' ASA 100 mg darba kuljum kien superjuri għal ASA 100 mg, fit-tnaqqis tar-riżultat primarju kompost ta' mewt CV, MI, puplesija ara Tabella 7 u Figura 2).

Kien hemm żieda sinifikanti fir-riżultat tas-sigurtà primarja (avvenimenti modifikati ta' fsada maġġuri ta' ISTH) f'pazjenti ttrattati b'rivaroxaban 2.5 mg darbtejn kuljum flimkien ma' ASA 100 mg darba kuljum meta mqabbla ma' pazjenti li ngħataw ASA 100 mg (ara Tabella 8).

Għar-riżultat primarju tal-effikaċja, il-benefiċċju osservat ta' rivaroxaban 2.5 mg darbtejn kuljum flimkien ma' ASA 100 mg darba kuljum meta mqabbel ma' ASA 100 mg darba kuljum kien HR=0.89 (CI ta' 95% 0.7-1.1) f'pazjenti b'età ta' ≥ 75 sena (inċidenza: 6.3% vs 7.0%) u HR=0.70 (CI ta' 95% 0.6-0.8) f'pazjenti ta' < 75 sena (3.6% vs 5.0%). Għal fsada maġġuri ta' ISTH modifikata, iż-żieda tar-riskju osservata kienet ta' HR=2.12 (CI ta' 95% 1.5-3.0) f'pazjenti b'età ta' ≥ 75 sena (5.2% vs 2.5%) u HR=1.53 (CI ta' 95% 1.2-1.9) f'pazjenti b'età ta' < 75 sena (2.6% vs 1.7%).

L-użu ta' pantoprazole 40 mg darba kuljum flimkien mal-medikazzjoni antitrombotika tal-istudju f'pazjenti mingħajr hteġa klinika ta' inibitur tal-pompa tal-protoni ma wera l-ebda benefiċċju fil-prevenzjoni ta' avvenimenti fil-parti ta' fuq tal-apparat gastrointestinali (jiġifieri kompost ta' fsada fil-parti ta' fuq tal-apparat gastrointestinali, ulċerazzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat gastrointestinali jew ostruzzjoni jew perforazzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat gastrointestinali); ir-rata ta' inċidenza ta' avvenimenti fil-parti ta' fuq tal-apparat gastrointestinali kienet ta' 0.39/100 sena ta' pazjent fil-grupp ta' pantoprazole 40 mg darba kuljum u ta' 0.44/100 sena ta' pazjent fil-grupp tal-placebo darba kuljum.

Tabella 7: Riżultati tal-effikaċja minn COMPASS ta' fażi III

Popolazzjoni taht Studju	Pazjenti b'CAD/PAD ^{a)}					
Doża ta' trattament	Rivaroxaban 2.5 mg bid flimkien ma' ASA 100 mg od N=9152		ASA 100 mg od N=9126			
	Pazjenti b'avvenimenti	KM %	Pazjenti b'avvenimenti	KM %	HR (CI ta' 95%)	Valur p ^{b)}
Puplesija, MI jew mewt CV	379 (4.1%)	5.20%	496 (5.4%)	7.17%	0.76 (0.66;0.86)	p = 0.00004*
- Puplesija	83 (0.9%)	1.17%	142 (1.6%)	2.23%	0.58 (0.44;0.76)	p = 0.00006
- MI	178 (1.9%)	2.46%	205 (2.2%)	2.94%	0.86 (0.70;1.05)	p = 0.14458
- Mewt CV	160 (1.7%)	2.19%	203 (2.2%)	2.88%	0.78 (0.64;0.96)	p = 0.02053
Mortalità minn kull kawża	313 (3.4%)	4.50%	378 (4.1%)	5.57%	0.82 (0.71;0.96)	
Iskemija akuta fir-riglejn u/jew fid-dirgħajn	22 (0.2%)	0.27%	40 (0.4%)	0.60%	0.55 (0.32;0.92)	

a) grupp ta' analiżi b'intenzjoni li jiġi trattat, analiżi primarji

b) vs. ASA 100 mg; Valur p Log-Rank

* It-tnaqqis fir-riżultat primarju tal-effikaċja kien statistikament superjuri.

bid: darbtejn kuljum; CI: intervall ta' kunfidenza; KM %: stimi Kaplan-Meier tar-riskju kumulattiv ta' incidenza kkalkulat wara 900 ġurnata; CV: kardjovaskulari; MI: infart mijokardijaku; od: darba kuljum

Tabella 8: Riżultati tas-sigurtà minn COMPASS ta' fażi III

Popolazzjoni taht studju	Pazjenti b'CAD/PAD ^{a)}		
Doża ta' trattament	Rivaroxaban 2.5 mg bid flimkien ma' ASA 100 mg od, N=9152 n (Riskju kumulattiv %)	ASA 100 mg od N=9126 n (Riskju kumulattiv %)	Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95 %) valur p ^{b)}
Fsada maġġuri skont ISTH modifikata	288 (3.9%)	170 (2.5%)	1.70 (1.40;2.05) p < 0.00001
- Avveniment ta' fsada fatali	15 (0.2%)	10 (0.2%)	1.49 (0.67;3.33) p = 0.32164
- Fsada sintomatika f'organu kritiku (mhux fatali)	63 (0.9%)	49 (0.7%)	1.28 (0.88;1.86) p = 0.19679
- Fsada f'sit kirurgiku li tehtieg operazzjoni mill-ġdid (mhux fatali, organu mhux kritiku)	10 (0.1%)	8 (0.1%)	1.24 (0.49;3.14) p = 0.65119
- Fsada li twassal għal dħul l-isptar (mhux fatali, mhux f'organu kritiku, li ma tehtieg operazzjoni mill-ġdid)	208 (2.9%)	109 (1.6%)	1.91 (1.51;2.41) p < 0.00001

Popolazzjoni taht studju	Pazjenti b'CAD/PAD ^{a)}		
Doża ta' trattament	Rivaroxaban 2.5 mg bid flimkien ma' ASA 100 mg od, N=9152 n (Riskju kumulattiv %)	ASA 100 mg od N=9126 n (Riskju kumulattiv %)	Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95 %) valur p ^{b)}
- B'żamma ta' lejl l-isptar	172 (2.3%)	90 (1.3%)	1.91 (1.48;2.46) p < 0.00001
- Mingħajr żamma ta' lejl l-isptar	36 (0.5%)	21 (0.3%)	1.70 (0.99;2.92) p = 0.04983
Fsada gastrointestinali maġġuri	140 (2.0%)	65 (1.1%)	2.15 (1.60;2.89) p < 0.00001
Fsada maġġuri fil-kranju	28 (0.4%)	24 (0.3%)	1.16 (0.67;2.00) p = 0.59858

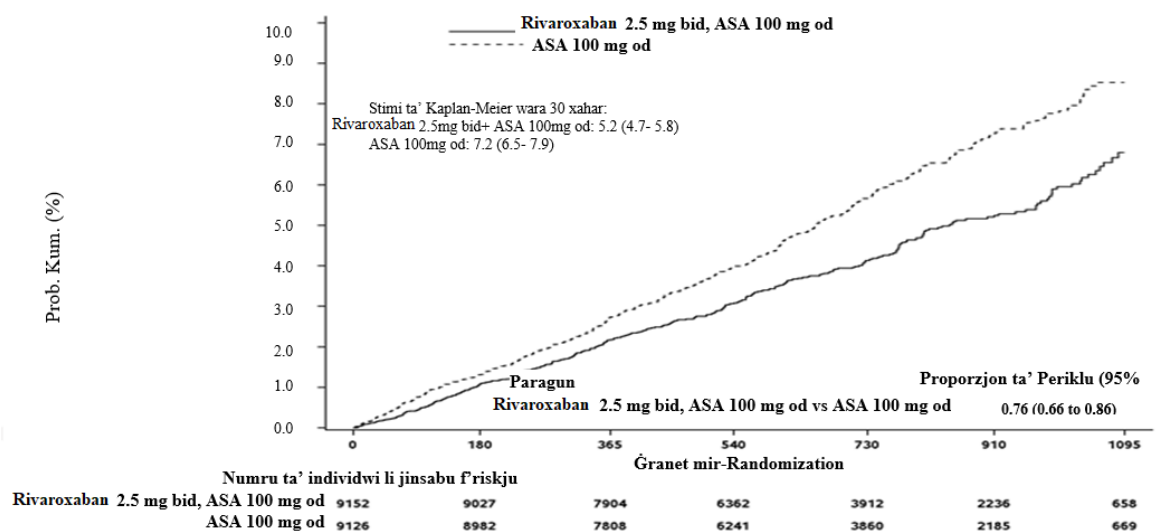
a) grupp ta' analiżi b'intenzjoni li jiġi ttrattat, analiżi primarji

b) vs. ASA 100 mg; Valur p Log-Rank

bid: darbtejn kuljum; CI: intervall ta' kunfidenza; Riskju kumulattiv: Riskju kumulattiv ta' inċidenza (stimu Kaplan-Meier) wara 30 xahar; ISTH: Soċjetà Internazzjonali dwar Trombożi u Emostasi (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*); od: darba kuljum

Figura 2: Żmien għall-ewwel okkorrenza tar-riżultat primarju tal-effikaċja (puplesija, infart mijokardijaku, mewt kardjovaskulari) f'COMPASS

Plot ta' Kaplan-Meier tar-rata kumulattiva tar-Riżultat tal-Effikaċja Primarja sad-data ta' limitu tar-riżultati globali ta' rivaroxaban/aspirin (sett ta' analiżi ITT)



bid: darbtejn kuljum; od: darba kuljum; CI: intervall ta' kunfidenza

Pazjenti wara proċedura reċenti ta' rivaskularizzazzjoni tar-rigél minhabba PAD sintomatika

Fil-prova piviali u double-blind ta' fażi III **VOYAGER PAD**, 6,564 pazjent wara proċedura reċenti b'suċċess ta' rivaskularizzazzjoni tar-rigél (permezz ta' kirurgija jew endovaskulari inklużi proċeduri ibridi) minhabba PAD sintomatika ġew assenjati b'mod każwali għal wiehed minn żewġ gruppi ta' trattament antitrombotiku: rivaroxaban 2.5 mg darbtejn kuljum flimkien ma' ASA 100 mg darba kuljum, jew għal ASA 100 mg darba kuljum, b'mod 1:1. Il-pazjenti thallew jirċievu b'mod addizzjonali doża standard ta' clopidogrel darba kuljum għal perjodu sa 6 xhur. L-għan tal-istudju kien li jiġu murija l-effikaċja u s-sigurtà ta' rivaroxaban flimkien ma' ASA għall-prevenzjoni ta' infart mijokardijaku, puplesija iskemika, mewt CV, iskemija akuta fir-rigél, jew amputazzjoni maġġuri ta' etjoloġija vaskulari f'pazjenti wara proċeduri reċenti b'suċċess ta' rivaskularizzazzjoni tar-rigél minhabba PAD sintomatika. Ġew inklużi pazjenti b'età ta' ≥ 50 sena b'PAD aterosklerotika dokumentata, moderata sa severa u sintomatika fir-riglejn b'evidenza minn kull wiehed minn dawn li

gejjin: klinikament (jiġifieri limitazzjonijiet funzjonali), anatomikament (jiġifieri evidenza fl-immaġini ta' PAD distali għall-arterja esterna tal-ileum) u emodinamikament (indiċi tal-ghaksa-driegħ [ABI, *ankle-brachial-index*] ≤ 0.80 jew indiċi tas-saba' tas-sieq-driegħ [TBI, *toe-brachial-index*] ≤ 0.60 għal pazjenti mingħajr storja medika preċedenti ta' rivaskularizzazzjoni tar-riglejn jew ABI ≤ 0.85 jew TBI ≤ 0.65 għal pazjenti bi storja medika preċedenti ta' rivaskularizzazzjoni tar-riglejn). Pazjenti li jehtiegu terapija doppja kontra l-plejtlits għal > 6 xhur, jew kwalunkwe terapija addizzjonali kontra l-plejtlits minbarra ASA u clopidogrel, jew terapija orali kontra l-koagulazzjoni, kif ukoll pazjenti bi storja medika ta' emorraġija fil-kranju, puplesija, jew TIA, jew pazjenti b'eGFR ta' < 15 mL/min ġew esklużi.

It-tul medju ta' segwitu kien ta' 24 xahar u t-tul massimu ta' segwitu kien ta' 4.1 snin. L-età medja tal-pazjenti rreġistrati kienet ta' 67 sena u 17% tal-popolazzjoni tal-pazjenti kellhom età ta' > 75 sena. Iż-żmien medjan mill-proċedura indiċi ta' rivaskularizzazzjoni sal-bidu tat-trattament tal-istudju kien ta' 5 ijiem fil-popolazzjoni globali (6 ijiem wara rivaskularizzazzjoni kirurġika u 4 ijiem wara rivaskularizzazzjoni endovaskulari inklużi proċeduri ibridi). B'mod globali, 53.0% tal-pazjenti rċievu terapija bi clopidogrel fl-isfond għal żmien qasir b'tul ta' żmien medjan ta' 31 jum. Skont il-protokoll tal-istudju, it-trattament tal-istudju seta' jinbeda kemm jista' jkun malajr iżda mhux aktar tard minn 10 ijiem wara proċedura b'suċċess ta' rivaskularizzazzjoni ta' kwalifikazzjoni u ladarba l-emostasi tkun giet assigurata.

Rivaroxaban 2.5 mg darbtejn kuljum flimkien ma' ASA 100 mg darba kuljum kien superjuri fit-tnaqqis tar-riżultat kompost primarju ta' infart mijokardijaku, puplesija iskemika, mewt CV, iskemija akuta tar-riglejn u amputazzjoni maġġuri b'etjoloġija vaskulari meta mqabbel ma' ASA waħdu (ara Tabella 9). Ir-riżultat primarju tas-sigurtà ta' avvenimenti ta' fsada TIMI maġġuri żdied f'pazjenti ttrattati b'rivaroxaban u ASA, mingħajr l-ebda żieda ta' fsada fatali jew fil-kranju (ara Tabella 10). Ir-riżultati sekondarji tal-effikaċja ġew ittestjati f'ordni ġerarkika, speċifikata minn qabel (ara Tabella 9).

Tabella 9: Riżultati tal-effikaċja minn VOYAGER PAD ta' fażi III

Popolazzjoni tal-Istudju	Pazjenti wara proċeduri reċenti ta' rivaskularizzazzjoni tar-riglejn minhabba PAD sintomatika ^{a)}		
Dożaġġ tat-Trattament	Rivaroxaban 2.5 mg bid flimkien ma' ASA 100 mg od N=3,286 n (Riskju kumulattiv %) ^{c)}	ASA 100 mg od N=3,278 n (Riskju kumulattiv %) ^{c)}	Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%) ^{d)}
Riżultat primarju tal-effikaċja^{b)}	508 (15.5%)	584 (17.8%)	0.85 (0.76;0.96) p = 0.0043 ^{e)*}
- MI	131 (4.0%)	148 (4.5%)	0.88 (0.70;1.12)
- Puplesija iskemika	71 (2.2%)	82 (2.5%)	0.87 (0.63;1.19)
- Mewt CV	199 (6.1%)	174 (5.3%)	1.14 (0.93;1.40)
- Iskemija akuta f'rigel ^{d)}	155 (4.7%)	227 (6.9%)	0.67 (0.55;0.82)
- Amputazzjoni maġġuri ta' etjoloġija vaskulari	103 (3.1%)	115 (3.5%)	0.89 (0.68;1.16)
Riżultat sekondarju tal-effikaċja			
Rivaskularizzazzjoni ta' rigel indiċi mhux ippjanata għall-iskemija rikorrenti tar-riglejn	584 (17.8%)	655 (20.0%)	0.88 (0.79;0.99) p = 0.0140 ^{e)*}
Dhul l-isptar minhabba kawża koronarja jew periferali (rigel) ta' natura trombotika	262 (8.0%)	356 (10.9%)	0.72 (0.62;0.85) p < 0.0001 ^{e)*}

Mortalità minn kull kawża	321 (9.8%)	297 (9.1%)	1.08 (0.92;1.27)
Avvenimenti ta' VTE	25 (0.8%)	41 (1.3%)	0.61 (0.37;1.00)

a) grupp ta' analiżi b'intenzjoni li jiġi ttrattat, analiżijiet primarji; ICAC aġġudikat

b) kompost ta' MI, puplesija iskemika, mewt CV (mewt CV u l-kawża tal-mewt mhux magħrufa), ALI, u amputazzjoni maġġuri ta' etjoloġija vaskulari

c) hija kkunsidrata biss l-ewwel okkorrenza tal-avveniment tar-riżultat taħt analiżi fl-ambitu tad-*data* minn individwu

d) HR (CI ta' 95%) huwa bbażat fuq il-mudell ta' perikli proporzjonali Cox stratifikat skont it-tip ta' proċedura u l-użu ta' clopidogrel bit-trattament bħala l-uniku kovarjat.

e) Il-valur p ta' naħa waħda huwa bbażat fuq it-test log-rank stratifikat skont it-tip ta' proċedura u l-użu ta' clopidogrel bit-trattament bħala fattur.

f) iskemija akuta tar-rigél hija definita bħala deterjorament sinifikanti f'daqqa tal-perfużjoni tar-rigél, b'nuqqas ta' polz ġdid jew li jehtieg intervent terapewtiku (jiġifieri trombolisi jew trombektomija, jew rivaskularizzazzjoni urġenti), u li twassal għal dħul l-isptar

* It-tnaqqis fir-riżultat tal-effikaċja kien statistikament superjuri.

ALI: *acute limb ischaemia* (iskemija akuta tar-rigél); bid: *twice daily* (darbtejn kuljum); od: *once daily* (darba kuljum); CI: *confidence interval* (intervall ta' kunfidenza); MI: *myocardial infarction* (infart mijokardijaku); CV: *cardiovascular* (kardjovaskulari); ICAC: *Independent Clinical Adjudication Committee* (Kumitat ta' Aġġudikazzjoni Klinika Indipendenti)

Tabella 10: Riżultati tas-sigurtà minn VOYAGER PAD ta' fażi III

Popolazzjoni tal-Istudju	Pazjenti wara proċeduri reċenti ta' rivaskularizzazzjoni tar-rigél minhabba PAD sintomatika ^{a)}		
Dożaġġ tat-Trattament	Rivaroxaban 2.5 mg bid flimkien ma' ASA 100 mg od N=3,256 n (Riskju kumulattiv %) ^{b)}	ASA 100 mg od N=3,248 n (Riskju kumulattiv %) ^{b)}	Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%) ^{c)} valur p ^{d)}
Fsada maġġuri ta' TIMI (CABG / mhux CABG)	62 (1.9%)	44 (1.4%)	1.43 (0.97;2.10) p = 0.0695
- Fsada fatali	6 (0.2%)	6 (0.2%)	1.02 (0.33;3.15)
- Fsada fil-kranju	13 (0.4%)	17 (0.5%)	0.78 (0.38;1.61)
- Fsada li tidher assoċjata ma' tnaqqis fl-Hb ta' $\geq 5\text{g/dL}$ / Hct $\geq 15\%$	46 (1.4%)	24 (0.7%)	1.94 (1.18;3.17)
Fsada maġġuri ta' ISTH	140 (4.3%)	100 (3.1%)	1.42 (1.10;1.84) p = 0.0068
- Fsada fatali	6 (0.2%)	8 (0.2%)	0.76 (0.26;2.19)
- Fsada mhux fatali f'organu kritiku	29 (0.9%)	26 (0.8%)	1.14 (0.67;1.93)
Fsada mhux maġġuri klinikament rilevanti ta' ISTH	246 (7.6%)	139 (4.3%)	1.81 (1.47;2.23)

a) Grupp ta' analiżi tas-sigurtà (l-individwi kollha randomised b'mill-inqas doża waħda tal-medicina tal-istudju), ICAC: Kumitat ta' Aġġudikazzjoni Klinika Indipendenti

b) n = numru ta' individwi b'avvenimenti, N = numru ta' individwi f'riskju, % = $100 * n/N$, n/100 sena ta' pazjent = proporzjon tan-numru ta' individwi b'avvenimenti ta' incident / hin kumulattiv f'riskju

c) HR (CI ta' 95%) huwa bbażat fuq il-mudell ta' perikli proporzjonali Cox stratifikat skont it-tip ta' proċedura u l-użu ta' clopidogrel bit-trattament bħala l-uniku kovarjat

d) Il-valur p ta' żewġ naħat huwa bbażat fuq it-test log rank stratifikat skont it-tip ta' proċedura u l-użu ta' clopidogrel bit-trattament bħala fattur

CAD flimkien ma' insufficjenza tal-qalb

L-istudju **COMMANDER HF** inkluda 5,022 pazjent b'insuffiċjenza tal-qalb u marda tal-arterja koronarja (CAD - *coronary artery disease*) sinifikanti wara dħul l-isptar minhabba insuffiċjenza tal-qalb (HF - *heart failure*) dekkompensata li ġew assenjati b'mod każwali f'wieħed miż-żewġ gruppi ta' trattament: rivaroxaban 2.5 mg darbtejn kuljum (N=2,507) jew placebo li jaqbel miegħu (N=2,515), rispettivament. It-tul medjan globali tat-trattament tal-istudju kien ta' 504 ijiem.

Il-pazjenti ried ikollhom HF sintomatika għal mill-inqas 3 xhur u porzjon imbuttat 'il barra mill-ventriklu tax-xellug (LVEF - *left ventricular ejection fraction*) ta' $\leq 40\%$ fi żmien sena mir-registrazzjoni. Fil-linja bażi, il-porzjon medjan imbuttat 'il barra kien ta' 34% (IQR: 28%-38%) u 53% tal-individwi kienu NYHA Klassi III jew IV.

L-analiżi primarja tal-effikaċja (jiġifieri kompost ta' mortalità minn kull kawża, MI, jew puplesija) ma wriet l-ebda differenza statistikament sinifikanti bejn il-grupp ta' rivaroxaban 2.5 mg darbtejn kuljum u l-grupp tal-placebo b'HR=0.94 (CI ta' 95% 0.84 - 1.05), $p=0.270$. Għall-mortalità minn kull kawża, ma kien hemm l-ebda differenza bejn rivaroxaban u placebo fin-numru ta' avvenimenti (rata ta' avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent; 11.41 vs. 11.63, HR: 0.98; CI ta' 95%: 0.87 sa 1.10; $p=0.743$). Ir-rati ta' avvenimenti għal MI għal kull 100 sena ta' pazjent (rivaroxaban vs placebo) kienu 2.08 vs 2.52 (HR 0.83; CI ta' 95%: 0.63 sa 1.08; $p=0.165$) u għall-puplesija r-rati ta' avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent kienu ta' 1.08 vs 1.62 (HR: 0.66; CI ta' 95%: 0.47 sa 0.95; $p=0.023$). Ir-riżultat prinċipali tas-sigurtà (jiġifieri kompost ta' fsada fatali jew fsada fi spazju kritiku b'potenzjal ta' diżabilità permanenti), seħħ fi 18-il pazjent (0.7%) fil-grupp ta' trattament ta' rivaroxaban 2.5 mg darbtejn kuljum u fi 23 pazjent (0.9%) fil-grupp tal-placebo, rispettivament (HR=0.80; CI ta' 95% 0.43 - 1.49; $p=0.484$). Kien hemm żieda statistikament sinifikanti fi fsada maġġuri skont ISTH fil-grupp ta' rivaroxaban meta mqabbel mal-placebo (rata ta' avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent: 2.04 vs 1.21, HR 1.68; CI ta' 95%: 1.18 sa 2.39; $p=0.003$).

F'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb hafifa u moderata l-effetti tat-trattament għas-sottogrupp tal-istudju COMPASS kienu simili għal dawk tal-popolazzjoni kollha tal-istudju (ara sezzjoni CAD/PAD).

Pazjenti bis-sindrome ta' kontra l-fosfolipidi pożittiva trippla ta' riskju għoli

Fi studju sponsorjat mill-investigatur, *randomised, open-label* u b'aktar minn ċentru wieħed b'aġġudikazzjoni *blinded* tal-punt finali, rivaroxaban ġie mqabbel ma' warfarin f'pazjenti bi storja ta' trombożi, dijanjostikati bis-sindrome ta' kontra l-fosfolipidi u b'riskju għoli ta' avvenimenti tromboemboliċi (pożittivi għat-3 testijiet ta' kontra l-fosfolipidi kollha: antikoagulant lupus, antikorpi kontra cardiolipin, u antikorpi anti-beta 2-glycoprotein I). Il-prova ntemmet qabel iż-żmien wara li ġew irregistrati 120 pazjent minhabba avvenimenti eċċessivi fost pazjenti fil-grupp ta' rivaroxaban. Segwitu medju kien ta' 569 jum. 59 pazjent kienu randomised għal rivaroxaban 20 mg (15 mg għal pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina (CrCl - *creatinine clearance*) < 50 mL/min) u 61 għal warfarin (INR 2.0-3.0). Avvenimenti tromboemboliċi seħħew fi 12% tal-pazjenti randomised għal rivaroxaban (4 puplesiji iskemiċi u 3 infarti mijokardjaċi). Ma ġewx irrappurtati avvenimenti f'pazjenti randomised għal warfarin. Fsada maġġuri seħħet f'4 pazjenti (7%) fil-grupp ta' rivaroxaban u 2 pazjenti (3%) fil-grupp ta' warfarin.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta' referenza li fih rivaroxaban f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-prevenzjoni ta' avvenimenti tromboemboliċi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Rivaroxaban huwa assorbit malajr b'konċentrazzjonijiet massimi (C_{max}) osservati minn 2 - 4 sigħat wara li tittiehed il-pillola.

Assorbiment orali ta' rivaroxaban huwa kważi komplut u l-bijodisponibilità orali hija għolja (80 - 100%) għad-doża ta' pillola ta' 2.5 mg u 10 mg, irrilevanti minn jekk il-pazjent ikunx sajjem jew wara l-ikel. Teħid mal-ikel ma jaffettwax l-AUC jew C_{max} ta' rivaroxaban fid-doża ta' 2.5 mg u 10 mg. Pilloli ta' Rivaroxaban 2.5 mg u 10 mg jistgħu jittiehdu mal-ikel jew mingħajr ikel. Il-farmakokinetika ta' Rivaroxaban hija kważi lineari sa madwar 15 mg darba kuljum. F'dożi aktar

għoljin rivaroxaban juri assorbiment limitat mid-dissoluzzjoni bi tnaqqis fil-bijodisonibiltà u rata ta' assorbiment imnaqqsa b'żieda fid-doża. Dan jidher aktar fi stat sajjem milli wara l-ikel. Il-varjabilità fil-farmakokinetika ta' rivaroxaban hija moderata b'varjabilità bejn l-individwi (CV%) li tvarja minn 30% sa 40%.

L-assorbiment ta' rivaroxaban huwa dipendenti fuq is-sit tar-reħa tiegħu fl-apparat gastrointestinali. Kien irrappurtat tnaqqis ta' 29% u 56% fl-AUC u C_{max} imqabbel mal-pillola meta granulat ta' rivaroxaban jintreħa fil-musrana prossimali ż-żgħira. L-esponiment jiġi mnaqqas aktar meta rivaroxaban jintreħa fil-musrana distali ż-żgħira, jew fil-kolon axxendenti. Għalhekk l-għoti ta' rivaroxaban bogħod mill-istonku għandu jiġi evitat peress li dan jista' jwassal għal assorbiment imnaqqas u esponiment relatat ma' rivaroxaban.

Il-bijodisponibilità (AUC u C_{max}) kienet komparabbli għal rivaroxaban 20 mg mogħti mill-ħalq bħala pillola mfarrka mħallta ma' purè tat-tuffieħ, jew sospiża fl-ilma u mogħtija permezz ta' tubu gastriku segwita minn ikla likwida, meta mqabbel ma' pillola sħiħa. Minħabba il-profil farmakokinetiku proporzjonali mad-doża prevedibbli ta' rivaroxaban, ir-riżultati tal-bijodisponibilità minn dan l-istudju x'aktarx huma applikabbli għal doži aktar baxxi ta' rivaroxaban.

Distribuzzjoni

It-twaħħil mal-proteini fil-plażma fil-bnedmin huwa għoli, ta' madwar 92% sa 95%, bl-albumina fis-serum li hija l-komponent ta' twaħħil ewlieni. Il-volum ta' distribuzzjoni huwa moderat b' V_{ss} madwar 50 litru.

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Mid-doża mogħtija ta' rivaroxaban, madwar 2/3 tgħaddi minn degradazzjoni metabolika, u wara dan nofs tiġi eliminata mill-kliwi u n-nofs l-ieħor tiġi eliminata mir-rota tal-ippurgar. L-aħħar 1/3 tad-doża mogħtija tgħaddi minn tneħħija renali diretta bħala s-sustanza attiva mhux mibdula fl-awrina, l-aktar permezz ta' sekrezzjoni renali attiva.

Rivaroxaban huwa metabolizzat permezz ta' mekkaniżmi li huma indipendenti minn CYP3A4, CYP2J2 u CYP. Id-degradazzjoni ossidattiva tal-morpholinone moiety u l-idrolisi tal-amide bonds huma s-siti maġġuri ta' bijotrasformazzjoni. Ibbażat fuq investigazzjonijiet *in vitro*, rivaroxaban huwa substrat tal-proteini trasportaturi P-gp (P-glycoprotein) u Bcrp (proteina tar-reżistenza għall-kanċer tas-sider).

Rivaroxaban mhux mibdul huwa l-aktar kompost importanti fil-plażma umana, mingħajr il-preżenza tal-ebda metaboliti maġġuri jew attivi fiċ-ċirkulazzjoni. Bi tneħħija sistemika ta' madwar 10 l/sieġha, rivaroxaban jista' jiġi kklassifikat bħala sustanza li titneħħa mill-ġisem bil-mod. Wara għoti fil-vini ta' doża ta' 1 mg il-*half-life* tal-eliminazzjoni hija madwar 4.5 sigħat. Wara għoti orali l-eliminazzjoni ssir limitata mir-rata ta' assorbiment. Eliminazzjoni ta' rivaroxaban mill-plażma sseħħ b'*half-lives* terminali ta' 5 sa 9 sigħat f'individwi żgħażaġħ, u b'*half-lives* terminali ta' 11 sa 13-il sieġha fl-anzjani.

Popolazzjonijiet speċjali

Sess

Ma kien hemm l-ebda differenzi ta' rilevanza klinika fil-farmakokinetika u l-farmakodinamika bejn pazjenti maskili u dawk femminili.

Popolazzjoni anzjana

Il-pazjenti anzjani wrew konċentrazzjonijiet oġħla fil-plażma minn pazjenti iżgħar, b'valuri medji ta' l-AUC madwar 1.5 darbiet oġħla, primarjament minħabba tneħħija totali u renali mnaqqsa (apparenti). L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ.

Kategoriji ta' piż differenti

Estremitajiet fil-piż tal-ġisem (< 50 kg jew > 120 kg) kellhom biss influwenza żgħira fuq il-konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma (inqas minn 25%). L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ.

Differenzi bejn ir-razez

Ma kienet osservata l-ebda differenza bejn ir-razez ta' rilevanza klinika fost pazjenti Kawkasi, Afrikani-Amerikani, Ispaniċi, Ġappuniżi jew Ċiniżi, rigward il-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' rivaroxaban.

Indeboliment epatiku

Pazjenti b'ċirrozi, b'indeboliment epatiku ħafif (ikklassifikat bħala Child Pugh A), urew biss tibdil minuri fil-farmakokinetika ta' rivaroxaban (żieda medja ta' 1.2 darbiet fl-AUC ta' rivaroxaban), kważi komparabbli mal-grupp ta' kontroll korrispondenti magħmul minn persuni b'saħħithom. F'pazjenti b'ċirrozi, b'indeboliment epatiku moderat (ikklassifikat bħala Child Pugh B), l-AUC medja ta' rivaroxaban żdiedet b'mod sinifikanti bi 2.3 darbiet meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom. AUC mhux imwahnal żdied b'2.6 darbiet. Dawn il-pazjenti kellhom ukoll eliminazzjoni ta' rivaroxaban mill-kliewi mnaqsa, simili għall-pazjenti b'indeboliment renali moderat. M'hemmx tagħrif f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied.

L-inibizzjoni ta' l-attività ta' fattur Xa żdiedet b'fattur ta' 2.6 f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom; it-titwil ta' PT żdied b'mod simili b'fattur ta' 2.1. Pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied kienu aktar sensitivi għal rivaroxaban u wasslu għal relazzjoni ta' PK/PD aktar wieqfa bejn il-koncentrazzjoni u PT.

Rivaroxaban huwa kontra-indikat f'pazjenti b'mard epatiku assoċjat ma' koagulopatija u riskju ta' fsada ta' rilevanza klinika, inkluż pazjenti b'ċirrozi, b'Child Pugh B u Ċ (ara sezzjoni 4.3).

Indeboliment renali

Kien hemm żieda fl-espożizzjoni ta' rivaroxaban li kienet korrelata ma' tnaqqis fil-funzjoni renali, kif stmata permezz tal-kejl tat-tneħħija tal-krejinina. F'individwi b'indeboliment renali ħafif (tneħħija tal-krejinina ta' 50 - 80 ml/min), moderat (tneħħija tal-krejinina ta' 30 - 49 ml/min) u sever (tneħħija tal-krejinina ta' 15 - 29 ml/min), il-koncentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma (AUC) kienu miżjuda b'1.4, 1.5 u 1.6 darbiet rispettivament. Żidiet korrispondenti fl-effetti farmakodinamiċi kienu aktar prominenti. F'individwi b'indeboliment renali ħafif, moderat u sever, l-inibizzjoni totali ta' l-attività ta' fattur Xa żdiedet b'fattur ta' 1.5, 1.9 u 2.0 rispettivament, meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom; t-titwil ta' PT żdied b'mod simili b'fattur ta' 1.3, 2.2 u 2.4 rispettivament. M'hemm l-ebda tagħrif f'pazjenti bi tneħħija tal-krejinina ta' < 15 ml/min.

Minhabba l-livell għoli ta' twaħhil mal-proteini fil-plażma, rivaroxaban mhux mistenni li jitneħħa bid-dijalisi.

L-użu mhux irrakkomandat f'pazjenti bi tneħħija tal-krejinina ta' < 15 ml/min. Rivaroxaban għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti bi tneħħija tal-krejinina ta' 15 - 29 ml/min (ara sezzjoni 4.4).

Data farmakokinetika f'pazjenti

F'pazjenti li jirċievu rivaroxaban 2.5 mg darbtejn kuljum għall-prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti b'ACS il-koncentrazzjoni ġeometrika medja (intervall ta' tbassir ta' 90%) 2 - 4 sigħat u madwar 12-il siegħa wara doża (bejn wiehied u ieħor jirrappreżentaw il-koncentrazzjonijiet massimi u minimi matul l-intervall tad-doża) kienet ta' 47 (13 - 123) u 9.2 (4.4 - 18) mcg/l, rispettivament.

Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

Ir-relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika (PK/PD) bejn il-koncentrazzjoni ta' rivaroxaban fil-plażma u diversi miri ta' PD (inibizzjoni tal-fattur Xa, PT, aPTT, Heptest) kienet evalwata wara l-għoti ta' firxa wiesgħa ta' doži (5 - 30 mg darbtejn kuljum). Ir-relazzjoni bejn il-koncentrazzjoni ta' rivaroxaban u l-attività tal-fattur Xa kienet deskritta l-aħjar permezz ta' mudell ta' E_{max}. Għal PT, il-mudell ta' interċett lineari ġeneralment iddeskriva t-tagħrif aħjar. Skond ir-reagenti differenti ta' PT li ntużaw, is-slope varjat b'mod konsiderevoli. Meta ntuża Neoplastin PT, PT fil-linja bażi kien madwar 13 s u s-slope kienet madwar 3 sa 4 s/(100 mcg/l). Ir-riżultati tal-analiżi PK/PD f'Fażi II u III kienu konsistenti mat-tagħrif stabbilit f'individwi f'saħħithom.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx determinati fl-indikazzjonijiet ta' ACS u CAD/PAD għal tfal u adolexxenti b'età sa 18-il sena.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Taghrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doża waħda, fototossiċità, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, u tossiċità fil-frieħ ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

L-effetti osservati fi studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fil-biċċa l-kbira kienu kkawżati mill-attività farmakodinamika esagerata ta' rivaroxaban. Fil-firien, livelli miżjuda ta' IgG u IgA fil-plażma kienu osservati f'livelli ta' esponiment ta' rilevanza klinika.

Fil-firien, ma kienu osservati l-ebda effetti fuq il-fertilità maskili jew femminili. Studji fuq l-annimali wrew effetti tossiku fuq is-sistema riproduttiva relatat mal-mod ta' azzjoni farmakoloġika ta' rivaroxaban (eż. komplikazzjonijiet emorraġiċi). F'koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilevanza klinika kienu osservati tossiċità għall-embriju-fetu (telf wara l-implantazzjoni, ossifikazzjoni ritardata/avvanzata, dbabar multipli ta' kulur ċar fil-fwied) u żieda fl-inċidenza ta' deformazzjonijiet komuni, kif ukoll bidliet fis-sekonda.

Fi studji qabel u wara t-twelid fil-firien, kienet osservata vijabilità mnaqqsa tal-wild f'doži li kienu tossiċi għall-ommijiet.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Croscarmellose sodium (E468)
Sodium laurilsulfate (E487)
Hypromellose 2910 (viskożità nominali ta' 5.1 mPa.S) (E464)
Cellulose, microcrystalline (E460)
Silica, colloidal anhydrous (E551)
Magnesium stearate (E572)

Kisja b'rita

Macrogol 4000 (E1521)
Hypromellose 2910 (viskożità nominali ta' 5.1 mPa.S) (E464)
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide isfar (E172)

6.2 Inkompattibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

Pilloli mfarrka

Il-pilloli mfarrka ta' rivaroxaban huma stabbli fl-ilma u f'purè tat-tuffieħ sa 4 sigħat.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji ċari tal-PVC/Aluminju f'kaxxi tal-kartun ta' 28, 56, 98, 100, 168 jew 196 pillola miksija b'rita jew folji perforati b'dożi uniċi ta' 10 x 1 jew 100 x 1 pillola.

Flixxun tal-HDPE mgħammar b'għatu abjad opak tal-polypropylene, rezistenti għat-tfal u b'inforra li tissiġilla permezz tal-induzzjoni. Id-daqs tal-pakkett huwa ta' 30 jew 90 pillola miksija b'rita.

Flixxun tal-HDPE mgħammar b'għatu bil-kamin abjad opak tal-polypropylene b'kamin kontinwu u inforra li tissiġilla permezz tal-induzzjoni. Id-daqs tal-pakkett huwa ta' 500 pillola miksijin b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

Tifrik tal-pilloli

Il-pilloli ta' rivaroxaban jistgħu jiġu mfarrika u magħmula f'soluzzjoni f'50 mL ta' ilma u jistgħu jingħataw permezz ta' tubu nażogastriku jew tubu gastriku għall-ġhoti tal-ikel wara li jkun ġie kkonfermat it-tqeghid tat-tubu fl-istonku. Wara, it-tubu għandu jitlaħlaħ bl-ilma. Peress li l-assorbiment ta' rivaroxaban jiddependi mis-sit tar-reha tas-sustanza attiva, l-ġhoti ta' rivaroxaban b'mod distali flistonku għandu jiġi evitat għax dan jista' jwassal għal assorbiment imnaqqas u b'hekk, esponiment imnaqqas għas-sustanza attiva. Mhux meħtieġ għoti ta' ikel permezz tat-tubu gastriku immedjatament wara l-ġhoti tal-pilloli ta' 2.5 mg.

7 DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,

Barcelona, 08039

Spanja

8 NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1488/001-011

9 DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Novembru 2020

10 DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija

Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rivaroxaban Accord 10 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg rivaroxaban.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 27.90 mg ta' lactose (bħala monohydrate), ara sezzjoni 4.4.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Pilloli miksija b'rita ta' kulur bejn roża u roża ċar, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, b'dijametru ta' madwar 6.00 mm, imnaqqxa b'"IL1" fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Għall-prevenzjoni ta' trombo-emboliżmu fil-vini (VTE) f'pazjenti adulti li jkollhom kirurġija ippjanata ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew ta' l-irkoppa.

Trattament ta' trombozi fil-vini tal-fond (DVT - *deep vein thrombosis*) u ta' emboliżmu pulmonari (PE - *pulmonary embolism*), u prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti fl-adulti. (Ara sezzjoni 4.4 għal pazjenti emodinamikament instabbli li għandhom PE.)

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Prevenzjoni ta' VTE f'pazjenti adulti li qed jagħmlu kirurġija ippjanata ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa

Id-doża rrakkomandata hija 10 mg rivaroxaban li tittieħed darba kuljum mill-ħalq. Id-doża tal-bidu għandha tittieħed 6 sa 10 sigħat wara l-kirurġija, dejjem jekk l-emostasi tkun giet stabbilita.

It-tul tal-kura jiddependi fuq ir-riskju ndividwali tal-pazjent għal trombo-emboliżmu fil-vini li huwa stabbilit mit-tip ta' kirurġija ortopedika.

- Għall-pazjenti li jkollhom kirurġija maġġuri fil-ġenbejn, hija rrakkomandata kura li ddum 5 ġimgħat.
- Għall-pazjenti li jkollhom kirurġija maġġuri fl-irkoppa, hija rrakkomandata kura li ddum ġimagħtejn.

Jekk tintnesa doża, l-pazjent għandu jiehu Rivaroxaban Accord immedjatement u mbagħad il-ġurnata ta' wara għandu jkompli b'doża ta' darba kuljum bħal qabel.

Trattament ta' DVT, trattament ta' PE u prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti

Id-doża rakkomandata għat-trattament inizjali ta' DVT jew PE akuti hija ta' 15 mg darbtejn kuljum għall-ewwel tliet ġimgħat segwit minn 20 mg darba kuljum għat-trattament kontinwu u prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti.

Tul qasir tat-terapija (mill-inqas 3 xhur) għandu jiġi kkunsidrat f'pazjenti b'DVT jew PE ipprovokati minn fatturi ta' riskju temporanji maġġuri (jiġifieri kirurġija maġġuri jew trawma reċenti). Tul itwal tat-terapija għandu jiġi kkunsidrat f'pazjenti b'DVT jew PE ipprovokati li mhumiex relatati ma' fatturi ta' riskju temporanji maġġuri, DVT jew PE mhux ipprovokati, jew storja ta' DVT jew PE rikorrenti.

Meta tkun indikata prevenzjoni estiża ta' DVT u PE rikorrenti (wara tlestija ta' terapija ta' mill-inqas 6 xhur għal DVT jew PE), id-doża rakkomandata hija 10 mg darba kuljum. F'pazjenti li għalihom ir-riskju ta' DVT jew PE rikorrenti huwa kkunsidrat għoli, bħal dawk b'komorbiditajiet kumplikati, jew li żviluppaw DVT jew PE rikorrenti fuq prevenzjoni estiża b'Rivaroxaban Accord 10 mg darba kuljum, għandha tiġi kkunsidrata doża ta' rivaroxaban 20 mg darba kuljum.

It-tul tat-terapija u l-għażla tad-doża għandhom jiġu individwalizzati wara valutazzjoni b'attenzjoni tal-benefiċċju tat-trattament kontra r-riskju ta' fsada (ara sezzjoni 4.4).

	Perjodu ta' żmien	Skeda ta' Dożaġġ	Doża totali ta' kuljum
Trattament u prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti	Jum 1-21	15 mg darbtejn kuljum	30 mg
	Jum 22 u 'l quddiem	20 mg darba kuljum	20 mg
Prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti	Wara tlestija ta' terapija ta' mill-inqas 6 xhur għal DVT jew PE	10 mg darba kuljum jew 20 mg darba kuljum	10 mg jew 20 mg

Biex jappoġġja l-bidla fid-doża minn 15 mg għal 20 mg wara Jum 21 hemm disponibbli pakkett biex tibda għall-ewwel 4 ġimgħat ta' trattament b'Rivaroxaban Accord għat-trattament ta' DVT/PE.

Jekk tinqabeż xi doża waqt il-fażi ta' trattament ta' 15 mg darbtejn kuljum (jum 1 - 21), il-pazjent għandu jiehu Rivaroxaban Accord immedjatement sabiex jiġi żgurat teħid ta' 30 mg rivaroxaban kuljum. F'dan il-każ żewġ pilloli ta' 15 mg jistgħu jittiehdu f'daqqa. Il-pazjent għandu jkompli bit-teħid regolari ta' 15 mg darbtejn kuljum kif rakkomandat fil-jum ta' wara.

Jekk tinqabeż xi doża waqt il-fażi ta' trattament ta' darba kuljum, il-pazjent għandu jiehu Rivaroxaban Accord immedjatement, u jkompli fil-jum ta' wara bit-teħid ta' darba kuljum kif rakkomandat. Id-doża m'għandhiex tiġi rduppjata fl-istess jum biex tpatti għal doża li tkun intnesiet.

Bidla minn Antagonisti tal-Vitamina K (VKA) għal rivaroxaban

Għall-pazjenti ttrattati għal DVT, PE u għall-prevenzjoni ta' rikorrenza, trattament b'VKA għandu jitwaqqaf u terapija b'Rivaroxaban Accord għandha tinbeda meta l-INR ikun ≤ 2.5 .

Meta pazjenti jinqalbu minn VKAs għal rivaroxaban, il-valuri tal-Proporzjoni Normalizzata Internazzjonali (INR - *International Normalized Ratio*) se jkunu elevati b'mod falz wara t-teħid ta' rivaroxaban. L-INR mhux validu biex ikejjel l-attività kontra il-koagulazzjoni tad-demmi ta' rivaroxaban, u għalhekk m'għandux jintuża (ara sezzjoni 4.5).

Bidla minn rivaroxaban għall-Antagonisti tal-Vitamina K (VKA)

Hemm potenzjal ta' attività kontra l-koagulazzjoni inadegwata matul bidla minn rivaroxaban għal VKA. Attività kontra l-koagulazzjoni adegwata kontinwa għandha tkun assigurata matul kull bidla għal sustanzi kontra l-koagulazzjoni alternattivi. Għandu jiġi nnutat li rivaroxaban jista' jikkontribwixxi għal INR elevat.

F'pazjenti li qed jaqilbu minn rivaroxaban għal VKA, VKA għandu jingħata fl-istess waqt sakemm l-INR ikun ≥ 2.0 .

Għall-ewwel jumejn tal-perijodu ta' bidla, għandu jintuża d-dożagġ standard tal-bidu ta' VKA segwit minn dożagġ ta' VKA, kif iggwidat minn testijiet tal-INR. Waqt li l-pazjenti jkunu fuq rivaroxaban kif ukoll fuq VKA l-INR m'għandux jiġi ttestjat qabel 24 siegħa wara d-doża ta' qabel, iżda qabel id-doża li jmiss ta' rivaroxaban. Ladarba jitwaqqaf Rivaroxaban Accord l-ittestjar ta' INR jista' jsir b'mod affidabbli mill-inqas 24 siegħa wara l-aħħar doża (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

Bidla minn sustanzi parenterali kontra l-koagulazzjoni għal rivaroxaban

Għall-pazjenti li bħalissa qed jirċievu sustanza parenterali kontra l-koagulazzjoni, waqqaf is-sustanza parenterali kontra l-koagulazzjoni u ibda rivaroxaban 0 sa saġhtejn qabel il-hin li fih kien ikun dovut l-għoti pprogrammat li jmiss tal-prodott mediċinali parenterali (eż. heparins ta' piż molekulari baxx) jew fil-hin tal-waqfien tal-prodott mediċinali parenterali mogħti b'mod kontinwu (eż. eparina mhux frazzjonata fil-vini).

Bidla minn rivaroxaban għal sustanzi parenterali kontra l-koagulazzjoni

Agħti l-ewwel doża tas-sustanza parentali kontra l-koagulazzjoni fil-hin li fih kellha tittieħed id-doża li jmiss ta' rivaroxaban.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

Data klinika limitata għal pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-kreatinina ta' 15 - 29 ml/min) tindika li konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma jiżdiedu b'mod sinifikanti. Għalhekk, Rivaroxaban Accord għandu jintuża b'attenzjoni f'dawn il-pazjenti. L-użu mhux irrakkomandat f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' < 15 ml/min (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

- Għall-prevenzjoni ta' VTE f'pazjenti adulti li qed jagħmlu kirurgija ppjanata ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa, l-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif (tneħħija tal-kreatinina ta' 50 - 80 ml/min) jew b'indeboliment renali moderat (tneħħija tal-kreatinina ta' 30 - 49 ml/min) (ara sezzjoni 5.2).
- Għat-trattament ta' DVT, għat-trattament ta' PE u għall-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti, mhux meħtieġ aġġustament fid-doża mid-doża rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif (tneħħija tal-kreatinina ta' 50 - 80 ml/min) (ara sezzjoni 5.2). F'pazjenti b'indeboliment renali moderat (tneħħija tal-kreatinina ta' 30 - 49 ml/min) jew sever (tneħħija tal-kreatinina ta' 15 - 29 ml/min): il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati bi 15 mg darbtejn kuljum għall-ewwel 3 ġimgħat. Minn hemm 'il quddiem, id-doża rakkomandata hija 20 mg darba kuljum, tnaqqis tad-doża minn 20 mg darba kuljum għal 15 mg darba kuljum għandha tkun ikkunsidrata jekk ir-riskju stmat tal-pazjent għall-fsada jegħleb ir-riskju għall-DVT u PE rikorrenti. Ir-rakkomandazzjoni għall-użu ta' 15 mg hija bbażata fuq immudellar tal-PK u ma ġietx studjata f'dan l-ambjent kliniku (ara sezzjonijiet 4.4, 5.1 u 5.2). Meta d-doża rakkomandata tkun 10 mg darba kuljum, mhux meħtieġ aġġustament fid-doża mid-doża rakkomandata.

Indeboliment epatiku

Rivaroxaban Accord huwa kontra-indikat f'pazjenti b'mard epatiku assoċjat ma' koagulopatija u riskju ta' fsada ta' rilevanza klinika inkluż pazjenti li għandhom ċirrozi b'Child Pugh B u Ċ (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2).

Popolazzjoni anzjana

L-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2)

Piż tal-gisem

L-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2)

Sess

L-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2)

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' rivaroxaban fit-tfal b'età mit-twelid sa 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli, għalhekk, Rivaroxaban Accord mhux rakkomandat għall-użu fit-tfal taht it-18-il sena.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Rivaroxaban Accord huwa għall-użu orali.

Il-pilloli jistgħu jittiehdu mal-ikel jew mingħajr ikel (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

Tfarrik tal-pilloli

Għall-pazjenti li ma jistgħux jibilgħu pilloli sħaħ, il-pillola Rivaroxaban Accord tista' titfarrak u tithallat mal-ilma jew ma' purè tat-tuffieħ immedjatament qabel l-użu u tingħata mill-ħalq.

Il-pillola mfarrka tista' tingħata wkoll permezz ta' tubu gastriku (ara sezzjonijiet 5.2 u 6.6).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Fsada attiva ta' sinifikanza klinika.

Ferita jew kondizzjoni, jekk ikkunsidrati li huma ta' riskju sinifikanti għal fsada maġġuri. Dawn jistgħu jinkludu ulċerazzjoni gastro-intestinali kurrenti jew reċenti, il-preżenza ta' neoplażmi malinni f'riskju għoli ta' fsada, korrimient reċenti fil-moħħ jew fis-sinsla, kirurgija reċenti fil-moħħ, fis-sinsla jew fl-għajnejn, emorraġija reċenti fil-kranju, variċi fl-esofagu magħrufa jew issuspettati, malformazzjonijiet arterjo-venużi, aneurizmi vaskulari jew anormalitajiet vaskulari maġġuri fis-sinsla jew fil-moħħ.

Kura flimkien ma' kwalunkwe sustanza oħra kontra l-koagulazzjoni tad-demm, eż. eparina mhux frazzjonata (UFH - *unfractionated heparin*), eparini ta' piż molekulari baxx (enoxaparin, dalteparin, eċċ), derivattivi tal-eparina (fondaparinux, eċċ), sustanzi orali kontra l-koagulazzjoni tad-demm (warfarin, dabigatran etexilate, apixaban, eċċ) hliet f'ċirkustanzi speċifiċi ta' bidla tat-terapija kontra l-koagulazzjoni (ara sezzjoni 4.2) jew meta UFH tingħata f'dożi meħtieġa biex jinżamm kateter ċentrali f'vina jew arterja miftuħ (ara sezzjoni 4.5).

Mard epatiku assoċjat ma' koagulopatija u riskju ta' fsada ta' rilevanza klinika inkluż pazjenti li għandhom ċirrozi b'Child Pugh B u Ċ (ara sezzjoni 5.2).

Tqala u treddiġħ (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Sorveljanza klinika skont il-prattika tas-sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm hija rakkomandata matul il-perjodu ta' trattament kollu.

Riskju ta' emorraġija

Bħal b'sustanzi oħra kontra l-koagulazzjoni tad-demm, pazjenti li qed jieħdu Rivaroxaban Accord għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal sinjali ta' fsada. Huwa rakkomandat li jintuża b'kawtela f'kondizzjonijiet b'riskju ogħla ta' emorraġija. L-għoti ta' Rivaroxaban Accord għandu jitwaqqaf jekk

issehħ emorraġija severa (ara sezzjoni 4.9).

Fl-istudji kliniċi fsad mill-mukuża (jiġifieri epistassi, mill-ħanek, gastro-intestinali, mill-apparat ġenitali u tal-awrina inklużi fsada mhux normali mill-vaġina jew żieda ta' fsada menstruwal) u anemija kienu osservati aktar ta' spiss waqt trattament fit-tul b'rivaroxaban meta mqabbla ma' trattament b'VKA. Għalhekk, minbarra sorveljanza klinika adegwata, ittestjar fil-laboratorju tal-emoglobina/ematokrita kif meqjus xieraq, jista' jkun ta' valur biex jiġi osservat fsad li ma jidhirx u jikkwantifika r-rilevanza klinika ta' fsada evidenti.

Bosta sotto gruppi ta' pazjenti, kif iddettaljat isfel, huma f'riskju miżjud ta' fsada. Dawn l-pazjenti għandhom jiġu sorveljati b'attenzjoni għal sinjali u sintomi ta' komplikazzjonijiet ta' fsada u anemija wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.8). F'pazjenti li jirċievu rivaroxaban għal prevenzjoni ta' VTE wara kirurġija ppjanata ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa, dan jista' jsir permezz ta' eżaminazzjoni fiżika regolari tal-pazjenti, osservazzjoni mill-qrib tal-ħruġ ta' likwidu mill-ferita kirurġika u kejl perġodiku ta' l-emoglobina.

Kull tnaqqis mhux spjegat fl-emoglobina jew fil-pressjoni tad-demem, għandu jwassal għal tfittxija għall-post ta' fsada.

Għalkemm kura b'rivaroxaban ma teħtieġx sorveljanza ta' rutina tal-esponiment, il-livelli ta' rivaroxaban imkejla b'analizi kkalibrata u kwantitattiva tal-attività kontra l-fattur Xa jistgħu jkunu utli f'sitwazzjonijiet eċċezzjonali fejn l-għarfien tal-esponiment għall-rivaroxaban jista' jgħin biex jgħarraf deċiżjonijiet kliniċi, eż. doża eċċessiva u kirurġija ta' emerġenza (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Indeboliment renali

F'pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-krejinina ta' < 30 ml/min), il-livelli ta' rivaroxaban fil-plażma jistgħu jiżdiedu b'mod sinifikanti (medja ta' 1.6 darbiet), u dan jista' jwassal għal żjieda fir-riskju ta' fsada.

Rivaroxaban Accord għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti bi tneħħija tal-krejinina ta' 15-29 ml/min. L-użu mhux irrakkomandat f'pazjenti bi tneħħija tal-krejinina ta' < 15 ml/min (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Rivaroxaban Accord għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment renali moderat (tneħħija tal-krejinina ta' 30-49 ml/min) li qed jirċievu prodotti mediċinali oħra fl-istess waqt li jżidu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rivaroxaban (ara sezzjoni 4.5).

Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra

L-użu ta' Rivaroxaban Accord mhux irrakkomandat f'pazjenti li jkunu qed jirċievu kura sistemika fl-istess waqt b'azole-antimycotics (bħal ketoconazole, itraconazole, voriconazole u posaconazole) jew b'inibituri tal-protease tal-HIV (e.ż. ritonavir). Dawn is-sustanzi attivi huma inibituri qawwija kemm ta' CYP3A4 kif ukoll ta' P-gp, u għalhekk jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma sa grad li jkun klinikament rilevanti (medja ta' 2.6 darbiet) li jista' jwassal għal żjieda fir-riskju ta' fsada (ara sezzjoni 4.5).

Għandu jkun hemm attenzjoni jekk il-pazjenti huma kkurati fl-istess waqt bi prodotti mediċinali li jaffettwaw l-emostasi bħall-prodotti mediċinali anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs), acetylsalicylic acid (ASA) u inibituri ta' l-aggregazzjoni tal-plejtlits jew inibituri selettivi ta' teħid mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs - *serotonin reuptake inhibitors*), u inibituri ta' teħid mill-ġdid ta' serotonin norepinephrine (SNRIs - *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*). Għall-pazjenti f'riskju ta' mard gastro-intestinali ulċerattiv tista' tiġi kkunsidrata kura profilattika xierqa (ara sezzjoni 4.5).

Fatturi oħra ta' riskju ta' emorraġija

Bħal b'sustanzi antitrombotiċi oħrajn, rivaroxaban mhux irrakkomandat f'pazjenti b'riskju miżjud ta' fsada bħal:

- disturbi konġenitali jew miksuba ta' fsada
- pressjoni għolja severa mhux ikkontrollata fl-arterji

- mard gastro-intestinali ieħor mingħajr ulċeri attivi li potenzjalment jista' jwassal għal komplikazzjonijiet ta' fsada (eż. marda infjammatorja tal-musrana, esofagite, gastrite u marda ta' rifluss gastroesofagali)
- retinopatija vaskulari
- bronkiektasi jew passat ta' fsada mill-pulmun

Pazjenti bil-kanċer

Pazjenti b'mard malinn jistgħu jkunu f'riskju ogħla ta' fsada u trombożi fl-istess hin. Il-benefiċċju individwali ta' trattament antitrombotiku għandu jintiżen kontra r-riskju ta' fsada f'pazjenti b'kanċer attiv skont il-post tat-tumur, it-terapija antineoplastika u l-istadju tal-marda. Tumuri li jinsabu fil-passaġġ gastro-intestinali jew ġenitourinarju kienu assoċjati ma' riskju akbar ta' fsada waqt it-terapija b'rivaroxaban.

F'pazjenti li għandhom tumuri malinni b'riskju għoli ta' fsada, l-użu ta' rivaroxaban huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti b'valvs prostetiċi

Rivaroxaban m'għandux jintuża għal tromboprofilassi f'pazjenti li reċentement għaddew minn sostituzzjoni transkateter ta' valv aortiku (TAVR - *transcatheter aortic valve replacement*). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' rivaroxaban ma ġewx studjati f'pazjenti b'valvs tal-qalb prostetiċi; għalhekk, m'hemmx *data* li ssostni li rivaroxaban jipprovdi attività kontra l-koagulazzjoni adegwata f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti. Trattament b'Rivaroxaban Accord mhux rakkomandat għal dawn il-pazjenti.

Pazjenti bis-sindrome ta' kontra l-fosfolipidi

Sustanzi Orali Kontra l-Koagulazzjoni tad-Demm li jaġixxu b'mod dirett (DOACs - *Direct acting Oral Anticoagulants*) inkluż rivaroxaban mhumieks rakkomandati għal pazjenti bi storja ta' trombożi li huma dijanjastikati bis-sindrome ta' kontra l-fosfolipidi. B'mod partikolari għal pazjenti li huma pożittivi tripli (għall-antikoagulant lupus, għall-antikorpi kontra cardiolipin, u għall-antikorpi anti-beta 2-glycoprotein I), it-trattament b'DOACs jista' jkun assoċjat ma' rati miżjuda ta' avvenimenti trombotiċi rikorrenti mqabbla ma' terapija ta' antagonisti tal-vitamina K.

Kirurgija tal-ksur tal-ġenbejn

Rivaroxaban ma kienx studjat fi studji kliniċi ta' intervent f'pazjenti li għamlu kirurgija tal-ksur tal-ġenbejn biex jiġu stmati l-effikaċja u s-sigurtà.

Pazjenti emodinamikament instabbli li għandhom PE jew pazjenti li jeħtieġu trombolisi jew embolektomija pulmonari

Rivaroxaban Accord mhux rakkomandat bħala alternattiv għall-eparina mhux frazzjonizzata f'pazjenti b'embożmu pulmonari li huma emodinamikament instabbli jew li jistgħu jirċievu trombolisi jew embolektomija pulmonari peress li s-sigurtà u l-effikaċja ta' rivaroxaban ma ġewx stabbiliti f'dawn is-sitwazzjonijiet kliniċi.

Anestesija jew titqib fis-sinsla tad-dahar/epidurali

Meta tintuża anestesija newro-assjali (asestesija fis-sinsla tad-dahar/epidurali) jew titqiba fis-sinsla tad-dahar/epidurali, pazjenti kkurati b'sustanzi antitrombotiċi għall-prevenzjoni ta' komplikazzjonijiet tromboemboliċi, huma f'riskju li jiżviluppaw ematoma epidurali jew fis-sinsla tad-dahar li tista' tirriżulta f'paralisi fit-tul jew permanenti. Ir-riskju ta' dawn l-avvenimenti jista' jizdied bl-użu ta' kateters epidurali *indwelling* wara l-kirurgija, jew bl-użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li jaffettwaw l-emostasi. Ir-riskju jista' jizdied ukoll minn titqib trawmatiku jew minn titqib ripetut epidurali jew fis-sinsla tad-dahar. Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati b'mod frekwenti għal sinjali u sintomi ta' indeboliment newroloġiku (eż. tmewwit jew dgħjufija fir-riglejn, funzjoni mhux normali tal-imsaren jew tal-bużżieqa ta' l-awrina). Jekk ikun osservat kompromess newroloġiku, tkun meħtieġa dijanjosi u kura urġenti. Qabel ma jsir intervent newro-assjali, it-tabib għandu jikkunsidra l-

benefiċċju potenzjali kontra r-riskju f'pazjenti li jkunu ngħataw mediċina kontra l-koagulazzjoni tad-demm, jew f'pazjenti li jkunu ser jingħataw mediċina kontra l-koagulazzjoni tad-demm għal tromboprofilassi.

Biex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' fsada assoċjata mal-użu fl-istess waqt ta' rivaroxaban u anestezija newroassjali (epidurali/fis-sinsla tad-dahar) jew titqiba fis-sinsla tad-dahar, ikkunsidra l-profil farmakokinetiku ta' rivaroxaban. Tqegħid jew tneħħija ta' kateter epidurali jew titqiba lumbari huwa l-aħjar li jitwettqu meta l-effett kontra l-koagulazzjoni ta' rivaroxaban huwa stmat li hu baxx (ara sezzjoni 5.2). Għandhom jgħaddu mill-inqas 18-il siegħa wara l-aħħar għoti ta' rivaroxaban qabel it-tneħħija ta' kateter epidurali. Wara t-tneħħija tal-kateter, għandhom jgħaddu mill-inqas 6 sigħat qabel tingħata id-doża li jmiss ta' rivaroxaban.

Jekk isehh titqib trawmatiku, l-għoti ta' rivaroxaban għandu jkun ittardjat għal 24 siegħa.

Rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ qabel u wara proċeduri invażivi u intervent kirurġiku minbarra kirurġija ppjanata ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa

Jekk tkun meħtieġa proċedura invażiva jew intervent kirurġiku, Rivaroxaban Accord 10 mg għandu jitwaqqaf mill-inqas 12-il siegħa qabel l-intervent, jekk hu possibbli u skont il-għidizzju kliniku tat-tabib. Jekk il-proċedura ma tistax tiġi ttardjata r-riskju oġġla ta' fsada għandu jiġi evalwat kontra l-urgenza tal-intervent.

Wara proċedura invażiva jew intervent kirurġiku Rivaroxaban Accord għandu jerga' jinbeda kemm jista' jkun malajr jekk is-sitwazzjoni klinika tippermetti u jekk tkun għet stabbilita emostasi adegwata kif determinat mit-tabib li qed jikkura (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni anzjana

Żieda fl-età tista' iżżid ir-riskju emorraġiku (ara sezzjoni 5.2).

Reazzjonijiet dermatoloġiċi

Reazzjonijiet serji tal-ġilda, li jinkludu is-sindrome ta' Stevens-Johnson/nekrolisi tossika tal-epidermide u s-sindrome DRESS, ġew irrappurtati waqt sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq f'assoċjazzjoni mal-użu ta' rivaroxaban (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti jidhru li huma fl-oġġla riskju għal dawn ir-reazzjonijiet kmieni fil-kors tat-terapija: fil-maġġoranza tal-każijiet il-bidu tar-reazzjoni ssehh fl-ewwel ġimġhat ta' trattament. Rivaroxaban għandu jitwaqqaf mal-ewwel dehra ta' raxx sever tal-ġilda (eż. li jkun qed jinfirx, qawwi u/jew bl-infafet), jew kwalunkwe sinjal ieħor ta' sensittività eċċessiva flimkien ma' leżjonijiet fil-mukoża.

Informazzjoni dwar sustanzi mhux attivi

Rivaroxaban Accord fih lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, defiċjenza totali ta' lactase jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose, m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Inibituri ta' CYP3A4 u ta' P-gp

L-għoti ta' rivaroxaban flimkien ma' ketoconazole (400 mg darba kuljum) jew ritonavir (600 mg darbtejn kuljum), wasslu għal żjieda ta' 2.6 darbiet / 2.5 darbiet fil-medja ta' l-AUC ta' rivaroxaban, u żjieda ta' 1.7 darbiet / 1.6 darbiet fil-medja ta' C_{max} ta' rivaroxaban, b'żidiet sinifikanti fl-effetti farmakodinamiċi li jistgħu jwasslu għal żjieda fir-riskju ta' fsada. Għalhekk, l-użu ta' rivaroxaban mhux irrakkomandat f'pazjenti li jkunu qed jirċievu kura sistemika fl-istess waqt b'azole-antimycotics bħal ketoconazole, itraconazole, voriconazole u posaconazole jew b'inibituri tal-protease tal-HIV. Dawn is-sustanzi attivi huma inibituri qawwija kemm ta' CYP3A4 kif ukoll ta' P-gp (ara sezzjoni 4.4).

Sustanzi attivi li jinibixxu b'mod qawwi wiehed biss mir-rotot ta' eliminazzjoni ta' rivaroxaban, CYP3A4 jew P-gp, huma mistennija li jżidu l-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' rivaroxaban fi kwantità inqas. Per eżempju, clarithromycin (500 mg darbtejn kuljum), ikkunsidrat bħala inibitur qawwi ta' CYP3A4 u inibitur moderat ta' P-gp, wassal għal żjieda ta' 1.5 darbiet fil-medja ta' l-AUC ta' rivaroxaban u żjieda ta' 1.4 darbiet f' C_{max} . L-interazzjoni ma' clarithromycin x'aktarx li mhix klinikament rilevanti fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti iżda tista' tkun potenzjalment sinifikanti f'pazjenti b'riskju għoli. (Għall-pazjenti b'indeboliment renali: ara sezzjoni 4.4).

Erythromycin (500 mg tliet darbiet kuljum), li jinibixxi CYP3A4 u P-gp b'mod moderat, wassal għal żjieda ta' 1.3 darbiet fil-medja ta' l-AUC u C_{max} ta' rivaroxaban. L-interazzjoni ma' erythromycin x'aktarx li mhix klinikament rilevanti fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti iżda tista' tkun potenzjalment sinifikanti f'pazjenti b'riskju għoli.

F'individwi b'indeboliment renali hafif erythromycin (500 mg tliet darbiet kuljum) wassal għal żieda ta' 1.8 darbiet fl-AUC medja ta' rivaroxaban u żieda ta' 1.6 darbiet fis- C_{max} meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni renali normali. F'individwi b'indeboliment renali moderat, erythromycin wassal għal żieda ta' darbtejn fl-AUC medja ta' rivaroxaban u żieda ta' 1.6 darbiet fis- C_{max} meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni renali normali. L-effett ta' erythromycin jiżdied ma dak ta' indeboliment renali (ara sezzjoni 4.4).

Fluconazole (400 mg darba kuljum), ikkunsidrat bħala inibitur moderat ta' CYP3A4, wassal għal żjieda ta' 1.4 darbiet fl-AUC medja ta' rivaroxaban u żjieda ta' 1.3 darbiet f' C_{max} medja. L-interazzjoni ma' fluconazole x'aktarx li mhix klinikament rilevanti fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti iżda tista' tkun potenzjalment sinifikanti f'pazjenti b'riskju għoli. (Għall-pazjenti b'indeboliment renali: ara sezzjoni 4.4).

Minhabba *data* klinika limitata disponibbli b'dronedarone, għoti flimkien ma' rivaroxaban għandu jiġi evitat.

Sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm

Wara l-għoti ta' enoxaparin (doża waħda ta' 40 mg) flimkien ma' rivaroxaban (doża waħda ta' 10 mg), kien osservat effett addittiv fuq l-attività ta' kontra l-fattur Xa mingħajr l-ebda effetti oħrajn fuq it-testijiet tal-koagulazzjoni (PT, aPTT). Enoxaparin ma kellux effett fuq il-farmakokinetika ta' rivaroxaban.

Minhabba ż-żjieda fir-riskju ta' fsada, għandha tingħata attenzjoni jekk il-pazjenti jkunu kkurati fl-istess ħin b'xi sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm oħrajn (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

NSAIDs/inibituri ta' l-aggregazzjoni tal-platelets

Ma kienx osservat titwil ta' rilevanza klinika fil-ħin ta' fsada wara l-għoti ta' rivaroxaban (15 mg) flimkien ma' naproxen 500 mg. Madankollu, jista' jkun hemm individwi b'rispons farmakodinamiku iżjed prominenti.

Ma kienu osservati l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi jew farmakodinamiċi ta' sinifikanza klinika meta rivaroxaban ingħata flimkien ma' 500 mg ta' acetylsalicylic acid.

Clopidogrel (doża għolja tal-bidu ta' 300 mg segwita minn doża ta' manteniment ta' 75 mg) ma weriex interazzjoni farmakokinetika b'rivaroxaban (15 mg), iżda kienet osservata żjieda rilevanti fil-ħin ta' fsada f'sotto-grupp ta' pazjenti li ma kienitx ikkorrelata ma' l-aggregazzjoni tal-platelets, P-selectin, jew mal-livelli ta' riċetturi ta' GPIIb/IIIa.

Għandha tingħata attenzjoni jekk il-pazjenti jkunu kkurati fl-istess waqt b'NSAIDs inkluż acetylsalicylic acid u b'inibituri ta' l-aggregazzjoni tal-platelets, għax dawn il-prodotti mediċinali tipikament iżidu r-riskju ta' fsada (ara sezzjoni 4.4).

SSRIs/SNRIs

Bħal b'sustanzi oħra kontra l-koagulazzjoni tad-demm tista' teżisti l-possibbiltà li l-pazjenti jkunu f'riskju akbar ta' fsada f'każ ta' użu flimkien ma' SSRIs jew SNRIs minhabba l-effett irrappurtat

tagħhom fuq il-plejtlits. Meta ntuża fl-istess waqt fil-programm kliniku ta' rivaroxaban, kienu osservati rati numerikament oghla ta' fsada klinikament rilevanti maġġuri jew mhux maġġuri fil-gruppi ta' trattament kollha.

Warfarin

Bidla tal-pazjenti mill-antagonist ta' vitamina K, warfarin (INR 2.0 sa 3.0) għal rivaroxaban (20 mg) jew minn rivaroxaban (20 mg) għal warfarin (INR 2.0 sa 3.0) żiedet il-hin ta' prothrombin/INR (Neoplastin) aktar minn b'mod addittiv (jistgħu jiġu osservati valuri individwali ta' INR sa 12), filwaqt li l-effetti fuq aPTT, inibizzjoni tal-attività ta' fattur Xa u l-potenzjal ta' thrombin endoġenu kienu addittivi.

Jekk ikun mixtieq li jiġu ttestjati l-effetti farmakodinamiċi ta' rivaroxaban matul il-perijodu ta' bidla, jistgħu jintużaw attività kontra l-fattur Xa, PICT, u Heptest għax dawn it-testijiet ma kinux affettwati minn warfarin. Fir-raba' jum wara l-aħħar doża ta' warfarin, it-testijiet kollha (inklużi PT, aPTT, inibizzjoni tal-attività ta' fattur Xa u ETP) irriflettaw biss l-effett ta' rivaroxaban.

Jekk ikun mixtieq li jiġu ttestjati l-effetti farmakodinamiċi ta' warfarin matul il-perijodu ta' bidla, il-kejl ta' INR jista' jintuża f' C_{trough} ta' rivaroxaban (24 siegħa wara t-teħid ta' qabel ta' rivaroxaban) għax dan it-test huwa affettwat b'mod żgħir hafna minn rivaroxaban f'dan il-waqt.

Ma kienux osservati interazzjonijiet farmakokinetiċi bejn warfarin u rivaroxaban.

Indotturi ta' CYP3A4

L-ġhoti ta' rivaroxaban flimkien ma' l-indottur qawwi ta' CYP3A4, rifampicin , wassal għal tnaqqis ta' madwar 50% fl-AUC medja ta' rivaroxaban, bi tnaqqis parallel fl-effetti farmakodinamiċi tiegħu. L-użu ta' rivaroxaban flimkien ma' indotturi qawwija oħrajn ta' CYP3A4 (e.ż. phenytoin, carbamazepine, phenobarbital jew St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)), jista' jwassal ukoll għal tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma. Għalhekk ġhoti flimkien ta' indotturi qawwija ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat sakemm il-pazjent ma jkunx osservat mill-viċin għal sinjali u sintomi ta' trombożi.

Terapiji fl-istess waqt oħrajn

Ma kienu osservati l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi jew farmakodinamiċi ta' sinifikanza klinika meta rivaroxaban ingħata flimkien ma' midazolam (substrat ta' CYP3A4), digoxin (substrat ta' P-gp), atorvastatin (substrat ta' CYP3A4 u P-gp) jew omeprazole (inibitur tal-pompi tal-protoni).

Rivaroxaban la jinibixxi u lanqas jindotta isoformi maġġuri ta' CYP bħal CYP3A4.

Ma kienet osservata l-ebda interazzjoni ta' rilevanza klinika ma' l-ikel (ara sezzjoni 4.2).

Parametri tal-laboratorju

Il-parametri tat-tagħqid tad-demem (e.ż. PT, aPTT, Hep Test) huma affettwati kif mistenni mill-mod ta' azzjoni ta' rivaroxaban (ara sezzjoni 5.1).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' rivaroxaban ma ġewx stabbiliti f'nisa tqal. Studji fl-annimali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Minhabba l-potenzjal ta' tossiċità riproduttiva, r-riskju intrinsiku ta' fsada u l-evidenza li rivaroxaban jgħaddi mill-plaċenta, rivaroxaban huwa kontra-indikat waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jevitaw li joħorġu tqal waqt kura b'rivaroxaban.

Treddigh

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' rivaroxaban ma ġewx stabbiliti f'nisa li jkun qed iredgħu. Tagħrif mill-annimali jindika li rivaroxaban jitneħħa fil-ħalib. Għalhekk, rivaroxaban huwa kontra-indikat waqt it-

treddigh (ara sezzjoni 4.3). Ghandha tittiehed deciżjoni jekk jitwaqqafx it-treddigh jew jekk titwaqqafx/tastjieni mit-terapija.

Fertilità

Ma sarux studji speċifiċi b'rivaroxaban fuq il-bnedmin biex jiġu evalwati l-effetti fuq il-fertilità. Fi studju dwar il-fertilità maskili u femminili fuq il-firien ma kienux osservati effetti (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Rivaroxaban għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Kienu rrapportati reazzjonijiet avversi bħal sinkope (frekwenza: mhux komuni) u sturdament (frekwenza: komuni)(ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li jkollhom esperjenza ta' dawn ir-reazzjonijiet avversa m'għandhomx isuqu jew ihaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Is-sigurtà ta' rivaroxaban ġiet evalwata fi tlettax-il studju pivitali ta' fażi III (ara Tabella 1).

B'kollox, 69,608 pazjenti adulti f'dsatax-il studju ta' fażi III u 488 pazjent pedjatriku f'żewġ studji ta' fażi II u żewġ studji ta' fażi III kienu esposti għal rivaroxaban.

Tabella 1: Numru ta' pazjenti studjati, id-doża totali ta' kuljum u t-tul massimu tal-kura fi studji ta' fażi III fuq pazjenti adulti u pedjatriċi

Indikazzjoni	Numru ta' pazjenti*	Doża totali ta' kuljum	Tul massimu ta' kura
Prevenzjoni ta' tromboemboliżmu fil-vini (VTE) f'pazjenti adulti li qed jagħmlu kirurgija ppjanata ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa	6,097	10 mg	39 ġurnata
Prevenzjoni ta' VTE f'pazjenti medikament morda	3,997	10 mg	39 ġurnata
Kura ta' trombozi fil-vini tal-fond (DVT), emboliżmu pulmonari (PE) u prevenzjoni ta' rikorrenza	6,790	Jum 1 - 21: 30 mg Jum 22 u 'l quddiem: 20 mg Wara mill-inqas 6 xhur: 10 mg jew 20 mg	21 xahar
Trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' rikorrenza ta' VTE fi trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom u fi tfal b'età ta' inqas minn 18-il sena wara l-bidu ta' trattament standard kontra l-koagulazzjoni tad-demmi	329	Doża aġġustata għall-piż tal-ġisem biex jinkiseb esponiment simili għal dak osservat f'adulti ttrattati għal DVT b'20 mg rivaroxaban darba kuljum	12-il xahar
Prevenzjoni ta' puplesjia u ta' emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari	7,750	20 mg	41 xahar
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti wara	10,225	5 mg jew 10 mg rispettivament, mogħti flimkien ma'	31 xahar

Indikazzjoni	Numru ta' pazjenti*	Doża totali ta' kuljum	Tul massimu ta' kura
sindrome akut tal-koronarja (ACS - <i>acute coronary syndrome</i>)		ASA jew flimkien ma' ASA u clopidogrel jew ticlopidine	
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti b'CAD/PAD	18,244	5 mg mogħtija flimkien ma' ASA jew 10 mg waħedhom	47 xahar
	3,256**	5 mg mogħtija flimkien ma' ASA	42 xahar

*Pazienti esposti għal tal-inqas doża waħda ta' rivaroxaban

** Mill-istudju VOYAGER PAD

Ir- reazzjonijiet avversi rrapportati bl-aktar mod komuni f'pazjenti li jirċievu rivaroxaban kienu fsad (ara wkoll sezzjoni 4.4. u "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula" taħt) (Tabella 2). L-aktar fsad rrapportat b'mod komuni kien epistassi (4.5 %) u emorragija mill-apparat gastrointestinali (3.8 %).

Tabella 2: Rati ta' avvenimenti ta' fsada* u anemija f'pazjenti esposti għal rivaroxaban matul l-istudji kompluti ta' fażi III fuq pazjenti adulti u pedjatriċi

Indikazzjoni	Kull fsada	Anemija
Prevenzjoni ta' VTE f'pazjenti adulti li qed jagħmlu kirurġija ppjanata ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa	6.8% tal-pazjenti	5.9% tal-pazjenti
Prevenzjoni ta' tromboemboliżmu fil-vini f'pazjenti medikament morda	12.6% tal-pazjenti	2.1% tal-pazjenti
Trattament ta' DVT, PE u prevenzjoni ta' rikorrenza	23% tal-pazjenti	1.6% tal-pazjenti
Trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' rikorrenza ta' VTE fi trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom u fi tfal b'età ta' inqas minn 18-il sena wara l-bidu ta' trattament standard kontra l-koagulazzjoni tad-demm	39.5% tal-pazjenti	4.6% tal-pazjenti
Prevenzjoni ta' puplesjia u ta' emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari	28 kull 100 sena ta' pazjent	2.5 kull 100 sena ta' pazjent
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti wara ACS	22 kull 100 sena ta' pazjent	1.4 kull 100 sena ta' pazjent
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti b'CAD/PAD	6.7 kull 100 sena ta' pazjent	0.15 kull 100 sena ta' pazjent**
	8.38 kull 100 sena ta' pazjent [#]	0.74 kull 100 sena ta' pazjent*** [#]

* Għall-istudji kollha ta' rivaroxaban l-avvenimenti kollha ta' fsada huma miġbura, irrappurtati u aġġudikati.

** Fl-istudju COMPASS, hemm inċidenza baxxa ta' anemija peress li gie applikat approċċ selettiv għall-ġbir ta' avvenimenti avversi

*** Gie applikat approċċ selettiv għall-ġbir ta' avvenimenti avversi

Lista f' tabella ta' reazzjonijiet avversi

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi rrapportati b' rivaroxaban f' pazjenti adulti u pedjatriċi huma miġbura fil-qosor f' Tabella 3 taħt skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi (f' MedDRA) u l-frekwenza.

Il-frekwenzi huma definiti bħala:

komuni ħafna ($\geq 1/10$)

komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)

mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$)

rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$)

rari ħafna ($< 1/10,000$)

mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid- data disponibbli)

Tabella 3: Ir-reazzjonijiet avversi kollha rrapportati f' pazjenti adulti fi studji kliniċi ta' fażi III jew matul l-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq* u f' żewġ studji ta' fażi II u żewġ studji ta' fażi III f' pazjenti pedjatriċi

Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari ħafna	Mhux magħruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika				
Anemija (li tinkludi l-parametri rispettivi tal-laboratorju)	Tromboċitosi (li tinkludi żjieda fl-għadd tal-plejtlits) ^A , Tromboċitopenija			
Disturbi fis-sistema immuni				
	Reazzjoni allergika, dermatite allergika, Anġjoedima u edima allergika		Reazzjonijiet anafilattiċi inkluż xokk anafilattiku	
Disturbi fis-sistema nervuża				
Sturdament, uġiġħ ta' ras	Emorraġija ċerebrali u fil-kranju, sinkope			
Disturbi fl-għajnejn				
Emorraġija fl-għajnejn (li tinkludi fsada fil-konguntiva)				
Disturbi fil-qalb				
	Takikardija			
Disturbi vaskulari				
Pressjoni baxxa, ematoma				
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali				
Fsada mill-imnieher, emoptisi			Pnewmonja eosinofilika	

Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghruf
Disturbi gastro-intestinali				
Fsada mill-ħanek, emorraġija fl-apparat gastro-intestinali (li tinkludi emorraġija mir-rektum), uġiġħ gastro-intestinali u addominali, dispepsja, tqalligh, stitikezza ^A , dijarea, rimettar ^A	Ħalq xott			
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				
Żieda fit-transaminases	Indeboliment tal-fwied, Żieda fil-bilirubina, żieda ta' alkaline phosphatase ^A fid-demm, żieda ta' GGT ^A	Suffeġra, żieda fil-bilirubina konjugata (flimkien ma' jew mingħajr żieda fl-istess waqt ta' ALT), Kolestasi, Epatite (inkluż ħsara epatoċellulari)		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda				
Ħakk (li jinkludi każijiet mhux komuni ta' ħakk ġeneralizzat), raxx, ekimozi, emorraġija mill-ġilda u taħt il-ġilda	Urtikarja		Sindrome ta' Stevens-Johnson / Nekrolisi Tossika tal-Epidermide, sindrome DRESS	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi				
Uġiġħ fl-estremittajiet ^A	Fsada fil-ġogi	Emorraġija fil-muskoli		Sindrome tal-kompartiment sekondarju għall-fsada
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja				
Emorraġija fl-apparat urinogenitali (li tinkludi demm fl-awrina u mestrwazzjoni esagerata ^B), indeboliment renali (li jinkludi żieda tal-kreatinina fid-demm, żieda tal-urea fid-demm) ^A				Insuffiċjenza tal-kliewi/insuffiċjenza akuta tal-kliewi sekondarja għall-fsada suffiċjenti biex tikkawża ipoperfużjoni, Nefropatija relatata ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm

Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghruf
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata				
Deni ^A , edima periferali, tnaqqis fis-saħħa u l-enerġija ġenerali (li jinkludi għeja u astenja)	Ma tħossokx tajjeb (li jinkludi telqa ġeneralizzata)	Edima lokalizzata ^A		
Investigazzjonijiet				
	Żjieda fl-LDH ^A , żjieda fil-lipase ^A , żjieda fl-amylase ^A			
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura				
Emorraġija wara xi proċedura (li tinkludi anemija wara kirurġija, u emorraġija minn ferita), tbengil, Tnixxija mill-ferita ^A		Pseudonewriż ma vaskulari ^C		

A: osservati fil-prevenzjoni ta' VTE f'pazjenti adulti li se jagħmlu kirurġija ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa ppjanata

B: osservata fil-kura ta' DVT, PE u fil-prevenzjoni ta' rikorrenza peress li komuni hafna f'nisa < 55 sena

C: osservata bħala mhux komuni fil-prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti wara ACS (wara intervent perkutanju fil-qalb)

* Ġie applikat approċċ selettiv speċifikat minn qabel għall-għbir ta' avvenimenti avversi fi studji magħżula ta' fażi III. L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ma żdieditx u ma ġiet identifikata l-ebda reazzjoni avversa tal-medicina ġdida wara l-analiżi ta' dawn l-istudji.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Minhabba l-mod ta' azzjoni farmakoloġika, l-użu ta' rivaroxaban jista' jkun assoċjat ma' żjieda fir-riskju ta' fsada mohbija jew li tidher minn kull tessut jew organu, li tista' tirriżulta f'anemija wara l-emorraġija. Is-sinjali, sintomi, u s-severità (inkluż riżultat fatali) se jvarjaw skont il-post u l-grad, jew skont il-vastità tal-fsada u/jew anemija (ara sezzjoni 4.9 "Immaniggar ta' Fsada"). Fl-istudji kliniċi fsada mill-mukuża (jiġifieri epistassi, mill-ħanek, gastro-intestinali, sistema ġenitali u tal-awrina inklużi fsada mhux normali mill-vagina jew zieda ta' fsada menstruwal) u anemija kienu osservati aktar ta' spiss waqt kura fit-tul b'rivaroxaban meta mqabbla ma' kura b'VKA. Għalhekk, minbarra sorveljanza klinika adegwata, ittestjar tal-laboratorju tal-emoglobina/ematokrita jista' jkun ta' valur biex jinkixef fsad li ma jidherx u jikkwantifika r-rilevanza klinika ta' fsada evidenti, kif meqjus xieraq. Ir-riskju ta' fsad jista' jżidied f'ċertu gruppi ta' pazjenti, eż. daww il-pazjenti bi pressjoni arterjali għolja severa mhux ikkontrollata u/jew kura fl-istess waqt li għandha effett fuq l-emostasi (ara sezzjoni 4.4 "Riskju ta' emorraġija"). Fsada mestrwali tista' tkun intensifikata u/jew imtawwla. Komplikazzjonijiet emorraġiċi jistgħu jidhru bħala dgħjufija, dehra pallida, sturdament, uġiġħ ta' ras jew nefha mhux spjegata, qtugħ ta' nifs u xokk mhux spjegat. F'xi każijiet bħala konsegwenza ta' anemija kienu osservati sintomi ta' iskemija kardijaka bħal uġiġħ fis-sider jew angina pectoris. Kumplikazzjonijiet magħrufa sekondarji għal fsada severa bħal sindrome tal-kompartiment u insuffiċjenza tal-kliwi kkwżati minn perfużjoni baxxa, jew nefropatija relatata ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demmi kienu rrapportati b'rivaroxaban. Għalhekk, il-possibbiltà ta' emorraġija għandha tkun ikkunsidrata fl-evalwazzjoni tal-kondizzjoni f'kull pazjent li jkun inghata sustanza kontra l-koagulazzjoni tad-demmi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Kienu rappurtati każijiet rari ta' doża eċċessiva sa 1,960 mg. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi osservat bir-reqqa għal kumplikazzjonijiet ta' fsada jew reazzjonijiet avversi oħra (ara sezzjoni "Immaniġġar ta' fsada"). Minhabba assorbiment limitat huwa mistenni effett massimu bl-ebda żjieda oħra fl-esponiment medju fil-plażma b'doži supratherapewtiċi ta' 50 mg rivaroxaban jew aktar.

Hemm disponibbli sustanza speċifika li tregġa' lura (andexanet alfa) li tantagonizza l-effett farmakodinamiku ta' rivaroxaban (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' andexanet alfa).

Jista' jkun ikkunsidrat l-użu ta' faħam attiv biex inaqqas l-assorbiment f'każ ta' doża eċċessiva ta' rivaroxaban.

Immaniġġar ta' fsada

Jekk isseħħ kumplikazzjoni ta' fsada f'pazjent li qed jirċievi rivaroxaban, l-għoti li jmiss ta' rivaroxaban għandu jiġi ttardjat jew il-kura għandha titwaqqaf kif jixraq. Rivaroxaban għandu half-life ta' madwar 5 sa 13-il siegħa (ara sezzjoni 5.2). L-immaniġġar għandu jkun individwalizzat skont is-severità u l-post tal-emorraġija. Kura sintomatika xierqa, bħal kompressjoni mekkanika (eż. għall-epistassi severa), emostasi kirurġika flimkien ma' proċeduri ta' kontroll ta' fsada, sostituzzjoni ta' fluwidu u appoġġ emodinamiku, prodotti tad-dem (ċelluli ħomor ippakkjati jew plażma friska ffrizata, skont l-anemija assoċjata jew koagulopatija) jew plejtlits, jistghu jintużaw skont il-ħtieġa.

Jekk il-fsada ma tkunx tista' tiġi kkontrollata permezz tal-miżuri msemmija fuq, għandu jiġi kkunsidrat l-għoti ta' sustanza speċifika li tregġa' lura lill-inibitur tal-fattur Xa (andexanet alfa), li tantagonizza l-effett farmakodinamiku ta' rivaroxaban, jew l-għoti ta' sustanza speċifika li tgħin fil-koagulazzjoni, bħal konċentrat ta' kumpless ta' prothrombin (PCC), konċentrat ta' kumpless ta' prothrombin attiv (APCC) jew fattur VIIa rikombinanti (r-FVIIa). Madankollu, bħalissa hemm esperjenza klinika limitata ħafna bl-użu ta' dawn il-prodotti mediċinali f'individwi li jkunu qed jirċievu rivaroxaban. Ir-rakkomandazzjoni hija bbażata wkoll fuq tagħrif mhux kliniku limitat. Għoti mill-ġdid ta' fattur VIIa rikombinanti għandu jiġi kkunsidrat u titrat skont it-titjib tal-fsada. Skont id-disponibilità lokali, konsultazzjoni ma' espert tal-koagulazzjoni għandha tiġi kkunsidrata f'każ ta' fsad maġġuri (ara sezzjoni 5.1).

Mhux mistenni li protamine sulphate u vitamina K jaffettwaw l-attività kontra l-koagulazzjoni ta' rivaroxaban. Hemm esperjenza limitata b'tranexamic acid u m'hemmx esperjenza b'aminocaproic acid u aprotinin f'individwi li jkunu qed jirċievu rivaroxaban. La hemm raġuni fundamentali xjentifika għall-benefiċċju, lanqas esperjenza bl-użu tal-emostatiku sistemiku desmopressin f'individwi li jkunu qed jirċievu rivaroxaban. Minhabba l-livell għoli ta' twaħħil mal-proteini fil-plażma, rivaroxaban mhux mistenni li jitneħħa bid-dijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antitrombotiċi, inibituri diretti tal-fattur Xa, Kodiċi ATC: B01AF01

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Rivaroxaban huwa inibitur dirett selettiv ħafna tal-fattur Xa b'biodisponibilità orali. Inibizzjoni tal-fattur Xa jinterrompi r-rotta intrinsika u ekstrinsika tal-kaskata tal-koagulazzjoni tad-demem, u b'hekk jinibixxi kemm il-formazzjoni ta' thrombin kif ukoll l-iżviluppi ta' trombi. Rivaroxaban ma jinibixxi thrombin (fattur II attiv) u ma ġew dimostrati l-ebda effetti fuq il-plejtlits.

Effetti farmakodinamiċi

Inibizzjoni dipendenti mid-doża ta' l-attività tal-fattur Xa kienet osservata fil-bnedmin. Jekk Neoplastin jintuża għall-assay, il-hin ta' protrombin (PT) huwa nfluwenzat minn rivaroxaban b'mod li jiddependi mid-doża, b'korrelazzjoni mill-qrib mal-koncentrazzjonijiet fil-plażma (valur $r = 0.98$). Reagents oħrajn jagħtu riżultati differenti. Il-qari tar-riżultat għal PT għandha ssir fi ftit sekondi, għax l-INR huwa kkalibrat u vverifikat biss għal coumarins, u ma jistax jintuża għal l-ebda sustanza kontra l-koagulazzjoni oħra. F'pazjenti li jkollhom kirurġija ortopedika maġġuri, il-percentiles 5/95 għal PT (Neoplastin) 2 - 4 sigħat wara li tittiehed il-pillola (i.e. fil-hin tal-effett massimu) varjaw minn 13 sa 25 s (valuri fil-linja bażi qabel il-kirurġija ta' 12 sa 15-il sekonda).

Fi studju dwar il-farmakoloġija klinika fuq l-inverżjoni tal-farmakodinamika ta' rivaroxaban f'individwi adulti f'saħħithom ($n=22$), kienu evalwati l-effetti ta' dożi singoli (50 IU/kg) ta' żewġ tipi differenti ta' PCCs, PCC ta' 3 fatturi (Fatturi II, IX u X) u PCC ta' 4 fatturi (Fatturi II, VII, IX u X). Il-PCC ta' 3 fatturi naqqas il-valuri medji ta' Neoplastin PT b'madwar 1.0 sekonda fi żmien 30 minuta, meta mqabbel ma' tnaqqis ta' madwar 3.5 sekondi osservat bil-PCC ta' 4 fatturi. B'kuntrast, il-PCC ta' 3 fatturi kellu effett globali akbar u aktar mġaġġel fuq l-inverżjoni ta' bidliet fil-ġenerazzjoni ta' thrombin endoġenu mill-PCC ta' 4 fatturi (ara sezzjoni 4.9).

Il-hin parzjali ta' tromboplastin attiv (aPTT) u HepTest ukoll huma mtawwla b'mod li jiddependi mid-doża; madankollu, dawn mhumiex irrakkomandati biex jevalwaw l-effett farmakodinamiku ta' rivaroxaban. M'hemmx bżonn ta' monitoraġġ tal-parametri tal-koagulazzjoni waqt kura b'rivaroxaban f'rutina klinika. Madankollu, jekk klinikament indikat il-livelli ta' rivaroxaban jistgħu jiġu mkejja permezz ta' testijiet kwantitattivi kkalibrati li jkejju l-attività kontra l-fattur Xa (ara sezzjoni 5.2).

Effikaċja klinika u sigurtà

Prevenzjoni ta' VTE f'pazjenti adulti li qed jagħmlu kirurġija ppjanata ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa

Il-programm kliniku b'rivaroxaban kien maħsub biex juri l-effikaċja ta' rivaroxaban għall-prevenzjoni ta' VTE, i.e. trombozi fil-vini l-kbar (DVT) prossimali u distali u emboliżmu pulmonari (PE) f'pazjenti li jkollhom kirurġija ortopedika maġġuri fir-riglejn. Aktar minn 9,500 pazjent (7,050 li kellhom kirurġija ta' bdil totali tal-ġenbejn u 2,531 pazjent li kellhom kirurġija ta' bdil totali ta' l-irkoppa), kienu studjati fil-programm RECORD, studji kliniċi kkontrollati, randomised, double-blind, ta' fażi III. Rivaroxaban 10 mg darba kuljum (od) li nbeda mhux aktar kmieni minn 6 sigħat wara l-kirurġija, tqabbel ma' enoxaparin 40 mg darba kuljum li nbeda 12-sieġha qabel l-kirurġija.

Fl-istudji kollha ta' fażi III (ara tabella 4), rivaroxaban naqqas b'mod sinifikanti ir-rata ta' VTE totali (kwalunkwe DVT osservata venografikament jew sintomatika, PE mhux fatali u mewt) u VTE maġġuri (DVT prossimali, PE mhux fatali u mewt assoċjata ma' VTE), il-mira ta' l-effikaċja primarja speċifikata minn qabel u dik sekondarja maġġuri. Barra dan, fit-tliet studji kollha, ir-rata ta' VTE sintomatika (DVT sintomatika, PE mhux fatali, mewt assoċjata ma' VTE) kienet aktar baxxa f'pazjenti kkurati b'rivaroxaban meta mqabbla ma' pazjenti kkurati b'enoxaparin.

Il-mira ewlenija tas-sigurtà, fsada maġġuri, wriet rati komparabbli għal pazjenti li kienu kkurati b'rivaroxaban 10 mg meta mqabbla ma' enoxaparin 40 mg.

Tabella 4: Riżultati ta' l-effikaċja u s-sigurtà minn studji kliniċi ta' fażi III

	REKORD 1			REKORD 2			REKORD 3		
Popolazzjo ni studjata	4,541 pazjent li kellhom kirurġija ta' bdil totali tal-ġenbejn			2,509 pazjent li kellhom kirurġija ta' bdil totali tal-ġenbejn			2,531 pazjent li kellhom kirurġija ta' bdil totali ta' l-irkoppa		
Id-doża tal-kura u t-tul ta' żmien wara l-kirurġija	Rivaroxaban 10 mg od 35 ± 4 ijiem	Enoxaparin 40 mg od 35 ± 4 ijiem	p	Rivaroxaban 10 mg od 35 ± 4 ijiem	Enoxaparin 40 mg od 12 ± 2 ijiem	p	Rivaroxaban 10 mg od 12 ± 2 ijiem	Enoxaparin 40 mg od 12 ± 2 ijiem	p
VTE totali	18 (1.1%)	58 (3.7%)	<0.001	17 (2.0%)	81 (9.3%)	<0.001	79 (9.6%)	166 (18.9%)	<0.001
VTE maġġuri	4 (0.2%)	33 (2.0%)	<0.001	6 (0.6%)	49 (5.1%)	<0.001	9 (1.0%)	24 (2.6%)	0.01
VTE sintomatika	6 (0.4%)	11 (0.7%)		3 (0.4%)	15 (1.7%)		8 (1.0%)	24 (2.7%)	
Fsada maġġuri	6 (0.3%)	2 (0.1%)		1 (0.1%)	1 (0.1%)		7 (0.6%)	6 (0.5%)	

L-analiżi tar-riżultati miġbura tal-istudji ta' fażi III, ikkonfermat l-informazzjoni miksuba fl-istudji individwali dwar it-tnaqqis ta' VTE totali, VTE maġġuri u VTE sintomatika, b'rivaroxaban 10 mg darba kuljum meta mqabbel ma' enoxaparin 40 mg darba kuljum.

Minbarra l-programm ta' fażi III RECORD, twettaq studju wara l-awtorizzazzjoni, mhux ta' intervent, open-label, ta' ko-orti (XAMOS) fi 17,413-il pazjent li kienu għaddejjin minn kirurġija ortopedika maġġuri tal-ġenbejn jew tal-irkoppa, biex iqabbel rivaroxaban ma' tromboprofilassi farmakoloġika oħra (kura standard) f'ambjent reali. VTE sintomatika seħħet f'57 (0.6 %) pazjent fil-grupp ta' rivaroxaban (n = 8,778) u fi 88 (1.0 %) pazjent fil-grupp ta' kura standard (n = 8,635; HR 0.63; CI ta' 95% 0.43-0.91); popolazzjoni ta' sigurtà). Fsada maġġuri seħħet f'35 (0.4%) u 29 (0.3%) pazjent fil-gruppi ta' rivaroxaban u ta' kura standard (HR 1.10; CI ta' 95% 0.67-1.80). Għalhekk, ir-riżultati kienu konsistenti mar-riżultati tal-istudji pivitali randomised.

Trattament ta' DVT, PE u l-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti

Il-programm kliniku ta' rivaroxaban kien maħsub biex juri l-effikaċja ta' rivaroxaban fit-trattament inizjali u kontinwu ta' DVT u PE akuti u l-prevenzjoni ta' rikorrenza.

Aktar minn 12,800 pazjent kienu studjati f'erba' studji kliniċi ta' fażi III randomised u kkontrollati (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension u Einstein Choice) u barra dan twettqet analiżi globali definita minn qabel tal-istudji Einstein DVT u Einstein PE. It-tul totali tat-trattament ikkombinat fl-istudji kollha kien sa 21 xahar.

F'Einstein DVT 3,449 pazjent b'DVT akuta ġew studjati għat-trattament ta' DVT u l-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti (pazjenti li pprezentaw b'PE sintomatiku kienu esklużi minn dan l-istudju). It-tul tat-trattament kien għal 3, 6 jew 12-il xahar u dan kien jiddependi mill-ġudizzju kliniku tal-investigatur.

Għat-trattament inizjali ta' 3 ġimghat għal DVT akuta 15 mg rivaroxaban ingħata darbtejn kuljum. Dan kien segwit minn 20 mg Rivaroxaban darba kuljum.

F'Einstein PE, 4,832 pazjent b'PE akut ġew studjati għat-trattament ta' PE u l-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti. It-tul tat-trattament kien għal 3, 6 jew 12-il xahar u dan kien jiddependi fuq il-ġudizzju kliniku tal-investigatur.

Għat-trattament inizjali ta' PE akut 15 mg rivaroxaban ingħataw darbtejn kuljum għal 3 ġimghat. Dan kien segwit minn 20 mg rivaroxaban darba kuljum.

Kemm fl-istudju Einstein DVT kif ukoll f'Einstein PE, il-kors ta' trattament ta' paragun kien jikkonsisti minn enoxaparin mogħti għal mill-inqas 5 ijiem flimkien ma' trattament b'antagonist tal-vitamina K sakemm PT/INR kien fil-firxa terapewtika (≥ 2.0). It-trattament tkompla b'doża aġġustata

ta' antagonist tal-vitamina K biex il-valuri ta' PT/INR jinżammu fil-firxa terapewtika ta' 2.0 sa 3.0.

F'Einstein Extension 1,197 pazjenti b'DVT jew PE ġew studjati għall-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti. It-tul ta' trattament kien għal 6 jew 12-il xahar ohra f'pazjenti li kienu temmew 6 sa 12-il xahar ta' trattament għal tromboemboliżmu fil-vini skont il-ġudizzju kliniku tal-investigatur. Rivaroxaban 20 mg darba kuljum kien imqabbel mal-placebo.

Einstein DVT, PE u Extension użaw l-istess riżultat primarju u sekondarju tal-effikaċja definiti minn qabel. Ir-riżultat primarju tal-effikaċja kien VTE sintomatiku rikorrenti definit bħala t-taħlita ta' DVT rikorrenti jew PE fatali jew mhux fatali. Ir-riżultat sekondarju tal-effikaċja kien definit bħala t-taħlita ta' DVT rikorrenti, PE mhux fatali u mewt minn kull kawża.

F'Einstein Choice, 3,396 pazjent b'DVT u/jew PE sintomatiċi kkonfermati li spiċċaw 6-12-il xahar ta' trattament kontra l-koagulazzjoni kienu studjati għall-prevenzjoni ta' PE fatali jew DVT jew PE rikorrenti sintomatiċi mhux fatali. Pazjenti b'indikazzjoni ta' għoti ta' dożaġġ terapewtiku kontinwu ta' sustanza kontra l-koagulazzjoni ġew esklużi mill-istudju. It-tul tat-trattament kien sa 12-il xahar skont id-*data* individwali tar-randomisation (medjan: 351 jum). Rivaroxaban 20 mg darba kuljum u rivaroxaban 10 mg darba kuljum ġew imqabbli ma' 100 mg acetylsalicylic acid darba kuljum.

Ir-riżultat primarju tal-effikaċja kien VTE sintomatiku rikorrenti definit bħala t-taħlita ta' DVT rikorrenti jew PE fatali jew mhux fatali.

Fl-istudju Einstein DVT (ara Tabella 5) rivaroxaban intwera li mhux inferjuri għal enoxaparin/VKA għar-riżultat primarju tal-effikaċja ($p < 0.0001$ (test għal nuqqas ta' inferjorità); Proporzjon ta' Periklu (HR - Hazard Ratio): 0.680 (0.443 - 1.042), $p=0.076$ (test għal superjorità)). Il-benefiċċju kliniku nett speċifikat minn qabel (riżultat primarju tal-effikaċja flimkien ma' avvenimenti ta' fsada maġġuri) kien irrappurtat b'HR ta' 0.67 ((CI ta' 95%: 0.47 - 0.95), valur p nominali $p=0.027$) favur rivaroxaban. Valuri tal-INR kienu fil-firxa terapewtika, medja ta' 60.3% tal-hin għat-tul medju ta' trattament ta' 189 jum, u 55.4%, 60.1%, u 62.8% tal-hin fil-gruppi b'intenzjoni ta' tul ta' trattament ta' 3, 6, u 12-il xahar, rispettivament. Fil-grupp ta' enoxaparin/VKA, ma kien hemm l-ebda relazzjoni ċara bejn il-livell ta' TTR medju ċentrali (Hin fil-Firxa ta' INR Immirat ta' 2.0 - 3.0) fit-tertiles tal-istess daqs u l-inċidenza ta' VTE rikorrenti ($P=0.932$ għall-interazzjoni). Fl-ogħla tertile skont iċ-ċentru, l-HR b'rivaroxaban kontra warfarin kien ta' 0.69 (CI ta' 95%: 0.35 - 1.35).

Ir-rati ta' inċidenza għar-riżultat primarju tas-sigurtà (avvenimenti ta' fsada maġġuri jew mhux maġġuri iżda ta' rilevanza klinika) kif ukoll għar-riżultat sekondarju tas-sigurtà (avvenimenti ta' fsada maġġuri) kienu simili għaž-żewġ gruppi ta' trattament.

Tabella 5: Riżultati tal-effikaċja u s-sigurtà minn Einstein DVT ta' fażi III

Popolazzjoni taht studju	3,449 pazjent bi trombożi akuta u sintomatika fil-vini tal-fond	
Dożaġġ u tul tat-trattament	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 jew 12-il xahar N=1,731	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 jew 12-il xahar N=1,718
VTE sintomatiku u rikorrenti*	36 (2.1%)	51 (3.0%)
PE sintomatiku u rikorrenti	20 (1.2%)	18 (1.0%)
DVT sintomatika u rikorrenti	14 (0.8%)	28 (1.6%)
PE u DVT sintomatiċi	1 (0.1%)	0
PE fatali/mewt fejn PE ma jistax jiġi eskluż	4 (0.2%)	6 (0.3%)
Fsada maġġuri jew mhux maġġuri iżda klinikament rilevanti	139 (8.1%)	138 (8.1%)

Avvenimenti ta' fsada maġġuri	14 (0.8%)	20 (1.2%)
-------------------------------	--------------	--------------

a) Rivaroxaban 15 mg darbtejn kuljum għal 3 ġimgħat segwit minn 20 mg darba kuljum
b) Enoxaparin għal tal-inqas 5 ijiem, flimkien ma' u segwit minn VKA
* $p < 0.0001$ (nuqqas ta' inferjorità għall-HR speċifikat minn qabel ta' 2.0); HR: 0.680 (0.443 - 1.042), $p=0.076$ (superjorità)

Fl-istudju Einstein PE (ara Tabella 6) rivaroxaban intwera li mhux inferjuri għal enoxaparin/VKA għar-riżultat primarju tal-effikaċja ($p=0.0026$ (test għal nuqqas ta' inferjorità); HR: 1.123 (0.749 – 1.684)). Il-benefiċċju kliniku nett speċifikat minn qabel (riżultat primarju tal-effikaċja flimkien ma' avvenimenti ta' fsada maġġuri) kien irrappurtat b'HR ta' 0.849 ((CI ta' 95%: 0.633 - 1.139), valur p nominali $p=0.275$). Valuri tal-INR kienu fil-firxa terapewtika medja ta' 63% tal-hin għat-tul medju ta' trattament ta' 215-il jum, u 57%, 62%, u 65% tal-hin fil-gruppi b'intenzjoni ta' tul ta' trattament ta' 3, 6, u 12-il xahar, rispettivament. Fil-grupp ta' enoxaparin/VKA, ma kien hemm l-ebda relazzjoni ċara bejn il-livell ta' TTR medju ċentrali (Hin fil-Firxa ta' INR Immirat ta' 2.0 - 3.0) fit-*tertiles* tal-istess daqs u l-inċidenza ta' VTE rikorrenti ($p=0.082$ għall-interazzjoni). Fl-ogħla *tertile* skont iċ-ċentru, l-HR b'rivaroxaban kontra warfarin kien ta' 0.642 (CI ta' 95%: 0.277 - 1.484).

Ir-rati ta' inċidenza għar-riżultat primarju tas-sigurtà (avvenimenti ta' fsada maġġuri jew mhux maġġuri iżda ta' rilevanza klinika) kienu ftit aktar baxxi fil-grupp ta' trattament b'rivaroxaban (10.3% (249/2412)) milli fil-grupp ta' trattament b'enoxaparin/VKA (11.4% (274/2405)). L-inċidenza tar-riżultat sekondarju tas-sigurtà (avvenimenti ta' fsada maġġuri) kienet aktar baxxa fil-grupp ta' rivaroxaban (1.1% (26/2412)) milli fil-grupp ta' enoxaparin/VKA (2.2% (52/2405)) b'HR ta' 0.493 (CI ta' 95%: 0.308 - 0.789).

Tabella 6: Riżultati tal-effikaċja u s-sigurtà minn Einstein PE ta' fażi III

Popolazzjoni taht studju	4,832 pazjent b'PE akut u sintomatiku	
Doża u tul tat-trattament	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 jew 12-il xahar N=2,419	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 jew 12-il xahar N=2,413
VTE sintomatiku u rikorrenti*	50 (2.1%)	44 (1.8%)
PE sintomatiku u rikorrenti	23 (1.0%)	20 (0.8%)
DVT sintomatika u rikorrenti	18 (0.7%)	17 (0.7%)
PE u DVT sintomatiċi	0	2 (<0.1%)
PE fatali/mewt fejn PE ma jistax jiġi eskluż	11 (0.5%)	7 (0.3%)
Fsada maġġuri jew mhux maġġuri iżda klinikament rilevanti	249 (10.3%)	274 (11.4%)
Avvenimenti ta' fsada maġġuri	26 (1.1%)	52 (2.2%)

- a) Rivaroxaban 15 mg darbtejn kuljum għal 3 ġimgħat segwit minn 20 mg darba kuljum
b) Enoxaparin għal tal-inqas 5 ijiem, flimkien ma' u segwit minn VKA
* $p < 0.0026$ (nuqqas ta' inferjorità għal HR speċifikat minn qabel ta' 2.0); HR: 1.123 (0.749 – 1.684)

Twettqet analiżi globali speċifikat minn qabel tar-riżultat tal-istudji Einstein DVT u PE (ara Tabella 7).

Tabella 7: Riżultati tal-effikaċja u s-sigurtà minn analiżi globali ta' Einstein DVT u Einstein PE ta' fażi III

Popolazzjoni taht studju	8,281 pazjent b'DVT jew PE akuti u sintomatiċi
--------------------------	--

Doża u tul tat-trattament	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 jew 12-il xahar N=4,150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 jew 12-il xahar N=4,131
VTE sintomatiku u rikorrenti*	86 (2.1%)	95 (2.3%)
PE sintomatiku u rikorrenti	43 (1.0%)	38 (0.9%)
DVT sintomatika u rikorrenti	32 (0.8%)	45 (1.1%)
PE u DVT sintomatiċi	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
PE fatali/mewt fejn PE ma jistax jiġi eskluż	15 (0.4%)	13 (0.3%)
Fsada maġġuri jew mhux maġġuri iżda klinikament rilevanti	388 (9.4%)	412 (10.0%)
Avvenimenti ta' fsada maġġuri	40 (1.0%)	72 (1.7%)

a) Rivaroxaban 15 mg darbtejn kuljum għal 3 ġimgħat segwit minn 20 mg darba kuljum

b) Enoxaparin għal tal-inqas 5 ijiem, flimkien ma' u segwit minn VKA

* $p < 0.0001$ (nuqqas ta' inferjorità għal HR speċifikat minn qabel ta' 1.75); HR: 0.886 (0.661 – 1.186)

Il-benefiċċju kliniku globali speċifikat minn qabel (riżultat primarju tal-effikaċja flimkien ma' avvenimenti ta' fsada maġġuri) tal-analiżi globali kien irrappurtat b'HR ta' 0.771 ((CI ta' 95%: 0.614 – 0.967), valur p nominali $p = 0.0244$).

Fl-istudju Einstein Extension (ara Tabella 8) rivaroxaban kien superjuri għal placebo għar-riżultati primarji u sekondarji tal-effikaċja. Għar-riżultat primarju tas-sigurtà (avvenimenti ta' fsada maġġuri) kien hemm rata ta' incidenza numerikament oġġla mhux sinifikanti għall-pazjenti ttrattati b'rivaroxaban 20 mg darba kuljum meta mqabbel ma' placebo. Ir-riżultat sekondarju tas-sigurtà (avvenimenti ta' fsada maġġuri jew mhux maġġuri iżda klinikament rilevanti) wera rati oġġla għall-

pazjenti ttrattati b'rivaroxaban 20 mg darba kuljum meta mqabbel mal-plaċebo.

Tabella 8: Riżultati tal-effikaċja u s-sigurtà minn Einstein Extension ta' fażi III

Popolazzjoni taht studju	1,197 pazjent komplew it-trattament u l-prevenzjoni ta' tromboemboliżmu rikorrenti fil-vini	
Doża u tul tat-trattament	Rivaroxaban^{a)} 6 jew 12-il xahar N=602	Plaċebo 6 jew 12-il xahar N=594
VTE sintomatiku u rikorrenti*	8 (1.3%)	42 (7.1%)
PE sintomatiku u rikorrenti	2 (0.3%)	13 (2.2%)
DVT sintomatika u rikorrenti	5 (0.8%)	31 (5.2%)
PE fatali/mewt fejn PE ma jistax jiġi eskluż	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Avvenimenti ta' fsada maġġuri	4 (0.7%)	0 (0.0%)
Fsada mhux maġġuri iżda klinikament rilevanti	32 (5.4%)	7 (1.2%)

a) Rivaroxaban 20 mg darba kuljum

* $p < 0.0001$ (superjorità), HR: 0.185 (0.087 - 0.393)

Fl-istudju Einstein Choice (ara Tabella 9) rivaroxaban 20 mg u 10 mg it-tnejn kienu superjuri għal 100 mg acetylsalicylic acid għar-riżultat primarju tal-effikaċja. Ir-riżultat prinċipali tas-sigurtà (avvenimenti ta' fsada maġġuri) kien simili għal pazjenti ttrattati b'rivaroxaban 20 mg u 10 mg darba kuljum meta mqabbel ma' 100 mg acetylsalicylic acid.

Tabella 9: Riżultati tal-effikaċja u s-sigurtà minn Einstein Choice ta' fażi III

Popolazzjoni taht studju	3,396 pazjent komplew il-prevenzjoni ta' tromboemboliżmu rikorrenti fil-vini		
Doża tat-trattament	Rivaroxaban 20 mg od N=1,107	Rivaroxaban 10 mg od N=1,127	ASA 100 mg od N=1,131
Medjan tat-tul tat-trattament [firxa <i>interquartile</i>]	349 [189-362] jum	353 [190-362] jum	350 [186-362] jum
VTE sintomatiku u rikorrenti	17 (1.5%)*	13 (1.2%)**	50 (4.4%)
PE sintomatiku u rikorrenti	6 (0.5%)	6 (0.5%)	19 (1.7%)
DVT sintomatika u rikorrenti	9 (0.8%)	8 (0.7%)	30 (2.7%)
PE fatali/mewt fejn PE ma jistax jiġi eskluż	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
VTE, MI, puplesija jew emboliżmu sistemiku mhux tas-CNS sintomatiċi u rikorrenti	19 (1.7%)	18 (1.6%)	56 (5.0%)
Avvenimenti ta' fsada maġġuri	6 (0.5%)	5 (0.4%)	3 (0.3%)
Fsada mhux maġġuri klinikament rilevanti	30 (2.7%)	22 (2.0%)	20 (1.8%)
VTE sintomatiku u rikorrenti jew fsada maġġuri (benefiċċju kliniku nett)	23 (2.1%)+	17 (1.5%)++	53 (4.7%)

* p<0.001(superjorità) rivaroxaban 20 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0.34 (0.20–0.59)

** p<0.001 (superjorità) rivaroxaban 10 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0.26 (0.14–0.47)

+ Rivaroxaban 20 mg od vs. ASA 100 mg od; HR=0.44 (0.27–0.71), p=0.0009 (nominali)

++ Rivaroxaban 10 mg od vs. ASA 100 mg od; HR=0.32 (0.18–0.55), p<0.0001 (nominali)

Minbarra l-programm ta' fażi III EINSTEIN, twettaq studju prospettiv, mingħajr intervent, open-label, ta' ko-orti (XALIA) b'aġġudikazzjoni tar-riżultati ċentrali inkluzi VTE rikorrenti, fsada maġġuri u mewt. 5,142 pazjent b'DVT akuta kienu rreġistrati biex tiġi nvestigata s-sigurtà fit-tul ta' rivaroxaban meta mqabbla ma' terapija standard kontra l-koagulazzjoni tad-demem fil-prattika klinika. Ir-rati ta' fsada maġġuri, VTE rikorrenti u mortalità minn kull kawża għal rivaroxaban kienu 0.7%, 1.4% u 0.5%, rispettivament. Kien hemm differenzi fil-karatteristiċi fil-linja bażi tal-pazjenti inkluzi l-età, kanċer u indeboliment tal-kliwi. Intużat analiżi stratifikata tal-punteġġ ta' propensità speċifikata minn qabel biex jiġu aġġustati differenzi mkejla fil-linja bażi, iżda minkejja dan tfixkil residwu jista' jinfluwenza ir-riżultati. HRs aġġustati li jkabblu rivaroxaban u kura standard għall-fsada maġġuri, VTE rikorrenti u mortalità minn kull kawża kienu 0.77 (CI ta' 95% 0.40 - 1.50), 0.91 (CI ta' 95% 0.54 - 1.54) u 0.51 (CI ta' 95% 0.24 - 1.07), rispettivament.

Dawn ir-riżultati fil-prattika klinika huma konsistenti mal-profil tas-sigurtà stabbilit f'din l-indikazzjoni.

Fi studju ta' wara l-awtorizzazzjoni, mingħajr intervent, f'aktar minn 40,000 pazjent mingħajr storja ta' kanċer minn erba' pajjiżi, rivaroxaban ġie preskritt għat-trattament jew għall-prevenzjoni ta' DVT

u PE. Ir-rati tal-avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent għal avvenimenti VTE/tromboemboliċi sintomatiċi/klinikament apparenti li wasslu għal dhul fl-isptar varjaw minn 0.64 (95% CI 0.40 - 0.97) fir-Renju Unit għal 2.30 (95% CI 2.11 - 2.51) għall-Ġermanja. Fsada li rriżultat fi dhul fl-isptar seħħet b'rati ta' avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent ta' 0.31 (95% CI 0.23 - 0.42) għal fsada intrakranjali, 0.89 (95% CI 0.67 - 1.17) għal fsada gastrointestinali, 0.44 (95% CI 0.26 - 0.74) għal fsada urogenitali u 0.41 (95% CI 0.31 - 0.54) għal fsada ohra.

Pazjenti bis-sindrome ta' kontra l-fosfolipidi pożittiva trippla ta' riskju għoli

Fi studju sponsorjat mill-investigatur, *randomised, open-label* u b'aktar minn ċentru wieħed b'aġġudikazzjoni *blinded* tal-punt finali, rivaroxaban gie mqabbel ma' warfarin f'pazjenti bi storja ta' trombożi, dijanjostikati bis-sindrome ta' kontra l-fosfolipidi u b'riskju għoli ta' avvenimenti tromboemboliċi (pożittivi għat-3 testijiet ta' kontra l-fosfolipidi kollha: antikoagulant lupus, antikorpi kontra cardiolipin, u antikorpi anti-beta 2-glycoprotein I). Il-prova ntemmet qabel iż-żmien wara li ġew irreġistrati 120 pazjent minhabba avvenimenti eċċessivi fost pazjenti fil-grupp ta' rivaroxaban. Segwitu medju kien ta' 569 jum. 59 pazjent kienu randomised għal rivaroxaban 20 mg (15 mg għal pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina (CrCl - *creatinine clearance*) <50 mL/min) u 61 għal warfarin (INR 2.0- 3.0). Avvenimenti tromboemboliċi seħħew fi 12% tal-pazjenti randomised għal rivaroxaban (4 puplesiji iskemiċi u 3 infarti mijokardijaċi). Ma ġewx irrappurtati avvenimenti f'pazjenti randomised għal warfarin. Fsada maġġuri seħħet f'4 pazjenti (7%) fil-grupp ta' rivaroxaban u 2 pazjenti (3%) fil-grupp ta' warfarin.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta' referenza li fih rivaroxaban f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-prevenzjoni ta' avvenimenti tromboemboliċi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Rivaroxaban huwa assorbit malajr b'konċentrazzjonijiet massimi (C_{max}) osservati minn 2 - 4 sigħat wara li tittiehed il-pillola.

Assorbiment orali ta' rivaroxaban huwa kważi komplut u l-bijodisponibilità orali hija għolja (80 - 100%) għad-doża ta' pillola ta' 2.5 mg u 10 mg, irrappurtat minn jekk il-pazjent ikunx sajjem jew wara l-ikel. Tehid ma' l-ikel ma jaffettwax l-AUC jew C_{max} ta' rivaroxaban fid-doża ta' 2.5 mg u 10 mg. Pilloli ta' Rivaroxaban 2.5 mg u 10 mg jistgħu jittiehdu mal-ikel jew mingħajr ikel. Il-farmakokinetika ta' Rivaroxaban hija kważi lineari sa madwar 15 mg darba kuljum. F'doži aktar għoljin rivaroxaban juri assorbiment limitat mid-dissoluzzjoni bi tnaqqis fil-bijodisponibilità u rata ta' assorbiment imnaqqsa b'żjieda fid-doża. Dan jidher aktar fi stat sajjem milli wara l-ikel. Il-varjabilità fil-farmakokinetika ta' rivaroxaban hija moderata b'varjabilità bejn l-individwi (CV%) li tvarja minn 30% sa 40%, minbarra l-ġurnata tal-kirurġija u l-ġurnata ta' wara meta l-varjabilità fl-esponiment hija għolja (70 %).

L-assorbiment ta' rivaroxaban huwa dipendenti fuq is-sit tar-reħa tiegħu fl-apparat gastrointestinali. Kien irrappurtat tnaqqis ta' 29% u 56% fl-AUC u C_{max} imqabbel mal-pillola meta granulat ta' rivaroxaban jintreħa fil-musrana prossimali ż-żgħira. L-esponiment jiġi mnaqqas aktar meta rivaroxaban jintreħa fil-musrana distali ż-żgħira, jew fil-kolon axxendenti. Għalhekk l-għoti ta' rivaroxaban bogħod mill-istonku għandu jiġi evitat peress li dan jista' jwassal għal assorbiment imnaqqas u esponiment relatat ma' rivaroxaban.

Il-bijodisponibilità (AUC u C_{max}) kienet komparabbli għal rivaroxaban 20 mg mogħti mill-ħalq bħala pillola mfarrka mħallta ma' purè tat-tuffieħ, jew sospiża fl-ilma u mogħtija permezz ta' tubu gastriku segwita minn ikla likwida, meta mqabbel ma' pillola sħiħa. Minhabba il-profil farmakokinetiku proporzjonali mad-doża prevedibbli ta' rivaroxaban, ir-riżultati tal-bijodisponibilità minn dan l-istudju x'aktarx huma applikabbli għal doži aktar baxxi ta' rivaroxaban.

Distribuzzjoni

It-twaħħil mal-proteini fil-plażma fil-bnedmin huwa għoli, ta' madwar 92% sa 95%, bl-albumina fis-serum li hija l-komponent ta' twaħħil ewlieni. Il-volum ta' distribuzzjoni huwa moderat b'Vss ta' madwar 50 litru.

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Mid-doża mogħtija ta' rivaroxaban, madwar 2/3 tgħaddi minn degradazzjoni metabolika, li wara nofs tiġi eliminata mill-kliwi u n-nofs l-ieħor tiġi eliminata mir-rotta tal-purgar. L-aħħar 1/3 tad-doża mogħtija tgħaddi minn tneħħija renali diretta bħala s-sustanza attiva mhux mibdula fl-awrina, l-aktar permezz ta' sekrezzjoni renali attiva.

Rivaroxaban huwa metabolizzat permezz ta' mekkaniżmi li huma indipendenti minn CYP3A4, CYP2J2 u CYP. Id-degradazzjoni ossidattiva tal-morpholinone moiety u l-idrolisi tal-amide bonds huma s-siti magħgħuri ta' biotrasformazzjoni. Ibbażat fuq investigazzjonijiet *in vitro*, rivaroxaban huwa substrat tal-proteini trasportaturi P-gp (P-glycoprotein) u Bcrp (proteina tar-reżistenza għall-kanċer tas-sider).

Rivaroxaban mhux mibdul huwa l-aktar kompost importanti fil-plażma umana, mingħajr il-preżenza ta' l-ebda metaboliti magħgħuri jew attivi fiċ-ċirkulazzjoni. Bi tneħħija sistemika ta' madwar 10 l/sieġha, rivaroxaban jista' jiġi kklassifikat bħala sustanza li titneħħa mill-ġisem bil-mod. Wara għoti fil-vini ta' doża ta' 1 mg il-*half-life* ta' l-eliminazzjoni hija madwar 4.5 sigħat. Wara għoti orali l-eliminazzjoni ssir limitata mir-rata ta' assorbiment. Eliminazzjoni ta' rivaroxaban mill-plażma sseħħ b'*half-lives* terminali ta' 5 sa 9 sigħat f'individwi żgħażaġh, u b'*half-lives* terminali ta' 11 sa 13-il sieġha fl-anzjani.

Popolazzjonijiet speċjali

Sess

Ma kien hemm l-ebda differenzi ta' rilevanza klinika fil-farmakokinetika u l-farmakodinamika bejn pazjenti maskili u dawk femminili.

Popolazzjoni anzjana

Il-pazjenti anzjani wrew konċentrazzjonijiet oġhla fil-plażma minn pazjenti iżgħar, b'valuri medji ta' l-AUC madwar 1.5 darbiet oġhla, primarjament minħabba tneħħija totali u renali mnaqqsa (apparenti). L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ.

Kategoriji ta' piż differenti

Estremitajiet fil-piż tal-ġisem (< 50 kg jew > 120 kg) kellhom biss influwenza żgħira fuq il-konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma (inqas minn 25%). L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ.

Differenzi bejn ir-razez

Ma kienet osservata l-ebda differenza bejn ir-razez ta' rilevanza klinika fost pazjenti Kawkasi, Afrikani-Amerikani, Ispaniċi, Ġappunizi jew Ċiniżi, rigward il-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' rivaroxaban.

Indeboliment epatiku

Pazjenti b'ċirrozi, b'indeboliment epatiku ħafif (ikklassifikat bħala Child Pugh A), urew biss tibdil minuri fil-farmakokinetika ta' rivaroxaban (żjieda medja ta' 1.2 darbiet fl-AUC ta' rivaroxaban), kważi komparabbli mal-grupp ta' kontroll korrispondenti magħmul minn persuni b'saħħithom. F'pazjenti b'ċirrozi, b'indeboliment epatiku moderat (ikklassifikat bħala Child Pugh B), l-AUC medja ta' rivaroxaban żdiedet b'mod sinifikanti bi 2.3 darbiet meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom. AUC mhux imwaħħal żdiedet b'2.6 darbiet. Dawn il-pazjenti kellhom ukoll eliminazzjoni ta' rivaroxaban mill-kliwi mnaqqsa, simili għall-pazjenti b'indeboliment renali moderat. M'hemm tagħrif f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied.

L-inibizzjoni ta' l-attività ta' fattur Xa żdiedet b'fattur ta' 2.6 f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom; it-titwil ta' PT żdied b'mod simili b'fattur ta' 2.1. Pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied kienu aktar sensittivi għal rivaroxaban u wasslu għal relazzjoni ta' PK/PD aktar wieqfa bejn il-konċentrazzjoni u PT.

Rivaroxaban huwa kontra-indikat f'pazjenti b'mard epatiku assoċjat ma' koagulopatija u riskju ta' fsada ta' rilevanza klinika, inkluż pazjenti b'ċirrozi, b'Child Pugh B u C (ara sezzjoni 4.3)

Indeboliment renali

Kien hemm żjieda fl-espożizzjoni ta' rivaroxaban li kienet korrelata ma' tnaqqis fil-funzjoni renali, kif stmata permezz tal-kejl tat-tneħħija tal-kreatinina. F'individwi b'indeboliment renali hafif (tneħħija tal-kreatinina ta' 50 - 80 ml/min), moderat (tneħħija tal-kreatinina ta' 30 - 49 ml/min) u sever (tneħħija tal-kreatinina ta' 15 - 29 ml/min), il-konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma (AUC) kienu miżjuda b'1.4, 1.5 u 1.6 darbiet rispettivament. Żidiet korrispondenti fl-effetti farmakodinamiċi kienu aktar prominenti. F'individwi b'indeboliment renali hafif, moderat u sever, l-inibizzjoni totali ta' l-attività ta' fattur Xa żdiedet b'fattur ta' 1.5, 1.9 u 2.0 rispettivament, meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom; t-titwil ta' PT żdied b'mod simili b'fattur ta' 1.3, 2.2 u 2.4 rispettivament. M'hemm l-ebda tagħrif f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' <15 ml/min.

Minhabba l-livell għoli ta' twaħħil mal-proteini fil-plażma, rivaroxaban mhux mistenni li jitneħħa bid-dijalisi.

L-użu mhux irrakkomandat f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' < 15 ml/min. Rivaroxaban għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' 15 - 29 ml/min (ara sezzjoni 4.4).

Data farmakokinetika f'pazjenti

F'pazjenti li jirċievu rivaroxaban 10 mg darba kuljum għall-prevenzjoni ta' VTE il-konċentrazzjoni ġeometrika medja (intervall ta' tbassir ta' 90%) 2 - 4 sigħat u madwar 24 siegħa wara doża (bejn wiehied u iehor jirrappreżentaw il-konċentrazzjonijiet massimi u minimi matul l-intervall tad-doża) kienet ta' 101 (7 - 273) u 14 (4 - 51) mcg/l, rispettivament.

Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

Ir-relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika (PK/PD) bejn il-konċentrazzjoni ta' rivaroxaban fil-plażma u diversi miri ta' PD (inibizzjoni tal-fattur Xa, PT, aPTT, Heptest) kienet evalwata wara l-ghoti ta' firxa wiesgħa ta' doži (5 - 30 mg darbtejn kuljum). Ir-relazzjoni bejn il-konċentrazzjoni ta' rivaroxaban u l-attività tal-fattur Xa kienet deskritta l-aħjar permezz ta' mudell ta' E_{max} . Għal PT, il-mudell ta' interċett lineari ġeneralment iddeskriva t-tagħrif aħjar. Skond ir-reagents differenti ta' PT li ntuzaw, is-slope varjat b'mod konsiderevoli. Meta ntuża Neoplastin PT, PT fil-linja bażi kien madwar 13 s u s-slope kienet madwar 3 sa 4 s/(100 mcg/l). Ir-riżultati ta' l-analiżi PK/PD f'Fażi II u III kienu konsistenti mat-tagħrif stabbilit f'individwi b'saħħithom. Fil-pazjenti, l-fattur Xa u PT fil-linja bażi kienu nfluwenzati mill-kirurġija u rriżultaw f'differenza bejn is-slope tal-konċentrazzjoni-PT fil-ġurnata wara l-kirurġija u dik fi stat fiss.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx determinati fl-indikazzjoni ta' prevenzjoni primarja ta' VTE għal tfal u adolexxenti b'età sa 18-il sena.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doża wahda, fototossicità, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer u tossicità fil-frieħ, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

L-effetti osservati fi studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fil-biċċa l-kbira kienu kkawżati mill-attività farmakodinamika esagerata ta' rivaroxaban. Fil-firien, livelli miżjuda ta' IgG u IgA fil-plażma kienu osservati f'livelli ta' esponiment ta' rilevanza klinika.

Fil-firien, ma kienu osservati l-ebda effetti fuq il-fertilità maskili jew femminili. Studji fuq l-annimali wrew effetti tossiku fuq is-sistema riproduttiva relatat mal-mod ta' azzjoni farmakoloġika ta' rivaroxaban (eż. komplikazzjonijiet emorraġiċi). F'konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilevanza klinika kienu osservati tossicità għall-embriju-fetu (telf wara l-implantazzjoni, ossifikazzjoni ritardata/avvanzata, dbabar multipli ta' kulur ċar fil-fwied) u żjieda fl-inċidenza ta' deformazzjonijiet komuni, kif ukoll bidliet fis-sekonda.

Fi studji qabel u wara t-twelid fil-firien, kienet osservata vijabilità mnaqqsa tal-wild f'doži li kienu tossiċi għall-ommijiet.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Croscarmellose sodium (E468)
Sodium laurilsulfate (E487)
Hypromellose 2910 (viskożità nominali ta' 5.1 mPa.S) (E464)

Cellulose, microcrystalline (E460)
Silica, colloidal anhydrous (E551) Magnesium stearate (E572)

Kisja b'rita

Macrogol 4000 (E1521)
Hypromellose 2910 (viskożità nominali ta' 5.1 mPa.S) (E464)
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide aħmar (E172)

6.2 Inkompatabbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

Pilloli mfarrka

Il-pilloli mfarrka ta' rivaroxaban huma stabbli fl-ilma u f'purè tat-tuffieħ sa 4 sigħat.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji ċari tal-PVC/Aluminju f'kaxxi tal-kartun ta' 5, 10, 14, 28, 30, 98 jew 100 pillola miksija b'rita jew folji perforati b'dożi uniċi ta' 10 x 1 jew 100 x 1 pilloli.
Flixxun tal-HDPE mgħammar b'għatu abjad opak tal-polypropylene, reżistenti għat-tfal u b'inforra li tissiġilla permezz tal-induzzjoni. Id-daqs tal-pakkett huwa ta' 30 jew 90 pillola miksija b'rita.
Flixxun tal-HDPE mgħammar b'għatu bil-kamin abjad opak tal-polypropylene b'kamin kontinwu u inforra li tissiġilla permezz tal-induzzjoni. Id-daqs tal-pakkett huwa ta' 500 pillola miksijin b'rita.
Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Tifrik tal-pilloli

Il-pilloli ta' rivaroxaban jistgħu jiġu mfarrka u magħmula f'soluzzjoni f'50 mL ta' ilma u jistgħu jingħataw permezz ta' tubu nażogastriku jew tubu gastriku għall-ġotti tal-ikel wara li jkun ġie kkonfermat it-tqegħid tat-tubu fl-istonku. Wara, it-tubu għandu jitlaħlaħ bl-ilma. Peress li l-

assorbiment ta' rivaroxaban jiddependi mis-sit tar-reġa tas-sustanza attiva, l-ġhoti ta' rivaroxaban b'mod distali fl-istonku għandu jiġi evitat għax dan jista' jwassal għal assorbiment imnaqqas u b'hekk, esponiment imnaqqas għas-sustanza attiva. Mhux meħtieġ għoti ta' ikel permezz tat-tubu gastriku immedjatament wara l-ġhoti tal-pilloli ta' 10 mg.

7 DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8 NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1488/012-023

9 DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta 'Novembru 2020

10 DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Rivaroxaban Accord 15 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 15 mg rivaroxaban.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 20.920 mg ta' lactose (bħala monohydrate), ara sezzjoni 4.4.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Pilloli miksija b'rita ta' kulur ħamrani, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, b'dijametru ta' madwar 5.00 mm, imnaqqxa b'"IL" fuq naħa waħda u "2" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Adulti

Għall-prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti adulti b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari u b'fattur ta' riskju wieħed jew aktar, bħal insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, pressjoni għolja, età ta' ≥ 75 sena, dijabete mellitus, puplesija minn qabel jew attakk iskemiku temporanju.

Trattament ta' trombozi fil-vini tal-fond (DVT) u ta' emboliżmu pulmonari (PE), u prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti fl-adulti. (Ara sezzjoni 4.4 għal pazjenti emodinamikament instabbli li għandhom PE.)

Popolazzjoni pedjatrika

Trattament ta' tromboemboliżmu fil-vini (VTE - venous thromboembolism) u prevenzjoni ta' rikorrenza ta' VTE fi tfal u adolexxenti b'età ta' inqas minn 18-il sena u li jiżnu minn 30 kg sa 50 kg wara mill-inqas 5 ijiem ta' trattament parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demmi inizjali.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku fl-adulti

Id-doża rrakkomandata hija 20 mg darba kuljum, li hija wkoll id-doża massima rrakkomandata.

Terapija b'Rivaroxaban Accord għandha titkompla fit-tul sakemm il-benefiċċju ta' prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku jegħleb ir-riskju ta' fsada (ara sezzjoni 4.4).

Jekk tintnesa doża l-pazjent għandu jieħu Rivaroxaban Accord immedjatament u jkompli fil-jum ta' wara b'tehid ta' darba kuljum kif irrakkomandat. Id-doża m'għandhiex tkun irduppjata fl-istess jum biex tpatti għal doża li tkun intnesiet.

Trattament ta' DVT, trattament ta' PE u prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti fl-adulti

Id-doża rakkomandata għat-trattament inizjali ta' DVT jew PE akuti hija ta' 15 mg darbtejn kuljum għall-ewwel tliet ġimgħat segwit minn 20 mg darba kuljum għat-trattament kontinwu u prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti.

Tul qasir tat-terapija (mill-inqas 3 xhur) għandu jiġi kkunsidrat f'pazjenti b'DVT jew PE ipprovokati minn fatturi ta' riskju temporanji maġġuri (jiġifieri kirurġija maġġuri jew trawma reċenti). Tul itwal tat-terapija għandu jiġi kkunsidrat f'pazjenti b'DVT jew PE ipprovokati li mhumiex relatati ma' fatturi ta' riskju temporanji maġġuri, DVT jew PE mhux ipprovokati, jew storja ta' DVT jew PE rikorrenti.

Meta tkun indikata prevenzjoni estiża ta' DVT u PE rikorrenti (wara tlestija ta' terapija ta' mill-inqas 6 xhur għal DVT jew PE), id-doża rakkomandata hija 10 mg darba kuljum. F'pazjenti li għalihom ir-riskju ta' DVT jew PE rikorrenti huwa kkunsidrat għoli, bħal dawk b'komorbiditajiet kumplikati, jew li żviluppaw DVT jew PE rikorrenti fuq prevenzjoni estiża b'rivaroxaban 10 mg darba kuljum, għandha tiġi kkunsidrata doża ta' rivaroxaban 20 mg darba kuljum.

It-tul tat-terapija u l-għażla tad-doża għandhom jiġu individwalizzati wara valutazzjoni b'attenzjoni tal-benefiċċju tat-trattament kontra r-riskju ta' fsada (ara sezzjoni 4.4).

	Perjodu ta' żmien	Skeda ta' Dożaġġ	Doża totali ta' kuljum
Trattament u prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti	Jum 1-21	15 mg darbtejn kuljum	30 mg
	Jum 22 u 'l quddiem	20 mg darba kuljum	20 mg
Prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti	Wara tlestija ta' terapija ta' mill-inqas 6 xhur għal DVT jew PE	10 mg darba kuljum jew 20 mg darba kuljum	10 mg jew 20 mg

Biex jappoġġja l-bidla fid-doża minn 15 mg għal 20 mg wara Jum 21 hemm disponibbli pakkett biex tibda għall-ewwel 4 ġimgħat ta' trattament b'Rivaroxaban Accord għat-trattament ta' DVT/PE.

Jekk tinqabeż xi doża waqt il-fażi ta' trattament ta' 15 mg darbtejn kuljum (jum 1-21), il-pazjent għandu jiehu Rivaroxaban Accord immedjatament sabiex jiġi żgurat teħid ta' 30 mg rivaroxaban kuljum. F'dan il-każ żewġ pilloli ta' 15 mg jistgħu jittiehdu mill-ewwel. Il-pazjent għandu jkompli bit-teħid regolari ta' 15 mg darbtejn kuljum kif irrakkomandat fil-jum ta' wara.

Jekk tinqabeż xi doża waqt il-fażi ta' trattament ta' darba kuljum, il-pazjent għandu jiehu Rivaroxaban Accord immedjatament, u jkompli fil-jum ta' wara bit-teħid ta' darba kuljum kif rakkomandat. Id-doża m'għandhiex tiġi rduppjata fl-istess jum biex tpatti għal doża li tkun intnesiet.

Trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' rikorrenza ta' VTE fi tfal u adolexxenti

It-trattament b'Rivaroxaban Accord fi tfal u adolexxenti b'età ta' inqas minn 18-il sena għandu jinbeda wara mill-inqas 5 ijiem ta' trattament parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demem inizjali (ara sezzjoni 5.1).

Id-doża għat-tfal u l-adolexxenti hija kkalkulata abbażi tal-piż tal-ġisem.

- Piż tal-ġisem minn 30 sa 50 kg:
hija rakkomandata doża ta' 15 mg rivaroxaban darba kuljum. Din hija d-doża massima ta' kuljum.
- Piż tal-ġisem ta' 50 kg jew aktar:
hija rakkomandata doża ta' 20 mg rivaroxaban darba kuljum. Din hija d-doża massima ta' kuljum.
- Għal pazjenti b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 30 kg, irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' prodotti mediċinali oħra li fihom granijiet ta' rivaroxaban għal suspensjoni orali disponibbli fis-suq.

Il-piż tat-tifel/tifla għandu jiġi mmonitorjat u d-doża għandha tiġi riveduta b'mod regolari. Dan biex jiġi żgurat li tinzamm doża terapewtika. Aġġustamenti fid-doża għandhom isiru biss abbażi ta' bidliet fil-piż tal-ġisem.

It-trattament għandu jitkompla għal mill-anqas 3 xhur fit-tfal u l-adolesxenti. It-trattament jista' jiġi estiż sa 12-il xahar meta jkun meħtieġ klinikament. M'hemm l-ebda *data* disponibbli fit-tfal li tappoġġja tnaqqis fid-doża wara trattament ta' 6 xhur. Il-benefiċċju u r-riskju ta' tkompli tat-terapija wara 3 xhur għandhom jiġu stmati abbażi individwali billi jitqies ir-riskju ta' trombożi rikorrenti kontra r-riskju potenzjali ta' fsada.

Jekk tinqabeż doża, id-doża maqbuża għandha tittiehed malajr kemm jista' jkun wara li dan jiġi nnotat, iżda fl-istess ġurnata biss. Jekk dan ma jkunx possibbli, il-pazjent għandu jaqbeż id-doża u jkompli bid-doża li jmiss kif preskritt. Il-pazjent m'għandux jiehu żewġ doži biex ipatti għal doża maqbuża.

Bidla minn Antagonisti tal-Vitamina K (VKA) għal rivaroxaban

- Prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku, kura b'VKA għandha titwaqqaf u terapija b'Rivaroxaban Accord għandha tinbeda meta l-Proporzjoni Normalizzata Internazzjonali (INR - *International Normalised Ratio*) ikun ≤ 3.0 .
- Trattament ta' DVT, PE u prevenzjoni ta' rikorrenza fl-adulti u trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' rikorrenza f'pazjenti pedjatriċi:
trattament b'VKA għandu jitwaqqaf u terapija b'Rivaroxaban Accord għandha tinbeda meta l-INR ikun ≤ 2.5 .

Meta pazjenti jinqalbu minn VKAs għal rivaroxaban, il-valuri tal-INR se jkunu elevati b'mod falz wara t-teħid ta' rivaroxaban. L-INR mhux validu biex ikejjel l-attività kontra il-koagulazzjoni tad-demem ta' rivaroxaban, u għalhekk m'għandux jintuża (ara sezzjoni 4.5).

Bidla minn rivaroxaban għall-Antagonisti tal-Vitamina K (VKA)

Hemm possibbiltà ta' attività kontra l-koagulazzjoni inadegwata matul bidla minn rivaroxaban għal VKA. Attività kontra l-koagulazzjoni adegwata kontinwa għandha tkun assicurata matul kull bidla għal sustanzi kontra l-koagulazzjoni alternattivi. Għandu jiġi nnotat li rivaroxaban jista' jikkontribwixxi għal INR elevat.

F'pazjenti li qed jaqilbu minn rivaroxaban għal VKA, VKA għandu jingħata fl-istess waqt sakemm l-INR ikun ≥ 2.0 .

Għall-ewwel jumejn tal-perijodu ta' bidla, għandu jintuża d-dożaġġ standard tal-bidu ta' VKA segwit minn dożaġġ ta' VKA, kif iggwidat minn testijiet tal-INR. Waqt li l-pazjenti jkunu fuq rivaroxaban kif ukoll fuq VKA l-INR m'għandux jiġi ttestjat qabel 24 siegħa wara d-doża ta' qabel, iżda qabel id-doża li jmiss ta' rivaroxaban. Ladarba jitwaqqaf Rivaroxaban Accord l-ittestjar ta' INR jista' jsir b'mod affidabbli mill-inqas 24 siegħa wara l-aħħar doża (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

Pazjenti pedjatriċi:

It-tfal li jaqilbu minn Rivaroxaban Accord għal VKA jeħtieġ li jkomplu Rivaroxaban Accord għal 48 siegħa wara l-ewwel doża ta' VKA. Wara jumejn ta' għoti flimkien għandu jinkiseb INR qabel id-doża skedata li jmiss ta' Rivaroxaban Accord. L-għoti ta' Rivaroxaban Accord flimkien ma' VKA huwa rakkomandat li jitkompla sakemm l-INR ikun ≥ 2.0 . Ladarba Rivaroxaban Accord jitwaqqaf l-ittestjar tal-INR jista' jsir b'mod affidabbli 24 siegħa wara l-aħħar doża (ara hawn fuq u sezzjoni 4.5).

Bidla minn sustanzi parenterali kontra l-koagulazzjoni għal rivaroxaban

Għall-pazjenti adulti u pedjatriċi li bħalissa qed jirċievu sustanza parenterali kontra l-koagulazzjoni, waqqaf is-sustanza parenterali kontra l-koagulazzjoni u ibda rivaroxaban 0 sa sagħtejn qabel il-ħin li fih kien ikun dovut l-għoti pprogrammat li jmiss tal-prodott mediċinali parenterali (eż. heparins ta' piż molekulari baxx) jew fil-ħin tal-waqfien tal-prodott mediċinali parenterali mogħti b'mod kontinwu (eż. eparina mhux frazzjonata fil-vini).

Bidla minn rivaroxaban għal sustanzi parenterali kontra l-koagulazzjoni

Waqqaf Rivaroxaban Accord u aġti l-ewwel doża tas-sustanza parentali kontra l-koagulazzjoni fil-ħin li fih kellha tittiehed id-doża li jmiss ta' rivaroxaban.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

Adulti:

Data klinika limitata għal pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-kreatinina ta' 15 - 29 ml/min) tindika li konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma jiżdiedu b'mod sinifikanti. Għalhekk, Rivaroxaban Accord għandu jintuża b'attenzjoni f'dawn il-pazjenti. L-użu mhux irrakkomandat f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' < 15 ml/min (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

F'pazjenti b'indeboliment renali moderat (tneħħija tal-kreatinina ta' 30 - 49 ml/min) jew sever (tneħħija tal-kreatinina ta' 15 - 29 ml/min) japplikaw ir-rakkomandazzjonijiet ta' doża li ġejjin:

- Għall-prevenzjoni ta' puplesija jew emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari, id-doża rrakkomandata hija 15 mg darba kuljum (ara sezzjoni 5.2).

Għat-trattament ta' DVT, għat-trattament ta' PE u għall-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti: il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati bi 15 mg darbtejn kuljum għall-ewwel 3 ġimgħat. Minn hemm 'il quddiem, id-doża rrakkomandata hija 20 mg darba kuljum, tnaqqis tad-doża minn 20 mg darba kuljum għal 15 mg darba kuljum għandha tkun ikkunsidrata jekk ir-riskju stmat tal-pazjent għall-fsada jegħleb ir-riskju għall-DVT u PE rikorrenti. Ir-rakkomandazzjoni għall-użu ta' 15 mg hija bbażata fuq immudellar tal-PK u ma gietx studjata f'dan l-ambjent kliniku (ara sezzjonijiet 4.4, 5.1 u 5.2). Meta d-doża rrakkomandata tkun 10 mg darba kuljum, mhux meħtieġ aġġustament fid-doża mid-doża rrakkomandata.

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif (tneħħija tal-kreatinina ta' 50-80 ml/min) (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika:

- Tfal u adolexxenti b'indeboliment renali ħafif (rata ta' filtrazzjoni glomerulari 50 - 80 mL/min/1.73 m²): mhux meħtieġ aġġustament fid-doża, abbażi ta' *data* fl-adulti u *data* limitata f'pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 5.2).
- Tfal u adolexxenti b'indeboliment renali moderat jew sever (rata ta' filtrazzjoni glomerulari < 50 mL/min/1.73 m²): Rivaroxaban Accord mhux irrakkomandat peress li mhux disponibbli *data* klinika (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment epatiku

Rivaroxaban Accord huwa kontra-indikat f'pazjenti b'mard epatiku assoċjat ma' koagulopatija u riskju ta' fsada ta' rilevanza klinika inkluż pazjenti li għandhom ċirrozi b'Child Pugh B u C (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2). Mhux disponibbli *data* klinika fi tfal b'indeboliment epatiku.

Popolazzjoni anzjana

L-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2)

Piż tal-ġisem

L-ebda aġġustament fid-doża għall-adulti (ara sezzjoni 5.2)

Għal pazjenti pedjatriċi d-doża hija determinata abbażi tal-piż tal-ġisem.

Sess

L-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2)

Pazjenti li se jagħmlu kardjoverżjoni

Rivaroxaban Accord jista' jinbeda jew jitkompla f'pazjenti li għandhom mnejn jeħtieġu kardjoverżjoni.

Għal kardjoverżjoni iggwidata minn ekokardjogramma transesofagali (TEE - *transesophageal echocardiogram*) f'pazjenti li ma kinux ikkurati qabel b'sustanzi kontra l-koagulazzjoni, kura

b'Rivaroxaban Accord għandha tinbeda mill-inqas 4 sigħat qabel il-kardjoverżjoni biex tiġi żgurata antikoagulazzjoni adegwata (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). Għall-pazjenti kollha, qabel il-kardjoverżjoni wieħed għandu jikkonferma li l-pazjent ikun ha Rivaroxaban Accord kif preskritt. Deċiżjonijiet dwar il-bidu u t-tul tal-kura għandhom jikkunsidraw ir-rakkomandazzjonijiet ta' linja gwida stabbilita għall-kura b'sustanzi kontra il-koagulazzjoni tad-demem f'pazjenti li se jagħmlu kardjoverżjoni.

Pazjenti b'fibrillazzjoni mhux valvulari tal-atriju li jgħaddu minn PCI (intervent koronarju perkutanju [percutaneous coronary intervention]) bi tqegħid ta' stent

Hemm esperjenza limitata ta' doża mnaqqsa ta' 15 mg rivaroxaban darba kuljum (jew 10 mg rivaroxaban darba kuljum għal pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi [tneħħija tal-kreatinina ta' 30-49 ml/min]) flimkien ma' inibitur ta' P2Y12 għal massimu ta' 12-il xahar f'pazjenti b'fibrillazzjoni mhux valvulari tal-atriju li jeħtieġu antikoagulazzjoni orali u jgħaddu minn PCI bi tqegħid ta' stent (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rivaroxaban Accord fit-tfal b'età minn 0 sa < 18-il sena għadhom ma ġewx determinati fl-indikazzjoni ta' prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari. M'hemm l-ebda data disponibbli. Għalhekk, mhux rakkomandat għall-użu fit-tfal b'età ta' inqas minn 18-il sena f'indikazzjonijiet ohra għajr it-trattament ta' VTE u l-prevenzjoni ta' okkorrenza mill-ġdid ta' VTE.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Adulti

Rivaroxaban Accord huwa għall-użu orali.
Il-pilloli għandhom jittieħdu mal-ikel (ara sezzjoni 5.2).

Tfarrak tal-pilloli

Għall-pazjenti li ma jistgħux jibilgħu pilloli shaħ, il-pillola Rivaroxaban Accord tista' titfarrak u titħallat mal-ilma jew ma' purè tat-tuffieħ immedjatament qabel l-użu u tingħata mill-ħalq. Wara l-ghoti ta' Rivaroxaban Accord 15 mg jew 20 mg pilloli miksija b'rita imfarrka, id-doża għandha tiġi segwita minnufih bl-ikel.

Il-pillola Rivaroxaban Accord imfarrka tista' tingħata wkoll permezz ta' tubu gastriku (ara sezzjonijiet 5.2 u 6.6).

Tfal u adolexxenti li jiżnu minn 30 kg sa 50 kg

Rivaroxaban Accord huwa għal użu orali.
Il-pazjent għandu jingħata parir biex jibla' l-pillola ma' xi likwidu. Għandha tittieħed ukoll mal-ikel (ara sezzjoni 5.2). Il-pilloli għandhom jittieħdu madwar 24 siegħa bogħod minn xulxin.

F'każ li l-pazjent jobżoq id-doża immedjatament jew jirremetti fi żmien 30 minuta wara li jirċievi d-doża, għandha tingħata doża ġdida. Madankollu, jekk il-pazjent jirremetti aktar minn 30 minuta wara d-doża, id-doża m'għandhiex terġa' tingħata u d-doża li jmiss għandha tittieħed kif skedat.

Il-pillola m'għandhiex tinqasam biex wieħed jipprova jipprovdi frazzjoni ta' doża ta' pillola.

Tfarrak tal-pilloli

Għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu pilloli shaħ, għandhom jintużaw prodotti mediċinali ohra li fihom granijiet ta' rivaroxaban għal suspensjoni orali.

Jekk is-suspensjoni orali ma tkunx disponibbli b'mod immedjat, meta jiġu preskritti doži ta' 15 mg jew 20 mg rivaroxaban, dawn jistgħu jiġu pprovduti billi tfarrak il-pillola ta' 15 mg jew 20 mg u tħallatha ma' ilma jew purè tat-tuffieħ immedjatament qabel l-użu u tagħtiha mill-ħalq.

Il-pillola mfarrka tista' tingħata permezz ta' tubu nażogastriku jew tubu gastriku għall-ghoti tal-ikel (ara sezzjonijiet 5.2 u 6.6).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Fsada attiva ta' sinifikanza klinika.

Ferita jew kondizzjoni, jekk ikkunsidrati li huma ta' riskju sinifikanti għal fsada maġġuri. Dawn jistgħu jinkludu ulċerazzjoni gastro-intestinali kurrenti jew reċenti, il-preżenza ta' neoplażmi malinni f'riskju għoli ta' fsada, korrimient reċenti fil-moħħ jew fis-sinsla tad-dahar, kirurġija reċenti fil-moħħ, fis-sinsla tad-dahar jew fl-għajnejn, emorraġija reċenti fil-kranju, variċi esofagali magħrufa jew issuspettati, malformazzjonijiet fl-arterji u/jew fil-vini, aneurizmi vaskulari jew anormalitajiet vaskulari maġġuri fis-sinsla tad-dahar jew intracerebrali.

Kura flimkien ma' kwalunkwe sustanza oħra kontra il-koagulazzjoni tad-demm, eż. eparina mhux frazzjonata (UFH), eparina b'piz molekulari baxx (enoxaparin, dalteparin, eċċ), derivattivi tal-eparina (fondaparinux, eċċ), sustanzi orali kontra il-koagulazzjoni tad-demm (warfarin, dabigatran etexilate, apixaban, eċċ) mhux irrakkomandata hlief f'ċirkustanzi speċifiċi ta' bidla tat-terapija kontra l-koagulazzjoni (ara sezzjoni 4.2) jew meta UFH tingħata f'dozi meħtieġa biex jinżamm kateter ċentrali fil-vini jew fl-arterji miftuħ (ara sezzjoni 4.5).

Mard epatiku assoċjat ma' koagulopatija u riskju ta' fsada ta' rilevanza klinika inkluż pazjenti li għandhom ċirrosi b'Child Pugh B u C (ara sezzjoni 5.2).

Tqala u treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Sorveljanza klinika skont il-prattika kontra l-koagulazzjoni hija rrakkomandata matul il-perijodu kollu ta' kura.

Riskju ta' emorraġija

Bhal b'sustanzi oħra kontra il-koagulazzjoni tad-demm, pazjenti li jkunu qed jieħdu Rivaroxaban Accord għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal sinjali ta' fsada. Huwa rrakkomandat li jintuża b'kawtela f'kundizzjonijiet b'riskju ogħla ta' emorraġija. L-għoti ta' Rivaroxaban Accord għandu jitwaqqaf jekk isseħħ emorraġija severa (ara sezzjoni 4.9).

Fl-istudji kliniċi fsada mill-mukuża (jiġifieri epistassi, mill-ħanek, gastro-intestinali, sistema ġenitali u tal-awrina inklużi fsada mhux normali mill-vaġina jew zieda ta' fsada menstruwali) u anemija kienu osservati aktar ta' spiss waqt kura fit-tul b'rivaroxaban meta mqabbla ma' kura b'VKA. Għalhekk, minbarra sorveljanza klinika adegwata, ittestjar tal-laboratorju tal-emoglobina/ematokrita jista' jkun ta' valur biex jinkixef fsad li ma jidhirx u jikkwantifika r-rilevanza klinika ta' fsada evidenti, kif meqjus xieraq.

Bosta sotto gruppi ta' pazjenti, kif iddettaljat isfel, huma f'riskju miżjud ta' fsada. Dawn l-pazjenti għandhom jiġu sorveljati b'attenzjoni għal sinjali u sintomi ta' komplikazzjonijiet ta' fsada u anemija wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.8).

Kull tnaqqis mhux spjegat fl-emoglobina jew fil-pressjoni tad-demm, għandu jwassal għal tfittxija għall-post ta' fsada.

Għalkemm kura b'rivaroxaban ma teħtieġ monitoraġġ ta' rutina tal-esponiment, il-livelli ta' rivaroxaban imkejla b'analizi kwantitattiva u kkalibrata kontra l-fattur Xa jistgħu jkunu utli f'sitwazzjonijiet eċċezzjonali fejn tagħrif dwar l-esponiment għal rivaroxaban jista' jgħin jgħarraf deċiżjonijiet kliniċi, eż. doża eċċessiva u kirurġija ta' emerġenza (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Hemm *data* limitata fi tfal bi trombożi f'vina ċerebrali u fis-sinus li għandhom infezzjoni fis-CNS (ara sezzjoni 5.1). Ir-riskju ta' fsada għandu jiġi evalwat b'attenzjoni qabel u waqt it-terapija b'rivaroxaban.

Indeboliment renali

F'pazjenti adulti b'indeboliment renali sever (tnehhija tal-krejinina ta' < 30 ml/min), il-livelli ta' rivaroxaban fil-plażma jistgħu jiżdiedu b'mod sinifikanti (medja ta' 1.6 darbiet), u dan jista' jwassal għal żjieda fir-riskju ta' fsada.

Rivaroxaban Accord għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti bi tnehhija tal-krejinina ta' 15-29 ml/min. Użu mhux irrakkomandat f'pazjenti bi tnehhija tal-krejinina < 15 ml/min (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2). Rivaroxaban Accord għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment renali li qed jirċievu fl-istess waqt prodotti mediċinali oħrajn li jżidu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rivaroxaban (ara sezzjoni 4.5).

Rivaroxaban Accord mhux rakkomandat fi tfal u adolexxenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliwi (rata ta' filtrazzjoni glomerulari ta' < 50 mL/min/1.73 m²), peress li mhix disponibbli *data* klinika.

Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra

L-użu ta' Rivaroxaban Accord mhux irrakkomandat f'pazjenti li jkunu qed jirċievu kura sistemika fl-istess waqt b'azole-antimycotics (bħal ketoconazole, itraconazole, voriconazole u posaconazole) jew b'inibituri tal-protease tal-HIV (eż. ritonavir). Dawn is-sustanzi attivi huma inibituri qawwija kemm ta' CYP3A4 kif ukoll ta' P-gp, u għalhekk jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma sa grad li jkun klinikament rilevanti (medja ta' 2.6 darbiet) li jista' jwassal għal żjieda fir-riskju ta' fsada. M'hemm l-ebda *data* klinika disponibbli fi tfal li qed jingħataw trattament sistemiku konkomitanti b'inibituri qawwija kemm ta' CYP 3A4 kif ukoll ta' P-gp (ara sezzjoni 4.5).

Għandu jkun hemm attenzjoni jekk il-pazjenti huma kkurati fl-istess waqt bi prodotti mediċinali li jaffettwaw l-emostasi bħall-prodotti mediċinali anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs), acetylsalicylic acid u inibituri ta' l-aggregazzjoni tal-platelets jew inibituri selettivi ta' tehid mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs - *serotonin reuptake inhibitors*), u inibituri ta' tehid mill-ġdid ta' serotonin norepinephrine (SNRIs - *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*). Għall-pazjenti f'riskju ta' mard gastro-intestinali ulċerattiv tista' tiġi kkunsidrata kura profilattika xierqa (ara sezzjoni 4.5).

Fatturi oħra ta' riskju ta' emorraġġja

Bħal b'sustanzi antitrombotiċi oħrajn, Rivaroxaban mhux irrakkomandat f'pazjenti b'riskju miżjud ta' fsada bħal:

- disturbi kongenitali jew miksuba ta' fsada
- pressjoni għolja severa mhux ikkontrollata fl-arterji
- mard gastro-intestinali ieħor mingħajr ulċeri attivi li potenzjalment jista' jwassal għal komplikazzjonijiet ta' fsada (eż. marda infjammatorja tal-musrana, esofagite, gastrite u marda ta' refluss gastroesofagali)
- retinopatija vaskulari
- bronkiektasi jew passat ta' fsada mill-pulmun

Pazjenti bil-kanċer

Pazjenti b'mard malinn jistgħu jkunu f'riskju ogħla ta' fsada u trombożi fl-istess hin. Il-benefiċċju individwali ta' trattament antitrombotiku għandu jintiżen kontra r-riskju ta' fsada f'pazjenti b'kanċer attiv skont il-post tat-tumur, it-terapija antineoplastika u l-istadju tal-marda. Tumuri li jinsabu fil-passaġġ gastrointestinali jew ġenitourinarju kienu assoċjati ma' riskju akbar ta' fsada waqt it-terapija b'rivaroxaban.

F'pazjenti li għandhom tumuri malinni b'riskju għoli ta' fsada, l-użu ta' rivaroxaban huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti b'valvs prostetiċi

Rivaroxaban m'għandux jintuża għal tromboprofilassi f'pazjenti li reċentement għaddew minn sostituzzjoni transkateter ta' valv aortiku (TAVR - *transcatheter aortic valve replacement*). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' rivaroxaban ma ġewx studjati f'pazjenti b'valvs tal-qalb prostetiċi; għalhekk, m'hemmx *data* li ssostni li rivaroxaban jipprovdni attività kontra l-koagulazzjoni adegwata f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti. Trattament b'Rivaroxaban Accord mhux rakkomandat għal dawn il-pazjenti.

Pazjenti b'fibrillazzjoni mhux valvulari tal-atriju li jgħaddu minn PCI bi tqegħid ta' stent

Hemm disponibbli *data* klinika minn studju ta' intervent bl-għan primarju li tiġi evalwata s-sigurtà f'pazjenti b'fibrillazzjoni mhux valvulari tal-atriju li jgħaddu minn PCI bi tqegħid ta' stent. *Data* dwar l-effikaċja f'din il-popolazzjoni hija limitata (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1). M'hemmx *data* disponibbli għal pazjenti bħal dawn bi storja ta' puplesija/ attakk iskemiku temporanju (TIA - *transient ischaemic attack*).

Pazjenti emodinamikament instabbli li għandhom PE jew pazjenti li jeħtieġu trombolisi jew embolektomija pulmonari

Rivaroxaban Accord mhux irrakkomandat bħala alternattiv għall-eparina mhux frazzjonizzata f'pazjenti b'embożmu pulmonari li huma emodinamikament instabbli jew li jistgħu jirċievu trombolisi jew embolektomija pulmonari peress li s-sigurtà u l-effikaċja ta' rivaroxaban ma ġewx stabbiliti f'dawn is-sitwazzjonijiet kliniċi.

Pazjenti bis-sindrome ta' kontra l-fosfolipidi

Sustanzi Orali Kontra l-Koagulazzjoni tad-Demm li jaġixxu b'mod dirett (DOACs - *Direct acting Oral Anticoagulants*) inkluż rivaroxaban mhumex rakkomandati għal pazjenti bi storja ta' trombozi li huma dijanjostikati bis-sindrome ta' kontra l-fosfolipidi. B'mod partikolari għal pazjenti li huma pożittivi tripli (għall-antikoagulant lupus, għall-antikorpi kontra cardiolipin, u għall-antikorpi anti-beta 2-glycoprotein I), it-trattament b'DOACs jista' jkun assoċjat ma' rati miżjuda ta' avvenimenti trombotiċi rikorrenti mqabbla ma' terapija ta' antagonisti tal-vitamina K.

Anestesija jew titqib fis-sinsla tad-dahar/epidurali

Meta tintuża anestesija newroassjali (anestesija fis-sinsla tad-dahar/epidurali) jew titqiba fis-sinsla tad-dahar/epidurali, pazjenti kkurati b'sustanzi antitrombotiċi għall-prevenzjoni ta' komplikazzjonijiet tromboemboliċi huma f'riskju li jiżviluppaw ematoma epidurali jew fis-sinsla tad-dahar li tista' twassal għal paralisi fit-tul jew permanenti. Ir-riskju ta' dawn l-avvenimenti jista' jiżdied bl-użu wara operazzjoni ta' kateters epidurali *indwelling* jew bl-użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li jaffettwaw l-emostasi. Ir-riskju jista' jiżdied ukoll minn titqib epidurali jew fis-sinsla tad-dahar trawmatiku jew ripetut. Il-pazjenti għandhom jiġu monitorjati b'mod frekwenti għal sinjali u sintomi ta' indeboliment newroloġiku (eż. tnemnim jew dgħjufija fir-riglejn, disfunzjoni tal-imsaren jew tal-bużzieqa tal-awrina). Jekk jiġi osservat kompromess newroloġiku, tkun meħtieġa dijanjosi u kura urġenti. Qabel l-intervent newroassjali t-tabib għandu jikkunsidra l-benefiċċju potenzjali kontra ir-riskju f'pazjenti li jiehdu sustanzi kontra l-koagulazzjoni jew f'pazjenti li se jiehdu sustanzi kontra l-koagulazzjoni għal tromboprofilassi. M'hemm l-ebda esperjenza klinika bl-użu ta' 15 mg rivaroxaban f'dawn is-sitwazzjonijiet.

Biex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' fsada assoċjata mal-użu fl-istess waqt ta' rivaroxaban u anestesija newroassjali (epidurali/fis-sinsla tad-dahar) jew titqiba fis-sinsla tad-dahar, ikkunsidra l-profil farmakokinetiku ta' rivaroxaban. Tqegħid jew tneħħija ta' kateter epidurali jew titqiba lumbari huwa l-aħjar li jitwettqu meta l-effett kontra l-koagulazzjoni ta' rivaroxaban huwa stmat li hu baxx. Madankollu, il-ħin eżatt biex jintlaħaq effett kontra l-koagulazzjoni baxx biżżejjed f'kull pazjent mhux magħruf u għandu jintiżen kontra l-urġenza ta' proċedura dijanjostika.

Biex jitneħħa kateter epidurali u bbażat fuq il-karatteristiċi PK ġenerali għandhom jgħaddu mill-inqas 2x *half-life*, jiġifieri mill-inqas 18-il siegħa f'pazjenti adulti żgħażaġh u 26 siegħa f'pazjenti anzjani wara l-aħħar għoti ta' rivaroxaban (ara sezzjoni 5.2). Wara t-tneħħija tal-kateter, għandhom jgħaddu

mill-inqas 6 sigħat qabel tingħata d-doża li jmiss ta' rivaroxaban.

Jekk isehh titqib trawmatiku l-ghoti ta' rivaroxaban għandu jiġi pospost għal 24 siegħa.

M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar iż-żmien tat-tqegħid jew tnehhija ta' kateter newroassjali fit-tfal waqt li jkunu qed jirċievu Rivaroxaban Accord. F'dawn il-każijiet, waqqaf rivaroxaban u kkunsidra sustanza parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demem li tagħxi għal żmien qasir.

Rakkomandazzjonijiet ta' dożagġ qabel u wara proċeduri invażivi u intervent kirurġiku

Jekk tkun meħtieġa proċedura invażiva jew intervent kirurġiku, Rivaroxaban Accord 15 mg għandu jitwaqqaf mill-inqas 24 siegħa qabel l-intervent, jekk hu possibbli u skont il-gudizzju kliniku tat-tabib. Jekk il-proċedura ma tistax tiġi ttardjata ir-riskju akbar ta' fsada għandu jiġi mqabbel mal-urġenza tal-intervent.

Wara l-proċedura invażiva jew l-intervent kirurġiku Rivaroxaban Accord għandu jerġa' jinbeda malajr kemm jista' jkun jekk il-qagħda klinika tippermetti u tkun giet stabbilita emostasi adegwata kif determinat mit-tabib li qed jikkura (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni anzjana

Żieda fl-età tista' iżżid ir-riskju emorraġiku (ara sezzjoni 5.2).

Reazzjonijiet dermatoloġiċi

Reazzjonijiet serji tal-ġilda, li jinkludu is-sindrome ta' Stevens-Johnson/nekrolisi tossika tal-epidermide u s-sindrome DRESS, ġew irrappurtati waqt sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq f'assoċjazzjoni mal-użu ta' rivaroxaban (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti jidhru li huma fl-ogħla riskju għal dawn ir-reazzjonijiet kmieni fil-kors tat-terapija: fil-maġġoranza tal-każijiet il-bidu tar-reazzjoni ssehh fl-ewwel ġimgħat ta' trattament. Rivaroxaban għandu jitwaqqaf mal-ewwel dehra ta' raxx sever tal-ġilda (eż. li jkun qed jinfirex, qawwi u/jew bl-infafet), jew kwalunkwe sinjal ieħor ta' sensittività eċċessiva flimkien ma' leżjonijiet fil-mukoża.

Informazzjoni dwar sustanzi mhux attivi

Rivaroxaban Accord fih lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, defiċjenza totali ta' lactase jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose, m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

Dan il-prodott medicinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Il-firxa ta' interazzjonijiet fil-popolazzjoni pedjatrika mhix magħrufa. Id-*data* dwar interazzjonijiet imsemmija hawn taht giet miksuba mill-adulti u t-twissijiet fis-sezzjoni 4.4 għandhom jiġu kkunsidrati għall-popolazzjoni pedjatrika.

Inibituri ta' CYP3A4 u ta' P-gp

L-ghoti ta' rivaroxaban flimkien ma' ketoconazole (400 mg darba kuljum) jew ritonavir (600 mg darbtejn kuljum), wasslu għal żjieda ta' 2.6 darbiet / 2.5 darbiet fil-medja ta' l-AUC ta' rivaroxaban, u żjieda ta' 1.7 darbiet / 1.6 darbiet fil-medja ta' C_{max} ta' rivaroxaban, b'żidiet sinifikanti fl-effetti farmakodinamiċi li jistgħu jwasslu għal żjieda fir-riskju ta' fsada. Għalhekk, l-użu ta' rivaroxaban mhux irrakkomandat f'pazjenti li jkunu qed jirċievu kura sistemika fl-istess waqt b'azole-antimycotics bħal ketoconazole, itraconazole, voriconazole u posaconazole jew b'inibituri tal-protease tal-HIV. Dawn is-sustanzi attivi huma inibituri qawwija kemm ta' CYP3A4 kif ukoll ta' P-gp (ara sezzjoni 4.4).

Sustanzi attivi li jinibixxu b'mod qawwi wieħed biss mir-rotot ta' eliminazzjoni ta' rivaroxaban, CYP3A4 jew P-gp, huma mistennija li jżidu l-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' rivaroxaban fi kwantità inqas. Per eżempju, clarithromycin (500 mg darbtejn kuljum), ikkunsidrat bħala inibitur

qawwi ta' CYP3A4 u inibitur moderat ta' P-gp, wassal għal żjieda ta' 1.5 darbiet fil-medja ta' l-AUC ta' rivaroxaban u żjieda ta' 1.4 darbiet f' C_{max} . L-interazzjoni ma' clarithromycin x'aktarx li mhix klinikament rilevanti fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti iżda tista' tkun potenzjalment sinifikanti f'pazjenti b'riskju għoli. (Għall-pazjenti b'indeboliment renali: ara sezzjoni 4.4).

Erythromycin (500 mg tliet darbiet kuljum), li jinibixxi CYP3A4 u P-gp b'mod moderat, wassal għal żjieda ta' 1.3 darbiet fil-medja ta' l-AUC u C_{max} ta' rivaroxaban. L-interazzjoni ma' erythromycin x'aktarx li mhix klinikament rilevanti fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti iżda tista' tkun potenzjalment sinifikanti f'pazjenti b'riskju għoli. F'individwi b'indeboliment renali ħafif erythromycin (500 mg tliet darbiet kuljum) wassal għal żieda ta' 1.8 darbiet fl-AUC medja ta' rivaroxaban u żieda ta' 1.6 darbiet fis- C_{max} meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni renali normali. F'individwi b'indeboliment renali moderat, erythromycin wassal għal żieda ta' darbtejn fl-AUC medja ta' rivaroxaban u żieda ta' 1.6 darbiet fis- C_{max} meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni renali normali. L-effett ta' erythromycin jiżdied ma dak ta' indeboliment renali (ara sezzjoni 4.4).

Fluconazole (400 mg darba kuljum), ikkunsidrat bħala inibitur moderat ta' CYP3A4, wassal għal żjieda ta' 1.4 darbiet fl-AUC medja ta' rivaroxaban u żjieda ta' 1.3 darbiet f' C_{max} medja. L-interazzjoni ma' fluconazole x'aktarx li mhix klinikament rilevanti fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti iżda tista' tkun potenzjalment sinifikanti f'pazjenti b'riskju għoli. (Għall-pazjenti b'indeboliment renali: ara sezzjoni 4.4).

Peress li hemm disponibbli *data* klinika limitata b'dronedarone, għoti flimkien ma' rivaroxaban għandu jiġi evitat.

Sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm

Wara l-għoti ta' enoxaparin (doża waħda ta' 40 mg) flimkien ma' rivaroxaban (doża waħda ta' 10 mg), kien osservat effett addittiv fuq l-attività ta' kontra l-fattur Xa mingħajr l-ebda effetti oħrajn fuq it-testijiet tal-koagulazzjoni (PT, aPTT). Enoxaparin ma kellux effett fuq il-farmakokinetika ta' rivaroxaban.

Minhabba ż-żjieda fir-riskju ta' fsada, għandha tingħata attenzjoni jekk il-pazjenti jkunu kkurati fl-istess ħin b'xi sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm oħrajn (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

NSAIDs/inibituri tal-aggregazzjoni tal-plejtlits

Ma kienx osservat titwil ta' rilevanza klinika fil-ħin ta' fsada wara l-għoti ta' rivaroxaban (15 mg) flimkien ma' naproxen 500 mg. Madankollu, jista' jkun hemm individwi b'rispons farmakodinamiku iżjed prominenti.

Ma kienu osservati l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi jew farmakodinamiċi ta' sinifikanza klinika meta rivaroxaban ingħata flimkien ma' 500 mg ta' acetylsalicylic acid.

Clopidogrel (doża għolja tal-bidu ta' 300 mg segwita minn doża ta' manteniment ta' 75 mg) ma weriex interazzjoni farmakokinetika b'rivaroxaban (15 mg), iżda kienet osservata żjieda rilevanti fil-ħin ta' fsada f'sotto-grupp ta' pazjenti li ma kienitx ikkorrelata ma' l-aggregazzjoni tal-plejtlits, P-selectin, jew mal-livelli ta' riċetturi ta' GPIIb/IIIa.

Għandha tingħata attenzjoni jekk il-pazjenti jkunu kkurati fl-istess waqt b'NSAIDs inkluż acetylsalicylic acid u b'inibituri ta' l-aggregazzjoni tal-plejtlits, għax dawn il-prodotti mediċinali tipikament iżidu r-riskju ta' fsada (ara sezzjoni 4.4).

SSRIs/SNRIs

Bħal b'sustanzi oħra kontra l-koagulazzjoni tad-demm tista' teżisti l-possibbiltà li l-pazjenti jkunu f'riskju akbar ta' fsada f'każ ta' użu flimkien ma' SSRIs jew SNRIs minhabba l-effett irrappurtat tagħhom fuq il-plejtlits. Meta ntuża fl-istess waqt fil-programm kliniku ta' rivaroxaban, kienu osservati rati numerikament oghla ta' fsada klinikament rilevanti maġġuri jew mhux maġġuri fil-gruppi ta' trattament kollha.

Warfarin

Bidla tal-pazjenti mill-antagonist ta' vitamina K, warfarin (INR 2.0 sa 3.0) għal rivaroxaban (20 mg) jew minn rivaroxaban (20 mg) għal warfarin (INR 2.0 sa 3.0) żiedet il-hin ta' prothrombin/INR (Neoplastin) aktar minn b'mod addittiv (jistgħu jiġu osservati valuri individwali ta' INR sa 12), filwaqt li l-effetti fuq aPTT, inibizzjoni tal-attività ta' fattur Xa u l-potenzjal ta' thrombin endoġenu kienu addittivi.

Jekk ikun mixtieq li jiġu ttestjati l-effetti farmakodinamiċi ta' rivaroxaban matul il-perijodu ta' bidla, jistgħu jintużaw attività kontra l-fattur Xa, PICT, u Heptest għax dawn it-testijiet ma kinux affettwati minn warfarin. Fir- raba' jum wara l-aħħar doża ta' warfarin, it-testijiet kollha (inklużi PT, aPTT, inibizzjoni tal-attività ta' fattur Xa u ETP) irriflettaw biss l-effett ta' rivaroxaban.

Jekk ikun mixtieq li jiġu ttestjati l-effetti farmakodinamiċi ta' warfarin matul il-perijodu ta' bidla, il-kejl ta' INR jista' jintuża f' C_{trough} ta' rivaroxaban (24 siegħa wara t-tehid ta' qabel ta' rivaroxaban) għax dan it-test huwa affettwat b'mod żgħir hafna minn rivaroxaban f'dan il-waqt.

Ma kienux osservati interazzjonijiet farmakokinetiċi bejn warfarin u rivaroxaban.

Indotturi ta' CYP3A4

L-għoti ta' rivaroxaban flimkien ma' l-indottur qawwi ta' CYP3A4, rifampicin , wassal għal tnaqqis ta' madwar 50% fl-AUC medja ta' rivaroxaban, bi tnaqqis parallel fl-effetti farmakodinamiċi tiegħu. L-użu ta' rivaroxaban flimkien ma' indotturi qawwija oħrajn ta' CYP3A4 (eż. phenytoin, carbamazepine, phenobarbital jew St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)), jista' jwassal ukoll għal tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma. Għalhekk għoti flimkien ta' indotturi qawwija ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat sakemm il-pazjent ma jkunx osservat mill-viċin għal sinjali u sintomi ta' trombożi.

Terapiji fl-istess waqt oħrajn

Ma kienu osservati l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi jew farmakodinamiċi ta' sinifikanza klinika meta rivaroxaban ingħata flimkien ma' midazolam (substrat ta' CYP3A4), digoxin (substrat ta' P-gp), atorvastatin (substrat ta' CYP3A4 u P-gp) jew omeprazole (inibitur tal-pompi tal-protoni). Rivaroxaban la jinibixxi u lanqas jindotta isoformi maġġuri ta' CYP bħal CYP3A4.

Parametri tal-laboratorju

Il-parametri tat-tagħqid tad-demem (eż. PT, aPTT, Hep Test) huma affettwati kif mistenni mill-mod ta' azzjoni ta' rivaroxaban (ara sezzjoni 5.1).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' rivaroxaban ma ġewx stabbiliti f'nisa tqal. Studji fl-annimali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Minhabba l-potenzjal ta' tossiċità riproduttiva, r-riskju intrinsiku ta' fsada u l-evidenza li rivaroxaban jgħaddi mill-plaċenta, Rivaroxaban Accord huwa kontra-indikat waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jevitaw li joħroġu tqal waqt kura b'rivaroxaban.

Treddigh

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' rivaroxaban ma ġewx stabbiliti f'nisa li qed ireddegħu. Tagħrif mill-annimali jindika li rivaroxaban jitneħħa fil-halib. Għalhekk, Rivaroxaban Accord huwa kontra-indikat waqt it-treddigh (ara sezzjoni 4.3). Għandha tittiehed deċiżjoni jekk jitwaqqafx it-treddigh jew jekk titwaqqafx/tastjieni mit-terapija.

Fertilità

Ma sarux studji speċifiċi b'rivaroxaban fuq il-bnedmin biex jiġu evalwati l-effetti fuq il-fertilità. Fi studju dwar il-fertilità maskili u femminili fuq il-firien ma kienux osservati effetti (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Rivaroxaban ghandu effett żghir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Kienu rrappurtati reazzjonijiet avversi bħal sinkope (frekwenza: mhux komuni) u sturdament (frekwenza: komuni)(ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li jkollhom esperjenza ta' dawn ir-reazzjonijiet avversa m'għandhomx isuqu jew iħaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Is-sigurtà ta' rivaroxaban ġiet evalwata fi tlettax-il studju piviali ta' fażi III (ara Tabella 1).

B'kollox, 69,608 pazjenti adulti f'dsatax-il studju ta' fażi III u 488 pazjent pedjatriku f'żewġ studji ta' fażi II u żewġ studji ta' fażi III kienu esposti għal rivaroxaban.

Tabella 1: Numru ta' pazjenti studjati, id-doża totali ta' kuljum u t-tul massimu tal-kura fi studji ta' fażi III fuq pazjenti adulti u pedjatriċi

Indikazzjoni	Numru ta' pazjenti*	Doża totali ta' kuljum	Tul massimu ta' kura
Prevenzjoni ta' tromboemboliżmu fil-vini (VTE - <i>venous thromboembolism</i>) f'pazjenti adulti li qed jagħmlu kirurġija ppjanata ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa	6,097	10 mg	39 ġurnata
Prevenzjoni ta' VTE f'pazjenti morda medikament	3,997	10 mg	39 ġurnata
Kura ta' trombożi fil-vini tal-fond (DVT), emboliżmu pulmonari (PE) u prevenzjoni ta' rikorrenza	6,790	Jum 1 - 21: 30 mg Jum 22 u 'l quddiem: 20 mg Wara mill-inqas 6 xhur: 10 mg jew 20 mg	21 xahar
Trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' rikorrenza ta' VTE fi trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom u fi tfal b'età ta' inqas minn 18-il sena wara l-bidu ta' trattament standard kontra l-koagulazzjoni tad-demm	329	Doża aġġustata għall-piż tal-ġisem biex jinkiseb esponiment simili għal dak osservat f'adulti ttrattati għal DVT b'20 mg rivaroxaban darba kuljum	12-il xahar
Prevenzjoni ta' puplesjia u ta' emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari	7,750	20 mg	41 xahar
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti wara sindrome akut koronarja (ACS - <i>acute coronary syndrome</i>)	10,225	5 mg jew 10 mg rispettivament, mogħti flimkien ma' ASA jew flimkien ma' ASA uclopidogrel jew ticlopidine	31 xahar
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti b'CAD/PAD	18,244	5 mg mogħtija flimkien ma' ASA jew 10 mg waħedhom	47 xahar
	3,256**	5 mg mogħtija flimkien ma' ASA	42 xahar

*Pazienti esposti għal tal-inqas doża waħda ta' rivaroxaban

** Mill-istudju VOYAGER PAD

Ir- reazzjonijiet avversi rrapportati bl-aktar mod komuni f'pazjenti li jirċievu rivaroxaban kienu fsad (ara wkoll sezzjoni 4.4. u "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula" taħt) (Tabella 2). L-aktar

fsad rrapportat b'mod komuni kien epistassi (4.5 %) u emorragija mill-apparat gastrointestinali (3.8 %).

Tabella 2: Rati ta' avvenimenti ta' fsada* u anemija f'pazjenti esposti ghal rivaroxaban matul l-istudji kompluti ta' fazi III fuq pazjenti adulti u pedjatriċi

Indikazzjoni	Kull fsada	Anemija
Prevenzjoni ta' tromboemboliżmu fil-vini (VTE) f'pazjenti adulti li qed jagħmlu kirurgija ppjanata ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa	6.8% tal-pazjenti	5.9% tal-pazjenti
Prevenzjoni ta' tromboemboliżmu fil-vini f'pazjenti medikament morda	12.6% tal-pazjenti	2.1% tal-pazjenti
Trattament ta' DVT, PE u prevenzjoni ta' rikorrenza	23% tal-pazjenti	1.6% tal-pazjenti
Trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' rikorrenza ta' VTE fi trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom u fi tfal b'età ta' inqas minn 18-il sena wara l-bidu ta' trattament standard kontra l-koagulazzjoni tad-demm	39.5% tal-pazjenti	4.6% tal-pazjenti
Prevenzjoni ta' puplesjia u ta' emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari	28 kull 100 sena ta' pazjent	2.5 kull 100 sena ta' pazjent
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti wara ACS	22 kull 100 sena ta' pazjent	1.4 kull 100 sena ta' pazjent
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti b'CAD/PAD	6.7 kull 100 sena ta' pazjent	0.15 kull 100 sena ta' pazjent**
	8.38 kull 100 sena ta' pazjent [#]	0.74 kull 100 sena ta' pazjent*** #

* Għall-istudji kollha ta' rivaroxaban l-avvenimenti kollha ta' fsada huma miġbura, irrappurtati u aġġudikati.

** Fl-istudju COMPASS, hemm inċidenza baxxa ta' anemija peress li ġie applikat approċċ selettiv għall-ġbir ta' avvenimenti avversi

*** Ġie applikat approċċ selettiv għall-ġbir ta' avvenimenti avversi

Mill-istudju VOYAGER PAD

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi rrapportati b'rivaroxaban f'pazjenti adulti u pedjatriċi huma miġbura fil-qosor f'Tabella 3 taħt skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi (f'MedDRA) u l-frekwenza.

Il-frekwenza hija definita bħala:

komuni (ħafna $\geq 1/10$)

komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)

mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$)

rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$)

rari ħafna ($< 1/10,000$)

mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid- data disponibbli)

Tabella 3: Ir-reazzjonijiet avversi kollha rrapportati f'pazjenti adulti fi studji kliniċi ta' fażi III jew matul l-użu ta' wara t-tqeghid fis-suq* u f'żewġ studji ta' fażi II u żewġ studji ta' fażi III f'pazjenti pedjatriċi

Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna	Mhux magħruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika				
Anemija (li tinkludi l-parametri rispettivi tal-laboratorju),	Tromboċitosi (li tinkludi żjieda fl-ghadd tal-plejtlits) ^A , Tromboċitopenija			
Disturbi fis-sistema immuni				
	Reazzjoni allergika, dermatite allergika, Anġjoedima u edima allergika		Reazzjonijiet anafilattiċi inkluż xokk anafilattiku	
Disturbi fis-sistema nervuża				
Sturdament, uġiġħ ta' ras	Emorraġija ċerebrali u fil-kranju, sinkope			
Disturbi fl-ghajnejn				
Emorraġija fl-ghajnejn (li tinkludi fsada fil-konġuntiva)				
Disturbi fil-qalb				
	Takikardija			
Disturbi vaskulari				
Pressjoni baxxa, ematoma				
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali				
Fsada mill-imnieher, emoptisi			Pnewmonja eosinofilika	
Disturbi gastro-intestinali				
Fsada mill-ħanek, emorraġija fl-apparat gastro-intestinali (li tinkludi emorraġija mir-rektum), uġiġħ gastro-intestinali u addominali, dispepsja, tqalligh, stitikezza ^A , dijarea, rimettar ^A	Halq xott			

Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghruf
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				
Żieda fit-transaminases	Indeboliment tal-fwied, Żieda fil-bilirubina, żieda ta' alkaline phosphatase ^A fid-demmm, żieda ta' GGT ^A	Suffejra, żieda fil-bilirubina konjugata (flimkien ma' jew mingħajr żieda fl-istess waqt ta' ALT), Kolestasi, Epatite (inkluż ħsara epatoċellulari)		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda				
Ħakk (li jinkludi każijiet mhux komuni ta' ħakk ġeneralizzat), raxx, ekimozi, emorraġija mill-ġilda u taħt il-ġilda	Urtikarja		Sindrome ta' Stevens-Johnson / Nekrolisi Tossika tal-Epidermide, sindrome DRESS	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi				
Ugħigh fl-estrematijiet ^A	Fsada fil-ġogi	Emorraġija fil-muskoli		Sindrome tal-kompartiment sekondarju għall-fsada
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja				
Emorraġija fl-apparat urinoġenitali (li tinkludi demm fl-awrina u mestrwazzjoni esagerata ^B), indeboliment renali (li jinkludi żjieda tal-krejatinina fid-demmm, żjieda tal-urea fid-demmm) ^A				Insuffiċjenza tal-kliwi/insuffiċjenza akuta tal-kliwi sekondarja għall-fsada suffiċjenti biex tikkawża ipoperfużjoni, Nefropatija relatata ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demmm
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata				
Deni, edima periferali, tnaqqis fis-saħħa u l-enerġija ġenerali (li jinkludi gheja, astenja)	Ma thossokx tajjeb (li jinkludi telqa ġeneralizzata)	Edima lokalizzata ^A		
Investigazzjonijiet				
	Żjieda fl-LDH ^A , żjieda fil-lipase ^A , żjieda fl-amylase ^A			

Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghruf
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura				
Emorraġija wara xi proċedura (li tinkludi anemija wara kirurġija, u emorraġija minn ferita), tbengil, tnixxija mill-ferita ^A	Tnixxija mill-ferita ^A	Pseudonewriżma vaskulari ^C		

A: osservati fil-prevenzjoni ta' VTE f'pazjenti adulti li jagħmlu kirurġija ippjanata ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa

B: osservat waqt il-kura ta' DVT, PE u fil-prevenzjoni ta' rikorrenza bħala komuni hafna f'nisa <55 sena

C: osservat bħala mhux komuni fil-prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti wara ACS (wara intervent perkutanju fil-qalb)

* Ġie applikat approċċ selettiv speċifikat minn qabel għall-ġbir ta' avvenimenti avversi fi studji magħżula ta' fażi III. L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ma żdieditx u ma ġiet identifikata l-ebda reazzjoni avversa tal-medicina ġdida wara l-analiżi ta' dawn l-istudji.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Minhabba l-mod ta' azzjoni farmakoloġika, l-użu ta' rivaroxaban jista' jkun assoċjat ma' żjieda fir-riskju ta' fsada mohbija jew li tidher minn kull tessut jew organu, li tista' tirriżulta f'anemija wara l-emorraġija. Is-sinjali, sintomi, u s-severità (inkluż riżultat fatali) se jvarjaw skont il-post u l-grad, jew skont il-vastità tal-fsada u/jew anemija (ara sezzjoni 4.9 "Immaniġġar ta' Fsada").

Fl-istudji kliniċi fsada mill-mukuża (jiġifieri epistassi, mill-ħanek, gastro-intestinali, sistema ġenitali u tal-awrina inklużi fsada mhux normali mill-vaġina jew zieda ta' fsada menstrwali) u anemija kienu osservati aktar ta' spiss waqt kura fit-tul b'rivaroxaban meta mqabbla ma' kura b'VKA. Għalhekk, minbarra sorveljanza klinika adegwata, ittestjar tal-laboratorju tal-emoglobina/ematokrita jista' jkun ta' valur biex jinkixef fsad li ma jidherx u jikkwantifika r-rilevanza klinika ta' fsada evidenti, kif meqjus xieraq. Ir-riskju ta' fsad jista' jiżdied f'ċertu gruppi ta' pazjenti, eż. daww il-pazjenti bi pressjoni arterjali għolja severa mhux ikkontrollata u/jew kura fl-istess waqt li għandha effett fuq l-emostasi (ara sezzjoni 4.4 "Riskju ta' emorraġija"). Fsada mestwali tista' tkun intensifikata u/jew imtawwla. Komplikazzjonijiet emorraġiċi jistgħu jidher bħala dgħufija, dehra pallida, sturdament, uġiġħ ta' ras jew nefha mhux spjegata, qtugħ ta' nifs u xokk mhux spjegat. F'xi każijiet bħala konsegwenza ta' anemija kienu osservati sintomi ta' iskemija kardijaka bħal uġiġħ fis-sider jew angina pectoris.

Komplikazzjonijiet magħrufa sekondarji għal fsada severa bħal sindrome tal-kompartiment u insuffiċjenza tal-kliwi kkwżati minn perfużjoni baxxa, jew nefropatija relatata ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demmi kienu rrapportati b'rivaroxaban. Għalhekk, il-possibbiltà ta' emorraġija għandha tkun ikkunsidrata fl-evalwazzjoni tal-kondizzjoni f'kull pazjent li jkun ingħata sustanza kontra l-koagulazzjoni tad-demmi.

Popolazzjoni pedjatrika

It-trattament ta' VTE u l-prevenzjoni tar- rikorrenza ta' VTE

Il-valutazzjoni tas-sigurtà fit-tfal u l-adolesxenti hija bbażata fuq id-data dwar is-sigurtà minn żewġ studji ta' fażi II u studju wieħed ta' fażi III, open-label u kkontrollati b'sustanza attiva f'pazjenti pedjatriċi mit-twelid sa inqas minn 18-il sena. Is-sejbiet tas-sigurtà ġeneralment kienu simili bejn rivaroxaban u l-paragun fid-diversi gruppi ta' età pedjatrika. B'mod globali, il-profil tas-sigurtà fl-412-il tifel u tifla u adolesxenti ttrattati b'rivaroxaban kien simili għal dak osservat fil-popolazzjoni adulta u konsistenti tul is-sottogruppi tal-età, għalkemm il-valutazzjoni hija limitata mill-ghadd żgħir ta' pazjenti.

F'pazjenti pedjatriċi, uġiġħ ta' ras (komuni hafna, 16.7%), deni (komuni hafna, 11.7%), epistasi (komuni hafna, 11.2%), rimettar (komuni hafna, 10.7%), takikardija (komuni, 1.5%), zieda fil-bilirubina (komuni, 1.5%) u zieda fil-bilirubina konjugata (mhux komuni, 0.7%) kienu rrapportati

b'mod aktar frekwenti meta mqabbla mal-adulti. Konsistenti mal-popolazzjoni adulta, menorraġja kienet osservata f'6.6% (komuni) tal-adolexxenti nisa wara l-ewwel mestrwazzjoni. Tromboċitopenija kif osservata fl-esperjenza ta' wara ttqegħid fis-suq fil-popolazzjoni adulta kienet komuni (4.6%) fi studji kliniċi pedjatriċi. Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina f'pazjenti pedjatriċi kienu primarjament ħfief sa moderati fis-severità.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendix V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Fl-adulti, kienu rrapportati każijiet rari ta' doża eċċessiva sa 1,960 mg. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi osservat bir-reqqa għal kumplikazzjonijiet ta' fsada jew reazzjonijiet avversi oħra (ara sezzjoni "Immanigġar ta' fsada"). Hemm *data* limitata disponibbli fit-tfal. Minhabba assorbiment limitat huwa mistenni effett massimu bl-ebda żjieda oħra fl-esponiment medju fil-plażma b'doži supratherapeutiċi ta' 50 mg rivaroxaban jew aktar fl-adulti, madankollu, m'hemm l-ebda *data* disponibbli b'doži supratherapeutiċi fit-tfal.

Hemm disponibbli sustanza speċifika li tregġa' lura (andexanet alfa) li tantagonizza l-effett farmakodinamiku ta' rivaroxaban għall-adulti iżda mhuwiex stabbilit fit-tfal (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' andexanet alfa).

Jista' jkun ikkunsidrat l-użu ta' faħam attiv biex inaqqas l-assorbiment f'każ ta' doża eċċessiva ta' rivaroxaban.

Immanigġar ta' fsada

Jekk isseħħ kumplikazzjoni ta' fsada fl-pazjent li qed jirċievi rivaroxaban, l-għoti li jmiss ta' rivaroxaban għandu jiġi ttardjat jew il-kura għandha titwaqqaf kif jixraq. Rivaroxaban għandu half-life ta' madwar 5 sa 13-il siegħa fl-adulti. Il-half-life fit-tfal stmata bl-użu ta' modi ta' mmudellar tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni (popPK - *population pharmacokinetic*) hija iqsar (ara sezzjoni 5.2). L-immanigġar għandu jkun individwalizzat skont is-severità u l-post tal-emorragija. Kura sintomatika xierqa, bħal kompressjoni mekkanika (eż. għall-epistassi severa), emostasi kirurġika flimkien ma' proċeduri ta' kontroll ta' fsada, sostituzzjoni ta' fluwidu u appoġġ emodinamiku, prodotti tad-dem (ċelluli homor ippakkjati jew plażma friska ffrizata, skont l-anemija assoċjata jew koagulopatija) jew plejtlits, jistgħu jintużaw skont il-htieġa.

Jekk il-fsada ma tkunx tista' tiġi kkontrollat permezz tal-miżuri msemmija fuq, għandu jiġi kkunsidrat l-għoti ta' sustanza speċifika li tregġa' lura lill-inibitur tal-fattur Xa (andexanet alfa), li tantagonizza l-effett farmakodinamiku ta' rivaroxaban, jew l-għoti ta' sustanza speċifika li tghin fil-koagulazzjoni, bħal konċentrat ta' kumpless ta' prothrombin (PCC), konċentrat ta' kumpless ta' prothrombin attiv (APCC) jew fattur VIIa rikombinanti (r-FVIIa). Madankollu, bħalissa hemm esperjenza klinika limitata haġna bl-użu ta' dawn il-prodotti mediċinali f'adulti u fi tfal li jkunu qed jirċievu rivaroxaban. Ir-rakkomandazzjoni hija bbażati wkoll fuq tagħrif mhux kliniku limitat. Għoti mill-ġdid ta' fattur VIIa rikombinanti għandu jiġi kkunsidrat u titrat skont it-titjib tal-fsada. Skont id-disponibilità lokali, konsultazzjoni ma' espert tal-koagulazzjoni għandha tiġi kkunsidrata f'każ ta' fsad maġġuri (ara sezzjoni 5.1).

Mhux mistenni li protamine sulphate u vitamina K jaffettwaw l-attività kontra l-koagulazzjoni ta' rivaroxaban. Hemm esperjenza limitata b'tranexamic acid u m'hemmx esperjenza b'aminocaproic acid u aprotinin f'adulti li jkunu qed jirċievu rivaroxaban. M'hemm l-ebda esperjenza dwar l-użu ta' dawn is-sustanzi fi tfal li jkunu qed jirċievu rivaroxaban. La hemm raġuni fundamentali xjentifika għall-benefiċċju, lanqas esperjenza bl-użu tal-emostatiku sistemiku desmopressin f'individwi li jkunu qed jirċievu rivaroxaban. Minhabba l-livell għoli ta' twaħħil mal-proteini fil-plażma, rivaroxaban mhux mistenni li jitneħħa bid-dijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antitrombotiċi, inibituri diretti tal-fattur Xa, Kodiċi ATC: B01AF01

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Rivaroxaban huwa inibitur dirett selettiv ħafna tal-fattur Xa b'biodisponibilità orali. Inibizzjoni tal-fattur Xa jinterrompi r-rotta intrinsika u ekstrinsika tal-kaskata tal-koagulazzjoni tad-demem, u b'hekk jinibixxi kemm il-formazzjoni ta' thrombin kif ukoll l-iżviluppi ta' trombi. Rivaroxaban ma jinibixxi thrombin (fattur II attiv) u ma ġew dimostrati l-ebda effetti fuq il-plejtlits.

Effetti farmakodinamiċi

Inibizzjoni dipendenti mid-doża ta' l-attività tal-fattur Xa kienet osservata fil-bnedmin. Jekk Neoplastin jintuża għall-assay, il-hin ta' protrombin (PT) huwa nfluwenzat minn rivaroxaban b'mod li jiddependi mid-doża, b'korrelazzjoni mill-qrib mal-koncentrazzjonijiet fil-plażma (valur $r = 0.98$). Reaġents oħrajn jagħtu riżultati differenti. Il-qari tar-riżultat għal PT għandha ssir fi ftit sekondi, għax l-INR huwa kkalibrat u vverifikat biss għal coumarins, u ma jistax jintuża għal l-ebda sustanza kontra l-koagulazzjoni oħra.

F'pazjenti li jkunu qed jirċievu rivaroxaban għall-kura ta' DVT u PE u għall-prevenzjoni ta' rikorrenza, il-percentiles 5/95 għal PT (Neoplastin) 2 - 4 sigħat wara li tittiehed il-pillola (i.e. fil-hin tal-effett massimu) għal 15 mg rivaroxaban darbtejn kuljum varjaw minn 17 sa 32 s u għal 20 mg rivaroxaban darba kuljum minn 15 sa 30 s. Fl-aktar punt baxx (8 - 16-il siegħa wara t-tehid tal-pillola) il-percentiles 5/95 għal 15 mg darbtejn kuljum varjaw minn 14 sa 24 s u għal 20 mg darba kuljum (18 - 30 siegħa wara t-tehid tal-pillola) varjaw minn 13 sa 20 s.

F'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari li qed jirċievu rivaroxaban għall-prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku, il-percentiles 5/95 għal PT (Neoplastin) 1 - 4 sigħat wara li tittiehed il-pillola (i.e. il-hin tal-effett massimu) f'pazjenti kkurati b'20 mg darba kuljum varja minn 14 sa 40 s u f'pazjenti b'indeboliment renali moderat ikkurati bi 15 mg darba kuljum minn 10 sa 50 s. Fl-aktar punt baxx (16 - 36 siegħa wara t-tehid tal-pillola) il-percentiles 5/95 f'pazjenti kkurati b'20 mg darba kuljum varjaw minn 12 sa 26 s u f'pazjenti b'indeboliment renali moderat ikkurati bi 15 mg darba kuljum varjaw minn 12 sa 26 s.

Fi studju dwar il-farmakoloġija klinika fuq l-inverżjoni tal-farmakodinamika ta' rivaroxaban f'individwi adulti f'saħħithom ($n=22$), kienu evalwati l-effetti ta' doži singoli (50 IU/kg) ta' żewġ tipi differenti ta' PCCs, PCC ta' 3 fatturi (Fatturi II, IX u X) u PCC ta' 4 fatturi (Fatturi II, VII, IX u X). Il-PCC ta' 3 fatturi naqqas il-valuri medji ta' Neoplastin PT b'madwar 1.0 sekonda fi żmien 30 minuta, meta mqabbel ma' tnaqqis ta' madwar 3.5 sekondi osservat bil-PCC ta' 4 fatturi. B'kuntrast, il-PCC ta' 3 fatturi kellu effett globali akbar u aktar mgħaġġel fuq l-inverżjoni ta' bidliet fil-ġenerazzjoni ta' thrombin endoġenu mill-PCC ta' 4 fatturi (ara sezzjoni 4.9).

Il-hin parzjali ta' tromboplastina attivata (aPTT) u HepTest ukoll huma mtawwla b'mod li jiddependi mid-doża; madankollu, dawn mhumiex irrakkomandati biex jevalwaw l-effett farmakodinamiku ta' rivaroxaban.

M'hemmx bżonn ta' monitoraġġ tal-parametri tal-koagulazzjoni waqt kura b'rivaroxaban f'rutina klinika. Madankollu, jekk klinikament indikat il-livelli ta' rivaroxaban jistgħu jiġu mkejja permezz ta' testijiet kwantitattivi kkalibrati li jkejju l-attività kontra l-fattur Xa (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

L-assays ta' PT (reagent ta' neoplastin), aPTT, u anti-Xa (b'test kwantitattiv ikkalibrat) juru korrelazzjoni mill-qrib mal-koncentrazzjonijiet fil-plażma fit-tfal. Il-korrelazzjoni bejn anti-Xa u l-koncentrazzjonijiet fil-plażma hija lineari b'inklinazzjoni qrib 1. Jistgħu jsejtnu diskrepanzi individwali b'valuri ta' anti-Xa oġġla jew aktar baxxi meta mqabbla mal-koncentrazzjonijiet korrispondenti fil-plażma. M'hemmx bżonn ta' monitoraġġ ta' rutina tal-parametri tal-koagulazzjoni waqt trattament kliniku b'rivaroxaban. Madankollu, jekk indikat klinikament, il-koncentrazzjonijiet ta' rivaroxaban jistgħu jitkejju permezz ta' testijiet ikkalibrati kwantitattivi għal anti-Factor Xa f'mcg/L

(ara t-tabella 13 fis-sezzjoni 5.2 għall-firxa tal-konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma osservati fit-tfal). Il-limitu l-aktar baxx ta' kwantifikazzjonijiet għandu jiġi kkunsidrat meta t-test għal anti-Xa jintuża biex jikkwantifika l-konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma fit-tfal. Ma għie stabbilit l-ebda limitu għall-effikaċja jew għal avvenimenti ta' sigurtà.

Effikaċja klinika u sigurtà

Prevenzjoni ta' puplesija u ta' emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari
Il-programm kliniku ta' rivaroxaban kien maħsub biex juri l-effikaċja ta' rivaroxaban għall-prevenzjoni ta' puplesija u ta' emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari.

Fl-istudju piviali double-blind ROCKET-AF, 14,264 pazjent ġew assenjat għal rivaroxaban 20 mg darba kuljum (15 mg darba kuljum f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' 30-49ml/min) jew għal warfarin ittitrat għal INR immirat ta' 2.5 (firxa terapewtika 2.0 sa 3.0). Il-ħin medjan fuq il-kura kien ta' 19-il xahar u t-tul globali tal-kura kien sa 41-il xahar.

34.9% tal-pazjenti kienu kkurati b'acetylsalicylic acid u 11.4% kienu kkurati b'antiarritmiċi ta' klassi III inkluż amiodarone.

Rivaroxaban ma kienx inferjuri għal warfarin għall-mira primarja komposta minn puplesija u emboliżmu sistemiku mhux fis-CNS. Fil-popolazzjoni fuq kura skont il-protokol, puplesija jew emboliżmu sistemiku seħhew f'188 pazjent fuq rivaroxaban (1.71% kull sena) u f'241 fuq warfarin (2.16% kull sena) (HR 0.79; 95% CI, 0.66 - 0.96; $P < 0.001$ għal nuqqas ta' inferjorità). Fost il-pazjenti randomised kollha analizzati skont ITT, avvenimenti primarji seħhew f'269 fuq rivaroxaban (2.12% kull sena) u f'306 fuq warfarin (2.42% kull sena) (HR 0.88; 95% CI, 0.74 - 1.03; $P < 0.001$ għal nuqqas ta' inferjorità; $P = 0.117$ għal superjorità). Riżultati ta' miri sekondarji kif ittestjati b'ordni ġenarkika fl-analiżi ITT huma murija f'Tabella 4.

Fost pazjenti fil-grupp ta' warfarin, valuri tal-INR kienu fil-firxa terapewtika (2.0 sa 3.0) medja ta' 55% tal-ħin (medjan, 58%; firxa *interquartile*, 43 sa 71). L-effett ta' rivaroxaban ma varjax tul il-livell ta' TTR ċentrali (Ħin fil-Firxa ta' INR Immirat ta' 2.0 - 3.0) fil-*quartiles* tal-istess daqs ($P = 0.74$ għall-interazzjoni). Fl-ogħla *quartile* skont iċ-ċentru, il-Proporzjon ta' Periklu (HR - Hazard Ratio) b'rivaroxaban kontra warfarin kien ta' 0.74 (95% CI, 0.49 - 1.12).

Ir-rati ta' inċidenza għar-riżultat prinċipali ta' sigurtà (avvenimenti ta' fsada klinikament rilevanti maġġuri u mhux maġġuri) kienu simili għaž-żewġ gruppi ta' kura (ara Tabella 5).

Tabella 4: Rizultati tal-effikaċja minn ROCKET AF ta' fażi III

Popolazzjoni taht studju	Analizi tal-effikaċja f'Pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari		
Doża għall-kura	Rivaroxaban 20 mg darba kuljum (15 mg darba kuljum f'pazjenti b'indeboliment renali moderat)	Warfarin ittitrat għall-INR immirat ta' 2.5 (firxa terapewtika 2.0 sa 3.0)	HR (95% CI) valur p, test għal superjorità
	Rata ta' avveniment (100 pt-yr)	Rata ta' avveniment (100 pt-yr)	
Puplesija u emboliżmu sistemiku mhux fis-CNS	269 (2.12)	306 (2.42)	0.88 (0.74 - 1.03) 0.117
Puplesija u emboliżmu sistemiku mhux fis-CNS u mewt vaskulari	572 (4.51)	609 (4.81)	0.94 (0.84 - 1.05) 0.265
Puplesija u emboliżmu sistemiku mhux fis-CNS, mewt vaskulari u infart mijokardijaku	659 (5.24)	709 (5.65)	0.93 (0.83 - 1.03) 0.158
Puplesija	253 (1.99)	281 (2.22)	0.90 (0.76 - 1.07) 0.221
Emboliżmu sistemiku mhux fis-CNS	20 (0.16)	27 (0.21)	0.74 (0.42 - 1.32) 0.308
Infart mijokardijaku	130 (1.02)	142 (1.11)	0.91 (0.72 - 1.16) 0.464

Tabella 5: Riżultati ta' sigurtà minn ROCKET AF ta' fażi III

Popolazzjoni taht studju	Pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari^{a)}		
Dożaġġ tal-kura	Rivaroxaban 20 mg darba kuljum (15 mg darba kuljum f'pazjenti b'indeboliment renali moderat) Rata ta' avveniment (100 pt-yr)	Warfarin ittitrat għall-INR immirat ta' 2.5 (firxa terapewtika 2.0 sa 3.0) Rata ta' avveniment (100 pt-yr)	Proporzjon ta' periklu (95% CI) valur p
Avvenimenti ta' fsada maġġuri u mhux maġġuri ta' rilevanza klinika	1,475 (14.91)	1,449 (14.52)	1.03 (0.96 - 1.11) 0.442
Avvenimenti ta' fsada maġġuri	395 (3.60)	386 (3.45)	1.04 (0.90 - 1.20) 0.576
Mewt minħabba fsada*	27 (0.24)	55 (0.48)	0.50 (0.31 - 0.79) 0.003
Fsada kritika minn organu*	91 (0.82)	133 (1.18)	0.69 (0.53 - 0.91) 0.007
Emorraġija fil-kranju*	55 (0.49)	84 (0.74)	0.67 (0.47 - 0.93) 0.019
Tnaqqis fl-emoglobina*	305 (2.77)	254 (2.26)	1.22 (1.03 - 1.44) 0.019
Trasfużjoni ta' żewġ unitajiet jew aktar ta' ċelluli ħomor tad-demm ippakkjati jew ta' demm shih*	183 (1.65)	149 (1.32)	1.25 (1.01 - 1.55) 0.044
Avvenimenti ta' fsada mhux maġġuri ta' rilevanza klinika	1,185 (11.80)	1,151 (11.37)	1.04 (0.96 - 1.13) 0.345
Mortalità minn kull kawża	208 (1.87)	250 (2.21)	0.85 (0.70 - 1.02) 0.073

a) popolazzjoni ta' sigurtà fuq kura

* Nominalment sinifikanti

Minbarra l-istudju ta' fażi III ROCKET AF, twettaq studju prospettiv, bi grupp wiehed, wara l-awtorizzazzjoni, mingħajr intervent, open-label, ta' ko-orti (XANTUS) b'aġġudikazzjoni tar-riżultati ċentrali inkluzi avvenimenti tromboemboliċi u fsada maġġuri. 6,704 pazjent b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari kienu rreġistrati għall-prevenzjoni ta' puplesija u ta' emboliżmu sistemiku mhux tas-sistema nervuża ċentrali (CNS - *central nervous system*) fil-prattika klinika. Il-punteġġ medju ta' CHADS₂ kien 1.9 u l-punteġġ medju ta' HAS-BLED kien 2.0 f'XANTUS, meta mqabbel mal-punteġġ medju ta' CHADS₂ u HAS-BLED ta' 3.5 u 2.8 f'ROCKET AF, rispettivament. Fsada maġġuri seħħet fi 2.1 għal kull 100 sena ta' pazjent. Emorraġija fatali kienet irrappurtata f'0.2 għal kull 100 sena ta' pazjent u emorraġija fil-kranju f'0.4 għal kull 100 sena ta' pazjent. Puplesija jew emboliżmu sistemiku mhux tas-CNS kienu rreġistrati f'0.8 għal kull 100 sena ta' pazjent. Dawn l-osservazzjonijiet fil-prattika klinika huma konsistenti mal-profil tas-sigurtà stabbilit f'din l-indikazzjoni.

Fi studju ta' wara l-awtorizzazzjoni, minghajr intervent, f'aktar minn 162,000 pazjent minn erba' pajjiżi, rivaroxaban gie preskritt għall-prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni atrijsali mhux valvulari. Ir-rata ta' avveniment għal puplesija iskemika kienet ta' 0.70 (95% CI 0.44 - 1.13) għal kull 100 sena ta' pazjent. Fsada li rriżultat f'teħid ġol-isptar seħħet b'rati ta' avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent ta' 0.43 (95% CI 0.31 - 0.59) għal fsada intrakranjali, 1.04 (95% CI 0.65 - 1.66) għal fsada gastrointestinali, 0.41 (95% CI 0.31 - 0.53) għal fsada uroġenitali u 0.40 (95% CI 0.25 - 0.65) għal fsada oħra.

Pazjenti li se jagħmlu kardjoverżjoni

Twettaq studju esploratorju prospettiv, randomised, open-label, multiċentriku, b'evalwazzjoni blinded fil-punt finali (X-VERT) fuq 1504 pazjenti (li qatt ma ħadu sustanzi orali kontra l-koagulazzjoni tad-demem u kkurati minn qabel) b'fibrillazzjoni atrijsali mhux valvulari skedati għal kardjoverżjoni biex iqabbel rivaroxaban ma' VKA aġġustati għad-doża (randomised 2:1), għall-prevenzjoni ta' episodji kardjovaskulari. Intużaw strateġiji ta' kardjoverżjoni ggwidata minn TEE (1 - 5 ijiem ta' kura minn qabel) jew konvenzjonali (mill-inqas tliet ġimgħat ta' kura minn qabel). Ir-riżultat primarju tal-effikaċja (kull puplesija, attakk iskemiku temporanju, emboliżmu sistemiku mhux tas-CNS, infart mijokardijaku (MI - *myocardial infarction*) u mewt kardjovaskulari) seħħew f'5 (0.5%) pazjenti fil-grupp ta' rivaroxaban (n = 978) u 5 (1.0%) pazjenti fil-grupp ta' VKA (n = 492; RR 0.50; CI ta' 95% 0.15-1.73; popolazzjoni ITT modifikata). Ir-riżultat prinċipali tas-sigurtà (fsada maġġuri) seħħ f'6 (0.6%) u 4 (0.8%) pazjenti fil-gruppi ta' rivaroxaban (n = 988) u VKA (n = 499), rispettivament (RR 0.76; CI ta' 95% 0.21-2.67; popolazzjoni ta' sigurtà). Dan l-istudju esploratorju wera effikaċja u sigurtà komparabbli bejn il-gruppi ta' kura b'rivaroxaban u daww b'VKA f'ambjent ta' kardjoverżjoni.

Pazjenti b'fibrillazzjoni mhux valvulari tal-atriju li għaddew minn PCI bi tqegħid ta' stent

Twettaq studju *randomised, open-label* b'aktar minn ċentru wieħed (PIONEER AF-PCI) f'2,124 pazjent b'fibrillazzjoni mhux valvulari tal-atriju li għamlu PCI bi tqegħid ta' stent għall-marda aterosklerotika primarja biex iqabbel is-sigurtà ta' żewġ korsijiet ta' rivaroxaban u kors wieħed ta' VKA. Il-pazjenti tqassmu b'mod każwali f'mod ta' 1:1:1 għal terapija globali ta' 12-il xahar. Pazjenti bi storja ta' puplesija jew TIA kienu esklużi.

Grupp 1 irċieva rivaroxaban 15 mg darba kuljum (10 mg darba kuljum f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' 30 - 49 ml/min) flimkien ma' inibitur ta' P2Y₁₂. Grupp 2 irċieva rivaroxaban 2.5 mg darbtejn kuljum flimkien ma' DAPT (terapija doppja kontra l-plejtlits [*dual antiplatelet therapy*] jiġifieri clopidogrel 75 mg [jew inibitur ta' P2Y₁₂ b'mod alternattiv] flimkien ma' acetylsalicylic acid [ASA]) ta' doża baxxa għal 1, 6 jew 12-il xahar segwit minn rivaroxaban 15 mg (jew 10 mg għal individwi bi tneħħija tal-kreatinina ta' 30 - 49 ml/min) darba kuljum flimkien ma' ASA ta' doża baxxa. Grupp 3 irċieva VKA aġġustat għad-doża flimkien ma' DAPT għal 1, 6 jew 12-il xahar segwit minn VKA aġġustat għad-doża flimkien ma' ASA ta' doża baxxa.

Il-punt finali primarju tas-sigurtà, avvenimenti ta' fsada klinikament sinifikanti, seħħ f'109 (15.7%), 117 (16.6%), u 167 (24.0%) individwi fi grupp 1, grupp 2 u grupp 3, rispettivament (HR 0.59; CI ta' 95% 0.47-0.76; p<0.001, u HR 0.63; CI ta' 95% 0.50-0.80; p<0.001, rispettivament). Il-punt finali sekondarju (kompost ta' avvenimenti kardjovaskulari, mewt CV, MI, jew puplesija) seħħ f'41 (5.9%), 36 (5.1%), u 36 (5.2%) individwi fi grupp 1, grupp 2 u grupp 3, rispettivament. Kull wieħed mill-korsijiet ta' rivaroxaban wera tnaqqis sinifikanti f'avvenimenti ta' fsada klinikament sinifikanti meta mqabbel ma' kors ta' VKA f'pazjenti b'fibrillazzjoni mhux valvulari tal-atriju li għaddew minn PCI bi tqegħid ta' stent.

L-għan primarju ta' PIONEER AF-PCI kien biex tiġi evalwata s-sigurtà. *Data* dwar l-effikaċja (inkluż avvenimenti tromboemboliċi) f'din il-popolazzjoni hija limitata.

Kura ta' DVT, PE u l-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti

Il-programm kliniku ta' rivaroxaban kien maħsub biex juri l-effikaċja ta' rivaroxaban fil-kura inizjali u kontinwa ta' DVT u PE akuti u l-prevenzjoni ta' rikorrenza.

Aktar minn 12,800 pazjent kienu studjati f'erba' studji kliniċi ta' fażi III randomised u kkontrollati (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension u Einstein Choice) u barra dan twettqet analiżi globali definita minn qabel tal-istudji Einstein DVT u Einstein PE. It-tul totali tal-kura kombinata fl-istudji kollha kien sa 21 xahar.

F'Einstein DVT 3,449 pazjent b'DVT akuta ġew studjati għall-kura ta' DVT u l-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti (pazjenti li ppreżentaw b'PE sintomatiku kienu esklużi minn dan l-istudju). It-tul tal-kura kien għal 3, 6 jew 12-il xahar u dan kien jiddependi mill-ġudizzju kliniku tal-investigatur. Għall-kura inizjali ta' 3 ġimgħat għal DVT akuta 15 mg rivaroxaban inġhata darbtejn kuljum. Dan kien segwit minn 20 mg rivaroxaban darba kuljum.

F'Einstein PE, 4,832 pazjent b'PE akut ġew studjati għall-kura ta' PE u l-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti. It-tul tal-kura kien għal 3, 6 jew 12-il xahar u dan kien jiddependi fuq il-ġudizzju kliniku tal-investigatur. Għall-kura inizjali ta' PE akut 15 mg rivaroxaban inġhataw darbtejn kuljum għal 3 ġimgħat. Dan kien segwit minn 20 mg rivaroxaban darba kuljum.

Kemm fl-istudju Einstein DVT kif ukoll f'Einstein PE, il-kors ta' kura ta' paragun kien jikkonsisti minn enoxaparin mogħti għal mill-inqas 5t ijiem flimkien ma' kura b'antagonist ta' vitamina K sakemm PT/INR kien fil-firxa terapewtika (≥ 2.0). Il-kura tkomplet b'doża aġġustata ta' antagonist tal-vitamina K biex il-valuri ta' PT/INR jinżammu fil-firxa terapewtika ta' 2.0 sa 3.0.

F'Einstein Extension 1,197 pazjenti b'DVT jew PE ġew studjati għall-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti. It-tul ta' kura kien għal 6 jew 12-il xahar ohra f'pazjenti li kienu temmew 6 sa 12-il xahar ta' kura għal tromboemboliżmu fil-vini skont il-ġudizzju kliniku tal-investigatur. Rivaroxaban 20 mg darba kuljum kien imqabbel mal-placebo.

Einstein DVT, PE u Extension użaw l-istess riżultat primarju u sekondarju tal-effikaċja definiti minn qabel. Ir-riżultat primarju tal-effikaċja kien VTE sintomatiku rikorrenti definit bħala t-taħlita ta' DVT rikorrenti jew PE rikorrenti fatali jew mhux fatali. Ir-riżultat sekondarju tal-effikaċja kien definit bħala t-taħlita ta' DVT rikorrenti, PE mhux fatali u mewt minn kull kawża.

F'Einstein Choice, 3,396 pazjent b'DVT u/jew PE sintomatiċi kkonfermati li spiċċaw 6-12-il xahar ta' trattament kontra l-koagulazzjoni kienu studjati għall-prevenzjoni ta' PE fatali jew DVT jew PE rikorrenti sintomatiċi mhux fatali. Pazjenti b'indikazzjoni ta' għoti ta' dożaġġ terapewtiku kontinwu ta' sustanza kontra l-koagulazzjoni ġew esklużi mill-istudju. It-tul tat-trattament kien sa 12-il xahar skont id-*data* individwali tar-randomisation (medjan: 351 jum). Rivaroxaban 20 mg darba kuljum u rivaroxaban 10 mg darba kuljum ġew imqabbli ma' 100 mg acetylsalicylic acid darba kuljum.

Ir-riżultat primarju tal-effikaċja kien VTE sintomatiku rikorrenti definit bħala t-taħlita ta' DVT rikorrenti jew PE fatali jew mhux fatali.

Fl-istudju Einstein DVT (ara Tabella 6) rivaroxaban intwera li mhux inferjuri għal enoxaparin/VKA għar-riżultat primarju tal-effikaċja ($p < 0.0001$ (test għal nuqqas ta' inferjorità); HR: 0.680 (0.443 - 1.042), $p=0.076$ (test għal superjorità)). Il-benefiċċju kliniku nett speċifikat minn qabel (riżultat primarju tal-effikaċja flimkien ma' avvenimenti ta' fsada maġġuri) kien irrappurtat bi proporzjon ta' periklu ta' 0.67 ((95% CI: 0.47 - 0.95), valur p nominali $p=0.027$) favur rivaroxaban. Valuri tal-INR kienu fil-firxa terapewtika, medja ta' 60.3% tal-hin għat-tul medju ta' kura ta' 189 jum, u 55.4%, 60.1%, u 62.8% tal-hin fil-gruppi ta' kura b'intenzjoni ta' tul ta' kura ta' 3, 6, u 12-il xahar, rispettivament. Fil-grupp ta' enoxaparin/VKA, ma kien hemm l-ebda relazzjoni ċara bejn il-livell ta' TTR medju ċentrali (Hin fil-Firxa ta' INR Immirat ta' 2.0 - 3.0) fit-*tertiles* tal-istess daqs u l-inċidenza ta' VTE rikorrenti ($P = 0.932$ għall-interazzjoni). Fl-oghla *tertile* skont iċ-ċentru, l-HR b'rivaroxaban kontra warfarin kien ta' 0.69 (95% CI: 0.35 - 1.35).

Ir-rati ta' inċidenza għar-riżultat primarju tas-sigurtà (avvenimenti ta' fsada maġġuri jew mhux maġġuri iżda ta' rilevanza klinika) kif ukoll għar-riżultat sekondarju tas-sigurtà (avvenimenti ta' fsada maġġuri) kienu simili għaž-żewġ gruppi ta' kura.

Tabella 6: Riżultati tal-effikaċja u s-sigurtà minn Einstein DVT ta' fażi III

Popolazzjoni taht studju	3,449 pazjent bi trombożi akuta u sintomatika fil-vini l-fondi	
Doża u tul tal-kura	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 jew 12-il xahar N=1,731	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 jew 12-il xahar N=1,718
VTE sintomatiku u rikorrenti*	36 (2.1%)	51 (3.0%)
PE sintomatiku u rikorrenti	20 (1.2%)	18 (1.0%)
DVT sintomatika u rikorrenti	14 (0.8%)	28 (1.6%)
PE u DVT sintomatiċi	1 (0.1%)	0
PE fatali/mewt fejn PE ma jistax jiġi eskluż	4 (0.2%)	6 (0.3%)
Fsada maġġuri jew mhux maġġuri iżda klinikament rilevanti	139 (8.1%)	138 (8.1%)
Avvenimenti ta' fsada maġġuri	14 (0.8%)	20 (1.2%)

a) Rivaroxaban 15 mg darbtejn kuljum għal 3 ġimgħat segwit minn 20 mg darba kuljum

b) Enoxaparin għal tal-inqas 5t ijiem, flimkien ma' u segwit minn VKA

* $p < 0.0001$ (nuqqas ta' inferjorità għall-HR speċifikat minn qabel ta' 2.0); HR: 0.680 (0.443 - 1.042), $p=0.076$ (superjorità)

Fl-istudju Einstein PE (ara Tabella 7) rivaroxaban intwera li mhux inferjuri għal enoxaparin/VKA għar-riżultat primarju tal-effikaċja ($p=0.0026$ (test għal nuqqas ta' inferjorità); HR: 1.123 (0.749 – 1.684)). Il-benefiċċju kliniku nett speċifikat minn qabel (riżultat primarju tal-effikaċja flimkien ma' avvenimenti ta' fsada maġġuri) kien irrappurtat b'HR ta' 0.849 (95% CI: 0.633 - 1.139), valur p nominali $p=0.275$). Valuri tal-INR kienu fil-firxa terapewtika, medja ta' 63% tal-ħin għat-tul medju ta' kura ta' 215-il jum, u 57%, 62%, u 65% tal-ħin fil-gruppi ta' kura b'intenzjoni ta' tul ta' kura ta' 3, 6, u 12-il xahar, rispettivament. Fil-grupp ta' enoxaparin/VKA, ma kien hemm l-ebda relazzjoni ċara bejn il-livell ta' TTR medju ċentrali (Ħin fil-Firxa ta' INR Immirat ta' 2.0 - 3.0) fit-*tertiles* tal-istess daqs u l-inċidenza ta' VTE rikorrenti ($p=0.082$ għall-interazzjoni). Fl-ogħla *tertile* skont iċ-ċentru, l-HR b'rivaroxaban kontra warfarin kien ta' 0.642 (95% CI: 0.277 - 1.484).

Ir-rati ta' inċidenza għar-riżultat primarju tas-sigurtà (avvenimenti ta' fsada maġġuri jew mhux maġġuri iżda ta' rilevanza klinika) kienu ftit aktar baxxi fil-grupp ta' kura b'rivaroxaban (10.3% (249/2412)) milli fil-grupp ta' kura b'enoxaparin/VKA (11.4% (274/2405)). L-inċidenza tar-riżultat sekondarju tas-sigurtà (avvenimenti ta' fsada maġġuri) kienet aktar baxxa fil-grupp ta' rivaroxaban (1.1% (26/2412)) milli fil-grupp ta' enoxaparin/VKA (2.2% (52/2405)) b'HR ta' 0.493 (95% CI: 0.308 - 0.789).

Tabella 7: Riżultati tal-effikaċja u s-sigurtà minn Einstein PE ta' fażi III

Popolazzjoni taht studju	4,832 pazjent b'PE akut u sintomatiku	
Doża u tul tal-kura	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 jew 12-il xahar N=2,419	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 jew 12-il xahar N=2,413
VTE sintomatiku u rikorrenti*	50 (2.1%)	44 (1.8%)
PE sintomatiku u rikorrenti	23 (1.0%)	20 (0.8%)
DVT sintomatika u rikorrenti	18 (0.7%)	17 (0.7%)
PE u DVT sintomatiċi	0	2 (<0.1%)
PE fatali/mewt fejn PE ma jistax jiġi eskluż	11 (0.5%)	7 (0.3%)
Fsada maġġuri jew mhux maġġuri iżda klinikament rilevanti	249 (10.3%)	274 (11.4%)
Avvenimenti ta' fsada maġġuri	26 (1.1%)	52 (2.2%)

a) Rivaroxaban 15 mg darbtejn kuljum għal 3 ġimgħat segwit minn 20 mg darba kuljum

b) Enoxaparin għal tal-inqas 5t ijiem, flimkien ma' u segwit minn VKA

* $p < 0.0026$ (nuqqas ta' inferjorità għal HR speċifikat minn qabel ta' 2.0); HR: 1.123 (0.749 – 1.684)

Twettqet analiżi globali speċifikat minn qabel tar-riżultat tal-istudji Einstein DVT u PE (ara Tabella 8).

Tabella 8: Riżultati tal-effikaċja u s-sigurtà minn analiżi globali ta' Einstein DVT u Einstein PE ta' fażi III

Popolazzjoni taht studju	8,281 pazjent b'DVT jew PE akuti u sintomatiċi	
Doża u tul tal-kura	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 jew 12-il xahar N=4,150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 jew 12-il xahar N=4,131
VTE sintomatiku u rikorrenti*	86 (2.1%)	95 (2.3%)
PE sintomatiku u rikorrenti	43 (1.0%)	38 (0.9%)
DVT sintomatika u rikorrenti	32 (0.8%)	45 (1.1%)
PE u DVT sintomatiċi	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
PE fatali/mewt fejn PE ma jistax jiġi eskluż	15 (0.4%)	13 (0.3%)
Fsada maġġuri jew mhux maġġuri iżda klinikament rilevanti	388 (9.4%)	412 (10.0%)
Avvenimenti ta' fsada maġġuri	40 (1.0%)	72 (1.7%)

a) Rivaroxaban 15 mg darbtejn kuljum għal 3 ġimgħat segwit minn 20 mg darba kuljum

b) Enoxaparin għal tal-inqas 5t ijiem, flimkien ma' u segwit minn VKA

* $p < 0.0001$ (nuqqas ta' inferjorità għal HR speċifikat minn qabel ta' 1.75); HR: 0.886 (0.661 – 1.186)

Il-benefiċċju kliniku globali speċifikat minn qabel (riżultat primarju tal-effikaċja flimkien ma'

avvenimenti ta' fsada maġġuri) tal-analiżi globali kien irrappurtat b'HR ta' 0.771 ((95% CI: 0.614 – 0.967), valur p nominali p= 0.0244).

Fl-istudju Einstein Extension (ara Tabella 9) rivaroxaban kien superjuri għal placebo għar-riżultati primarji u sekondarji tal-effikaċja. Għar-riżultat primarju tas-sigurtà (każijiet ta' fsada maġġuri) kien hemm rata ta' incidenza numerikament oghla mhux sinifikanti għall-pazjenti kkurati b'rivaroxaban 20 mg darba kuljum meta mqabbel ma' placebo. Ir-riżultat sekondarju tas-sigurtà (avvenimenti ta' fsada maġġuri jew mhux maġġuri iżda klinikament rilevanti) wera rati oghla għall-pazjenti kkurati b'rivaroxaban 20 mg darba kuljum meta mqabbel mal-placebo.

Tabella 9: Riżultati tal-effikaċja u s-sigurtà minn Einstein Extension ta' fażi III

Popolazzjoni taht studju	1,197 pazjent komplew il-kura u l-prevenzjoni ta' tromboemboliżmu rikorrenti fil-vini	
Doża u tul tal-kura	Rivaroxaban^{a)} 6 jew 12-il xahar N=602	Placebo 6 jew 12-il xahar N=594
VTE sintomatiku u rikorrenti*	8 (1.3%)	42 (7.1%)
PE sintomatiku u rikorrenti	2 (0.3%)	13 (2.2%)
DVT sintomatika u rikorrenti	5 (0.8%)	31 (5.2%)
PE fatali/mewt fejn PE ma jistax jiġi eskluż	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Avvenimenti ta' fsada maġġuri	4 (0.7%)	0 (0.0%)
Fsada maġġuri jew mhux maġġuri iżda klinikament rilevanti	32 (5.4%)	7 (1.2%)

a) Rivaroxaban 20 mg darba kuljum

* p < 0.0001 (superjorità), HR: 0.185 (0.087 - 0.393)

Fl-istudju Einstein Choice (ara Tabella 10) rivaroxaban 20 mg u 10 mg it-tnejn kienu superjuri għal 100 mg acetylsalicylic acid għar-riżultat primarju tal-effikaċja. Ir-riżultat prinċipali tas-sigurtà (avvenimenti ta' fsada maġġuri) kien simili għal pazjenti ttrattati b'rivaroxaban 20 mg u 10 mg darba kuljum meta mqabbel ma' 100 mg acetylsalicylic acid.

Tabella 10: Riżultati tal-effikaċja u s-sigurtà minn Einstein Choice ta' fażi III

Popolazzjoni taht studju	3,396 pazjent komplew il-prevenzjoni ta' tromboemboliżmu rikorrenti fil-vini		
Doża tat-trattament	Rivaroxaban 20 mg od N=1,107	Rivaroxaban 10 mg od N=1,127	ASA 100 mg od N=1,131
Medjan tat-tul tat-trattament [firxa <i>interquartile</i>]	349 [189-362] jum	353 [190-362] jum	350 [186-362] jum
VTE sintomatiku u rikorrenti	17 (1.5%)*	13 (1.2%)**	50 (4.4%)
PE sintomatiku u rikorrenti	6 (0.5%)	6 (0.5%)	19 (1.7%)
DVT sintomatika u rikorrenti	9 (0.8%)	8 (0.7%)	30 (2.7%)
PE fatali/mewt fejn PE ma jistax jiġi eskluż	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
VTE, MI, puplesija jew emboliżmu sistemiku mhux tas-CNS sintomatiċi u rikorrenti	19 (1.7%)	18 (1.6%)	56 (5.0%)
Avvenimenti ta' fsada maġġuri	6 (0.5%)	5 (0.4%)	3 (0.3%)
Fsada mhux maġġuri klinikament rilevanti	30 (2.7%)	22 (2.0%)	20 (1.8%)
VTE sintomatiku u rikorrenti jew fsada maġġuri (benefiċċju kliniku nett)	23 (2.1%)+	17 (1.5%)++	53 (4.7%)

* p<0.001(superjorità) rivaroxaban 20 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0.34 (0.20–0.59)

** p<0.001 (superjorità) rivaroxaban 10 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0.26 (0.14–0.47)

+ Rivaroxaban 20 mg od vs. ASA 100 mg od; HR=0.44 (0.27–0.71), p=0.0009 (nominali)

++ Rivaroxaban 10 mg od vs. ASA 100 mg od; HR=0.32 (0.18–0.55), p<0.0001 (nominali)

Minbarra l-programm ta' fażi III EINSTEIN, twettaq studju prospettiv, mingħajr intervent, open-label, ta' ko-orti (XALIA) b'aġġudikazzjoni tar-riżultati ċentrali inkluzi VTE rikorrenti, fsada maġġuri u mewt. 5,142 pazjent b'DVT akuta kienu rreġistrati biex tiġi nvestigata s-sigurtà fit-tul ta' rivaroxaban meta mqabbla ma' terapija standard kontra l-koagulazzjoni tad-demem fil-prattika klinika. Ir-rati ta' fsada maġġuri, VTE rikorrenti u mortalità minn kull kawża għal rivaroxaban kienu 0.7%, 1.4% u 0.5%, rispettivament. Kien hemm differenzi fil-karatteristiċi fil-linja bażi tal-pazjenti inkluzi l-età, kanċer u indeboliment tal-kliwi. Intużat analiżi stratifikata tal-punteġġ ta' propensità speċifikata minn qabel biex jiġu aġġustati differenzi mkejla fil-linja bażi, iżda minkejja dan tfixkil residwu jista' jinfluwenza ir-riżultati. HRs aġġustati li jqabblu rivaroxaban u kura standard għall-fsada maġġuri, VTE rikorrenti u mortalità minn kull kawża kienu 0.77 (CI ta' 95% 0.40 - 1.50), 0.91 (CI ta' 95% 0.54 - 1.54) u 0.51 (CI ta' 95% 0.24 - 1.07), rispettivament. Dawn ir-riżultati fil-prattika klinika huma konsistenti mal-profil tas-sigurtà stabbilit f'din l-indikazzjoni.

Fi studju ta' wara l-awtorizzazzjoni, mingħajr intervent, f'aktar minn 40,000 pazjent mingħajr storja ta' kanċer minn erba' pajjiżi, rivaroxaban ġie preskritt għat-trattament jew għall-prevenzjoni ta' DVT

u PE. Ir-rati tal-avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent għal avvenimenti VTE/tromboemboliċi sintomatiċi/klinikament apparenti li wasslu għal dħul fl-isptar varjaw minn 0.64 (95% CI 0.40 - 0.97) fir-Renju Unit għal 2.30 (95% CI 2.11 - 2.51) għall-Ġermanja. Fsada li rriżultat fi dħul fl-isptar seħħet b'rati ta' avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent ta' 0.31 (95% CI 0.23 - 0.42) għal fsada intrakranjali, 0.89 (95% CI 0.67 - 1.17) għal fsada gastrointestinali, 0.44 (95% CI 0.26 - 0.74) għal fsada uroġenitali u 0.41 (95% CI 0.31 - 0.54) għal fsada oħra.

Popolazzjoni pedjatrika

Trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' rikorrenza ta' VTE f'pazjenti pedjatriċi

Total ta' 727 tifel u tifla b'VTE akut ikkonfermat, li minnhom 528 irċiew rivaroxaban, ġew studjati f'6 studji pedjatriċi, open-label u b'aktar minn ċentru wieħed. Dożaġġ aġġustat għall-piż tal-ġisem f'pazjenti mit-twelid sa inqas minn 18-il sena wassal għal esponiment għal rivaroxaban simili għal dak osservat f'pazjenti adulti b'DVT ittrattati b'rivaroxaban 20 mg darba kuljum kif ikkonfermat fl-istudju ta' fażi III (ara sezzjoni 5.2).

L-istudju ta' fażi III EINSTEIN Junior kien studju kliniku randomised, ikkontrollat b'sustanza attiva, open-label u b'aktar minn ċentru wieħed fuq 500 pazjent pedjatriku (ta' età mit-twelid sa < 18-il sena) b'VTE akut ikkonfermat. Kien hemm 276 tifel u tifla b'età minn 12 sa < 18-il sena, 101 tifel u tifla b'età minn 6 snin sa < 12-il sena, 69 tifel u tifla b'età minn sentejn sa < 6 snin, u 54 tifel u tifla b'età ta' < sentejn.

VTE indiċi kien ikklassifikat bħala VTE relatat ma' kateter f'vina ċentrali (CVC-VTE - central venous catheter-related VTE; 90/335 pazjent fil-grupp ta' rivaroxaban, 37/165 pazjent fil-grupp ta' paragon), trombożi f'vina ċerebrali u tas-sinus (CVST - cerebral vein and sinus thrombosis; 74/335 pazjent fil-grupp ta' rivaroxaban, 43/165 pazjent fil-grupp ta' paragon), u l-oħrajn kollha inklużi DVT u PE (VTE mhux CVC; 171/335 pazjent fil-grupp ta' rivaroxaban, 85/165 pazjent fil-grupp ta' paragon). L-aktar preżentazzjoni komuni ta' trombożi indiċi fit-tfal b'età minn 12 sa < 18-il sena kienet VTE mhux CVC f'211 (76.4%); fi tfal b'età minn 6 snin sa < 12-il sena u daww minn sentejn sa < 6 snin kienet CVST fi 48 (47.5%) u 35 (50.7%), rispettivament; u fi tfal b'età ta' < sentejn kienet CVC-VTE f'37 (68.5%). Ma kienx hemm tfal b'età ta' < 6 xhur b'CVST fil-grupp ta' rivaroxaban. 22 mill-pazjenti b'CVST kellhom infezzjoni fis-CNS (13-il pazjent fil-grupp ta' rivaroxaban u 9 pazjenti fil-grupp ta' paragon).

VTE kien ikkawżat minn fatturi ta' riskju persistenti, temporanji, jew kemm persistenti kif ukoll temporanji f'438 (87.6%) tifel u tifla.

Il-pazjenti rċieww trattament inizjali b'dożi terapewtiċi ta' UFH, LMWH, jew fondaparinux għal mill-inqas 5 ijiem, u kienu randomised 2:1 biex jirċiewu dożi aġġustati għall-piż tal-ġisem ta' rivaroxaban jew grupp ta' paragon (heparins, VKA) għal perjodu ta' trattament prinċipali tal-istudju ta' 3 xhur (xahar għal tfal ta' < sentejn b'CVC-VTE). Fi tmien il-perjodu ta' trattament prinċipali tal-istudju, it-test dijanjostiku b'immagħni, li nkiseb fil-linja bażi, kien ripetut, jekk klinikament possibbli. It-trattament tal-istudju seta' jitwaqqaf f'dan il-punt, jew skont id-diskrezzjoni tal-Investigatur seta' jitkompla sa 12-il xahar (għal tfal ta' < sentejn b'CVC-VTE sa 3 xhur) b'kollox.

Ir-riżultat primarju tal-effikaċja kien VTE rikorrenti sintomatiku. Ir-riżultat primarju tas-sigurtà kien il-kompost ta' fsada maġġuri u fsada mhux maġġuri rilevanti klinikament (CRNMB - clinically relevant non-major bleeding). Ir-riżultati tal-effikaċja u s-sigurtà kollha ġew aġġudikati ċentralment minn kumitat indipendenti blinded għall-allokazzjoni tat-trattament. Ir-riżultati tal-effikaċja u s-sigurtà huma muriġa fit-Tabelli 11 u 12 hawn taħt.

VTEs rikorrenti seħħew fil-grupp ta' rivaroxaban f'4 minn 335 pazjent u fil-grupp ta' paragon f'5 minn 165 pazjent. Il-kompost ta' fsada maġġuri u CRNMB kien irrappurtat f'10 minn 329 pazjent (3%) ittrattati b'rivaroxaban u fi 3 minn 162 pazjent (1.9%) ittrattati b'sustanza ta' paragon. Benefiċċju kliniku nett (VTE rikorrenti sintomatiku flimkien ma' avvenimenti ta' fsada maġġuri) kien irrappurtat fil-grupp ta' rivaroxaban f'4 minn 335 pazjent u fil-grupp ta' paragon f'7 minn 165 pazjent. In-normalizzazzjoni tal-piż tat-trombus fuq immagħni ripetuti seħħet f'128 minn 335 pazjent fuq trattament b'rivaroxaban u fi 43 minn 165 pazjent fil-grupp ta' paragon. Dawn is-sejbiet ġeneralment kienu simili fost grupp ta' età. Kien hemm 119-il tifel u tifla (36.2%) bi kwalunkwe fsada li ħarġet

mat-trattament fil-grupp ta' rivaroxaban u 45 tifel u tifla (27.8%) fil-grupp ta' paragon.

Tabella 11: Riżultati tal-effikaċja fi tmiem il-perjodu ta' trattament prinċipali

Avveniment	Rivaroxaban N=335*	Paragon N=165*
VTE rikorrenti (riżultat primarju tal-effikaċja)	4 (1.2%, CI ta' 95% 0.4% – 3.0%)	5 (3.0%, CI ta' 95% 1.2% - 6.6%)
Kompost: VTE sintomatiku rikorrenti + deterjorazzjoni mingħajr sintomi fuq immaġini ripetuti	5 (1.5%, CI ta' 95% 0.6% – 3.4%)	6 (3.6%, CI ta' 95% 1.6% – 7.6%)
Kompost: VTE sintomatiku rikorrenti + deterjorazzjoni mingħajr sintomi + l-ebda bidla fuq immaġni ripetuti	21 (6.3%, CI ta' 95% 4.0% – 9.2%)	19 (11.5%, CI ta' 95% 7.3% – 17.4%)
Normalizzazzjoni fuq immaġni ripetuti	128 (38.2%, CI ta' 95% 33.0% - 43.5%)	43 (26.1%, CI ta' 95% 19.8% - 33.0%)
Kompost: VTE sintomatiku rikorrenti + fsada maġġuri (benefiċċju kliniku nett)	4 (1.2%, CI ta' 95% 0.4% - 3.0%)	7 (4.2%, CI ta' 95% 2.0% - 8.4%)
mboliżmu pulmonari fatali jew mhux fatali	1 (0.3%, CI ta' 95% 0.0% – 1.6%)	1 (0.6%, CI ta' 95% 0.0% – 3.1%)

*FAS (*full analysis set*) = sett ta' analiżi shiha, it-tfal kollha li ġew randomised

Tabella 12: Riżultati tas-sigurtà fi tmiem il-perjodu ta' trattament prinċipali

	Rivaroxaban N=329*	Paragon N=162*
Kompost: Fsada maġġuri + CRNMB (riżultat primarju tas-sigurtà)	10 (3.0%, CI ta' 95% 1.6% - 5.5%)	3 (1.9%, CI ta' 95% 0.5% - 5.3%)
Fsada maġġuri	0 (0.0%, CI ta' 95% 0.0% - 1.1%)	2 (1.2%, CI ta' 95% 0.2% - 4.3%)
Kwalunkwe fsada li ħarġet mat-trattament	119 (36.2%)	45 (27.8%)

* SAF (*safety analysis set*) = sett ta' analiżi tas-sigurtà, it-tfal kollha li ġew randomised u rċiev mill-inqas doża waħda tal-prodott mediċinali tal-istudju

Il-profil tal-effikaċja u s-sigurtà ta' rivaroxaban fil-biċċa l-kbira kien simili bejn il-popolazzjoni pedjatrika b'VTE u l-popolazzjoni adulta b'DVT/PE, madankollu, il-proporzjon ta' individwi bi kwalunkwe fsada kien oghla fil-popolazzjoni pedjatrika b'VTE meta mqabbel mal-popolazzjoni adulta b'DVT/PE.

Pazjenti bis-sindrome ta' kontra l-fosfolipidi pożittiva trippla ta' riskju għoli

Fi studju sponsorjat mill-investigatur, *randomised, open-label* u b'aktar minn ċentru wieħed b'aġġudikazzjoni *blinded* tal-punt finali, rivaroxaban ġie mqabbel ma' warfarin f'pazjenti bi storja ta' trombożi, dijanjostikati bis-sindrome ta' kontra l-fosfolipidi u b'riskju għoli ta' avvenimenti tromboemboliċi (pożittivi għat-3 testijiet ta' kontra l-fosfolipidi kollha: antikoagulant lupus, antikorpi kontra cardiolipin, u antikorpi anti-beta 2-glycoprotein I). Il-prova ntemmet qabel iż-żmien wara li ġew irreġistrati 120 pazjent minhabba avvenimenti eċċessivi fost pazjenti fil-grupp ta' rivaroxaban. Segwitu medju kien ta' 569 jum. 59 pazjent kienu randomised għal rivaroxaban 20 mg (15 mg għal pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina (CrCl - *creatinine clearance*) <50 mL/min) u 61 għal warfarin (INR 2.0- 3.0). Avvenimenti tromboemboliċi seħħew fi 12% tal-pazjenti randomised għal rivaroxaban (4 puplesiji iskemiċi u 3 infarti mijokardjaċi). Ma ġewx irrappurtati avvenimenti f'pazjenti randomised

għal warfarin. Fsada maġġuri seħhet f'4 pazjenti (7%) fil-grupp ta' rivaroxaban u 2 pazjenti (3%) fil-grupp ta' warfarin.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta' referenza li fih rivaroxaban f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-prevenzjoni ta' avvenimenti tromboembolitiċi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

L-informazzjoni li ġejja hija bbażata fuq id-*data* miksuba mill-adulti.

Rivaroxaban huwa assorbit malajr b'konċentrazzjonijiet massimi (C_{max}) osservati minn 2-4 sigħat wara li tittiehed il-pillola.

Assorbiment orali ta' rivaroxaban huwa kważi komplut u l-bijodisponibilità orali hija għolja (80 - 100%) għad-doża ta' pillola ta' 2.5 mg u 10 mg, irrISPettivament minn jekk il-pazjent ikunx sajjem jew wara l-ikel.

Tehid mal-ikel ma jaffettwax l-AUC jew C_{max} ta' rivaroxaban fid-doża ta' 2.5 mg u 10 mg.

Minhabba grad imnaqqas ta' assorbiment kienet determinata bijodisponibilità orali ta' 66 % għall-pillola ta' 20 mg taħt kundizzjonijiet ta' sawm. Meta pilloli rivaroxaban 20 mg jittiehdu mal-ikel kienu osservati żjiddiet fl-AUC medja ta' 39 % meta mqabbla ma' tehid tal-pillola taħt kundizzjonijiet ta' sawm, u dan jindika assorbiment kważi komplet u bijodisponibilità orali għolja. Rivaroxaban 15 mg u 20 mg għandhom jittiehdu mal-ikel (ara sezzjoni 4.2).

Fi stat sajjem il-farmakokinetika ta' Rivaroxaban hija kważi lineari sa madwar 15 mg darba kuljum. Wara l-ikel pilloli rivaroxaban 10 mg, 15 mg u 20 mg urew proporzjonalità mad-doża. F'doži aktar għoljin rivaroxaban juri assorbiment limitat mid-dissoluzzjoni bi tnaqqis fil-bijodisponibilità u rata ta' assorbiment imnaqqsa b'żjieda fid-doża. Il-varjabilità fil-farmakokinetika ta' rivaroxaban hija moderata b'varjabilità bejn l-individwi (CV %) li tvarja minn 30 % sa 40 %.

L-assorbiment ta' rivaroxaban huwa dipendenti fuq is-sit tar-reħa tiegħu fl-apparat gastrointestinali. Kien irrappurtat tnaqqis ta' 29 % u 56 % fl-AUC u C_{max} imqabbel mal-pillola meta granulat ta' rivaroxaban jintreħa fil-musrana prossimali ż-żgħira. L-esponiment jiġi mnaqqas aktar meta rivaroxaban jintreħa fil-musrana distali ż-żgħira, jew fil-kolon axxendenti. Għalhekk l-ġhoti ta' rivaroxaban bogħod mill-istonku għandu jiġi evitat peress li dan jista' jwassal għal assorbiment imnaqqas u esponiment relatat ma' rivaroxaban.

Il-bijodisponibilità (AUC u C_{max}) kienet komparabbli għal rivaroxaban 20 mg mogħti mill-ħalq bħala pillola mfarrka mħallta ma' purè tat-tuffieħ, jew sospiża fl-ilma u mogħtija permezz ta' tubu gastriku segwita minn ikla likwida, meta mqabbel ma' pillola sħiħa. Minhabba il-profil farmakokinetiku proporzjonali mad-doża prevedibbli ta' rivaroxaban, ir-riżultati tal-bijodisponibilità minn dan l-istudju x'aktarx huma applikabbli għal doži aktar baxxi ta' rivaroxaban.

Popolazzjoni pedjatrika

It-tfal irċievu pillola ta' rivaroxaban jew suspensjoni orali waqt jew eżatt wara l-ġhoti ta' ikel jew it-tehid tal-ikel flimkien ma' ammont tipiku ta' likwidu biex jiġi żgurat dożaġġ affidabbli fit-tfal. Bħal fl-adulti, rivaroxaban jiġi assorbit malajr wara ġhoti mill-ħalq bħala formulazzjoni ta' pillola jew granijiet għal suspensjoni orali fit-tfal. Ma ġiet osservata l-ebda differenza fir-rata ta' assorbiment u lanqas fl-ammont ta' assorbiment bejn il-formulazzjoni tal-pillola u dik tal-granijiet għal suspensjoni orali. M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar il-PK wara ġhoti ġol-vini fit-tfal u għalhekk il-bijodisponibilità assoluta ta' rivaroxaban fit-tfal mhix magħrufa. Instab tnaqqis fil-bijodisponibilità relattiva għal doži dejjem jizziedu (f mg/kg ta' piż tal-ġisem), li jissuġġerixxi limitazzjonijiet ta' assorbiment għal doži oġġla, anke meta jittiehed flimkien mal-ikel. Il-pilloli rivaroxaban 15 mg għandhom jittiehdu mal-ġhoti tal-ikel jew mal-ikel (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

It-twaħħil mal-proteini fil-plażma fl-adulti huwa għoli, ta' madwar 92% sa 95%, bl-albumina fis-serum li hija l-komponent ta' twaħħil ewlieni. Il-volum ta' distribuzzjoni huwa moderat b'Vss ta' madwar 50 litru.

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda *data* disponibbli speċifika għat-tfal dwar l-irbit ta' rivaroxaban mal-proteini fil-plażma. M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar il-PK wara l-ghoti ta' rivaroxaban għol-vini lit-tfal. Vss stmata permezz ta' mmudellar tal-PK tal-popolazzjoni fit-tfal (firxa ta' età minn 0 sa < 18-il sena) wara għoti orali ta' rivaroxaban hija dipendenti fuq il-piż tal-gisem u tista' tiġi deskritta b'funzjoni allometrika, b'medja ta' 113 L għal individwu b'piż tal-gisem ta' 82.8 kg.

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Fl-adulti, mid-doża mogħtija ta' rivaroxaban, madwar 2/3 tgħaddi minn degradazzjoni metabolika, li wara nofs tiġi eliminata mill-kliewi u n-nofs l-iehor tiġi eliminata mir-rotta tal-purgar. L-aħħar 1/3 tad-doża mogħtija tgħaddi minn tneħħija renali diretta bħala s-sustanza attiva mhux mibdula fl-awrina, l-aktar permezz ta' sekrezzjoni renali attiva.

Rivaroxaban huwa metabolizzat permezz ta' mekkaniżmi li huma indipendenti minn CYP3A4, CYP2J2 u CYP. Id-degradazzjoni ossidattiva tal-morpholinone moiety u l-idrolisi tal-amide bonds huma s-siti maġġuri ta' biotrasformazzjoni. Ibbażat fuq investigazzjonijiet *in vitro*, rivaroxaban huwa substrat tal-proteini trasportaturi P-gp (P-glycoprotein) u Bcrp (proteina tar-reżistenza għall-kanċer tas-sider).

Rivaroxaban mhux mibdul huwa l-aktar kompost importanti fil-plażma umana, mingħajr il-preżenza ta' l-ebda metaboliti maġġuri jew attivi fiċ-ċirkulazzjoni. Bi tneħħija sistemika ta' madwar 10 l/siegħa, rivaroxaban jista' jiġi kklassifikat bħala sustanza li titneħħa mill-gisem bil-mod. Wara għoti fil-vini ta' doża ta' 1 mg il-*half-life* tal-eliminazzjoni hija madwar 4.5 sigħat. Wara għoti orali l-eliminazzjoni ssir limitata mir-rata ta' assorbiment. Eliminazzjoni ta' rivaroxaban mill-plażma sseħħ b'*half-lives* terminali ta' 5 sa 9 sigħat f'individwi żgħażaġh, u b'*half-lives* terminali ta' 11 sa 13-il siegħa fl-anzjani.

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda *data* disponibbli speċifika għat-tfal dwar il-metaboliżmu. M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar il-PK wara l-ghoti ta' rivaroxaban għol-vini lit-tfal. CL stmata permezz ta' mmudellar tal-PK tal-popolazzjoni fit-tfal (firxa ta' età minn 0 sa < 18-il sena) wara għoti orali ta' rivaroxaban hija dipendenti fuq il-piż tal-gisem u tista' tiġi deskritta b'funzjoni allometrika, b'medja ta' 8 L/siegħa għal individwu b'piż tal-gisem ta' 82.8 kg. Il-valuri ġeometriċi medji għall-*half-lives* (t_{1/2}) tad-dispożizzjoni stmati permezz ta' mmudellar tal-PK tal-popolazzjoni jonqsu b'età li tonqos u kienu jvarjaw minn 4.2 sigħat fl-adolexxenti għal madwar 3 sigħat fi tfal b'età ta' 2-12-il sena u jonqsu sa 1.9 u 1.6 sigħat fi tfal b'età ta' 0.5- < 2 snin u inqas minn 0.5 snin, rispettivament.

Popolazzjonijiet speċjali

Sess

Fl-adulti, ma kien hemm l-ebda differenzi ta' rilevanza klinika fil-farmakokinetika u l-farmakodinamika bejn pazjenti maskili u dawk femminili. Analizi esploratorja ma żvelatx differenzi rilevanti fl-esponiment għal rivaroxaban bejn tfal bniet u subien.

Popolazzjoni anzjana

Il-pazjenti anzjani wrew konċentrazzjonijiet oġhla fil-plażma minn pazjenti iżgħar, b'valuri medji tal-AUC madwar 1.5 darbiet oġhla, primarjament minħabba tneħħija totali u renali mnaqqsa (apparenti). L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ.

Kategoriji ta' piż differenti

Fl-adulti, estremitajiet fil-piż tal-gisem (< 50 kg jew > 120 kg) kellhom biss influwenza żgħira fuq il-konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma (inqas minn 25%). L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ.

Fit-tfal, rivaroxaban huwa ddożat abbażi tal-piż tal-gisem. Analizi esploratorja ma żvelatx impatt rilevanti ta' piż baxx jew huxna żejda fuq l-esponiment għal rivaroxaban fit-tfal.

Differenzi bejn ir-razez

Fl-adulti, ma kienet osservata l-ebda differenza bejn ir-razez ta' rilevanza klinika fost pazjenti Kawkasi, Afrikani-Amerikani, Ispaniċi, Ġappuniżi jew Ċiniżi, rigward il-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' rivaroxaban.

Analizi esploratorja ma wrietx differenzi rilevanti bejn razza u oħra fl-esponiment għal rivaroxaban fost tfal Ġappuniżi, Ċiniżi jew Asjatiċi barra l-Ġappun u ċ-Ċina meta mqabbla mal-popolazzjoni pedjatrika globali rispettiva.

Indeboliment epatiku

Pazjenti adulti b'ċirrozi, b'indeboliment epatiku ħafif (ikklassifikat bħala Child Pugh A), urew biss tibdil minuri fil-farmakokinetika ta' rivaroxaban (żjieda medja ta' 1.2 darbiet fl-AUC ta' rivaroxaban), kważi komparabbli mal-grupp ta' kontroll korrispondenti magħmul minn persuni b'saħħithom. F'pazjenti b'ċirrozi, b'indeboliment epatiku moderat (ikklassifikat bħala Child Pugh B), l-AUC medja ta' rivaroxaban żdiedet b'mod sinifikanti bi 2.3 darbiet meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom. AUC mhux imwaħħal żdiedet b'2.6 darbiet. Dawn il-pazjenti kellhom ukoll eliminazzjoni ta' rivaroxaban mill-kliwi mnaqqa, simili għall-pazjenti b'indeboliment renali moderat. M'hemmx tagħrif f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied.

L-inibizzjoni tal-attività ta' fattur Xa żdiedet b'fattur ta' 2.6 f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom; it-titwil ta' PT żdiedet b'mod simili b'fattur ta' 2.1. Pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied kienu aktar sensittivi għal rivaroxaban u wasslu għal relazzjoni ta' PK/PD aktar wieqfa bejn il-konċentrazzjoni u PT.

Rivaroxaban huwa kontra-indikat f'pazjenti b'mard epatiku assoċjat ma' koagulopatija u riskju ta' fsada ta' rilevanza klinika, inkluż pazjenti b'ċirrozi, b'Child Pugh B u Ċ (ara sezzjoni 4.3) M'hemm l-ebda data klinika disponibbli fi tfal b'indeboliment tal-fwied.

Indeboliment renali

Fl-adulti, kien hemm żjieda fl-espożizzjoni ta' rivaroxaban li kienet korrelata ma' tnaqqis fil-funzjoni renali, kif stmata permezz tal-kejl tat-tneħħija tal-krejinina. F'individwi b'indeboliment renali ħafif (tneħħija tal-krejinina ta' 50 - 80 ml/min), moderat (tneħħija tal-krejinina ta' 30 - 49 ml/min) u sever (tneħħija tal-krejinina ta' 15 - 29 ml/min), il-konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma (AUC) kienu miżġuda b'1.4, 1.5 u 1.6 darbiet rispettivament. Żidiet korrispondenti fl-effetti farmakodinamiċi kienu aktar prominenti. F'individwi b'indeboliment renali ħafif, moderat u sever, l-inibizzjoni totali tal-attività ta' fattur Xa żdiedet b'fattur ta' 1.5, 1.9 u 2.0 rispettivament, meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom; t-titwil ta' PT żdiedet b'mod simili b'fattur ta' 1.3, 2.2 u 2.4 rispettivament. M'hemm l-ebda tagħrif f'pazjenti bi tneħħija tal-krejinina ta' <15 ml/min. Minhabba l-livell għoli ta' twaħħil mal-proteini fil-plażma, rivaroxaban mhux mistenni li jitneħħa bid-dijalisi.

L-użu mhux irrakkomandat f'pazjenti bi tneħħija tal-krejinina ta' < 15 ml/min. Rivaroxaban għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti bi tneħħija tal-krejinina ta' 15 - 29 ml/min (ara sezzjoni 4.4).

M'hemm l-ebda data klinika disponibbli fi tfal b'età ta' sena jew aktar b'indeboliment moderat jew sever tal-kliwi (rata ta' filtrazzjoni glomerulari ta' < 50 mL/min/1.73 m²).

Data farmakokinetika f'pazjenti

F'pazjenti li jirċievu rivaroxaban 20 mg darba kuljum għall-kura ta' trombozi akuta fil-vini l-fondi (DVT) il-konċentrazzjoni ġeometrika medja (intervall ta' tbassir ta' 90%) 2 - 4 sigħat u madwar 24 siegħa wara doża (bejn wieħed u iehor jirrappreżentaw il-konċentrazzjonijiet massimi u minimi matul l-intervall tad-doża) kienet ta' 215 (22 - 535) u 32 (6 - 239) mcg/l, rispettivament.

F'pazjenti pedjatriċi b'VTE akut li jirċievu rivaroxaban aġġustat għall-piż tal-ġisem li jwassal għal esponiment simili għal dak f'pazjenti adulti b'DVT li jirċievu doża ta' kuljum ta' 20 mg darba kuljum, il-konċentrazzjonijiet ġeometriċi medji (intervall ta' 90%) f'intervalli ta' ħin meta ttiehdu l-kampjuni li bejn wieħed u iehor jirrappreżentaw konċentrazzjonijiet massimi u minimi matul l-intervall tad-doża huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 13.

Tabella 13: Statistika fil-qosor (medja ġeometrika (intervall ta' 90%)) tal-konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fi stat fiss fil-plażma (mcg/L) skont il-kors ta' dożaġġ u l-età

Intervalli ta' hin								
o.d.	N	12 - < 18-il sena	N	6 - < 12-il sena				
2.5-4 sigħat wara	171	241.5 (105-484)	24	229.7 (91.5-777)				
20-24 siegħa wara	151	20.6 (5.69-66.5)	24	15.9 (3.42-45.5)				
b.i.d.	N	6 - < 12-il sena	N	2 - < 6 snin	N	0.5 - < sentejn		
2.5-4 sigħat wara	36	145.4 (46.0-343)	38	171.8 (70.7-438)	2	n.c.		
10-16-il siegħa wara	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 snin	N	Twelid - < sentejn	N	0.5 - < sentejn	N	Twelid - < 0.5 snin
0.5-3 sigħat wara	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 sigħat wara	5	33.2 (18.7-99.7)	23	18.7 (10.1-36.5)	12	21.4 (10.5-65.6)	11	16.1 (1.03-33.6)

o.d. = (*once daily*) = darba kuljum, b.i.d. (*twice daily*) = darbtejn kuljum, t.i.d. (*three times daily*) = tliet darbtejn kuljum, n.c. (*not calculated*) = mhux ikkalkulat

Valuri taħt il-limitu l-aktar baxx ta' kwantifikazzjoni (LLOQ - *lower limit of quantification*) ġew sostitwiti b' 1/2 LLOQ għall-kalkolu tal-istatistika (LLOQ = 0.5 mcg/L).

Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

Ir-relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika (PK/PD) bejn il-konċentrazzjoni ta' rivaroxaban fil-plażma u diversi miri ta' PD (inibizzjoni tal-fattur Xa, PT, aPTT, Heptest) kienet evalwata wara l-ghoti ta' firxa wiesgħa ta' doži (5 - 30 mg darbtejn kuljum). Ir-relazzjoni bejn il-konċentrazzjoni ta' rivaroxaban u l-attività tal-fattur Xa kienet deskritta l-aħjar permezz ta' mudell ta' E_{max} . Għal PT, il-mudell ta' interċett lineari ġeneralment iddeskriva t-tagħrif aħjar. Skond ir-reagents differenti ta' PT li ntużaw, is-slope varjat b'mod konsiderevoli. Meta ntuża Neoplastin PT, PT fil-linja bażi kien madwar 13 s u s-slope kienet madwar 3 sa 4 s/(100 mcg/l). Ir-riżultati ta' l-analiżi PK/PD f'Fażi II u III kienu konsistenti mat-tagħrif stabbilit f'individwi b'saħħithom.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx determinati fl-indikazzjoni ta' prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari għal tfal u adolexxenti b'età sa 18-il sena.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doża waħda, fototossiċità, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer u tossiċità fil-frieħ, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

L-effetti osservati fi studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fil-biċċa l-kbira kienu kkawżati mill-attività farmakodinamika esagerata ta' rivaroxaban. Fil-firien, livelli miżjuda ta' IgG u IgA fil-plażma kienu osservati f'livelli ta' esponiment ta' rilevanza klinika.

Fil-firien, ma kienu osservati l-ebda effetti fuq il-fertilità maskili jew femminili. Studji fuq l-annimali wrew effetti tossiku fuq is-sistema riproduttiva relatat mal-mod ta' azzjoni farmakoloġika ta' rivaroxaban (eż. komplikazzjonijiet emorraġiċi). F'konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilevanza klinika kienu osservati tossiċità għall-embriju-fetu (telf wara l-implantazzjoni, ossifikazzjoni ritardata/avvanzata, dbabar multipli ta' kulur ċar fil-fwied) u żjieda fl-inċidenza ta' deformazzjonijiet komuni, kif ukoll bidliet fis-sekonda.

Fi studji qabel u wara t-twelid fil-firien, kienet osservata vijabilità mnaqqsa tal-wild f'doži li kienu tossiċi għall-ommijiet.

Rivaroxaban kien ittestjat fuq ġrieden frieh għal tul ta' trattament sa tliet xhur b'bidu minn jum 4 wara t-twelid li turi zieda mhux relatata mad-doża fl-emorraġġja periinsulari. Ma ġiet osservata l-ebda evidenza ta' tossiċità speċifika għall-organu fil-mira.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Lactose monohydrate

Croscarmellose sodium (E468)

Sodium laurilsulfate (E487) Hypromellose 2910 (viskożità nominali ta' 5.1 mPa.S) (E464)

Cellulose, microcrystalline (E460)

Silica, colloidal anhydrous (E551)

Magnesium stearate (E572)

Kisja b'rita

Macrogol 4000 (E1521)

Hypromellose 2910 (viskożità nominali ta' 5.1 mPa.S) (E464)

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide aħmar (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

Pilloli mfarrka

Il-pilloli mfarrka ta' rivaroxaban huma stabbli fl-ilma u f'purè tat-tuffieħ sa 4 sigħat.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji ċari tal-PVC/Aluminju f'kaxxi tal-kartun ta' 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 jew 100 pillola miksija b'rita jew folji perforati b'doži uniċi ta' 10 x 1 jew 100 x 1 pillola.

Flixkun tal-HDPE mgħammar b'għatu abjad opak tal-polypropylene, rezistenti għat-tfal u b'inforra li tissiġilla permezz tal-induzzjoni. Id-daqs tal-pakkett huwa ta' 30 jew 90 pillola miksija b'rita.

Flixkun tal-HDPE mgħammar b'għatu bil-kamin abjad opak tal-polypropylene b'kamin kontinwu u inforra li tissiġilla permezz tal-induzzjoni. Id-daqs tal-pakkett huwa ta' 500 pillola miksijin b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Tifrik tal-pilloli

Il-pilloli ta' rivaroxaban jistgħu jiġu mfarrka u magħmula f' soluzzjoni f' 50 mL ta' ilma u jistgħu jingħataw permezz ta' tubu nażogastriku jew tubu gastriku għall-ghoti tal-ikel wara li jkun ġie kkonfermat it-tqeghid tat-tubu fl-istonku. Wara, it-tubu għandu jitlaħlaħ bl-ilma. Peress li l-assorbiment ta' rivaroxaban jiddependi mis-sit tar-reha tas-sustanza attiva, l-ghoti ta' rivaroxaban b'mod distali fl-istonku għandu jiġi evitat għax dan jista' jwassal għal assorbiment imnaqqas u b'hekk, esponiment imnaqqas għas-sustanza attiva. Wara l-ghoti ta' pillola mfarrka ta' rivaroxaban 15 mg jew 20 mg, id-doża għandha tiġi segwita immedjatament minn għoti ta' ikel permezz tat-tubu gastriku.

7 DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8 NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1488/024-038

9 DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Novembru 2020

10 DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Rivaroxaban Accord 20 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg rivaroxaban.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 27.90 mg ta' lactose (bħala monohydrate), ara sezzjoni 4.4.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Pilloli miksija b'rita ta' kulur ħamrani skur, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, b'dijametru ta' madwar 6.00 mm, imnaqqxa b'"IL3" fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Adulti

Għall-prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti adulti b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari u b'fattur ta' riskju wieħed jew aktar, bħal insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, pressjoni għolja, età ta' ≥ 75 sena, dijabete mellitus, puplesija minn qabel jew attakk iskemiku temporanju.

Trattament ta' trombozi fil-vini tal-fond (DVT) u ta' emboliżmu pulmonari (PE), u prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti fl-adulti. (Ara sezzjoni 4.4 għal pazjenti emodinamikament instabbli li għandhom PE.)

Popolazzjoni pedjatrika

Trattament ta' tromboemboliżmu fil-vini (VTE - *venous thromboembolism*) u prevenzjoni ta' rikorrenza ta' VTE fi tfal u adolexxenti b'età ta' inqas minn 18-il sena u li jiżnu aktar minn 50 kg wara mill-inqas 5 ijiem ta' trattament parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demmi inizjali.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku fl-adulti

Id-doża rrakkomandata hija 20 mg darba kuljum, li hija wkoll id-doża massima rrakkomandata.

Terapija b'Rivaroxaban Accord għandha titkompla fit-tul sakemm il-benefiċċju ta' prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku jegħleb ir-riskju ta' fsada (ara sezzjoni 4.4).

Jekk tintnesa doża l-pazjent għandu jieħu Rivaroxaban Accord immedjatament u jkompli fil-jum ta' wara b'tehid ta' darba kuljum kif irrakkomandat. Id-doża m'għandhiex tkun irduppjata fl-istess jum biex tpatti għal doża li tkun intnesiet.

Trattament ta' DVT, trattament ta' PE u prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti fl-adulti

Id-doża rakkomandata għat-trattament inizjali ta' DVT jew PE akuti hija ta' 15 mg darbtejn kuljum għall-ewwel tliet ġimgħat segwit minn 20 mg darba kuljum għat-trattament kontinwu u prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti.

Tul qasir tat-terapija (mill-inqas 3 xhur) għandu jiġi kkunsidrat f'pazjenti b'DVT jew PE ipprovokati minn fatturi ta' riskju temporanji maġġuri (jiġifieri kirurgija maġġuri jew trawma reċenti). Tul itwal tat-terapija għandu jiġi kkunsidrat f'pazjenti b'DVT jew PE ipprovokati li mhumiex relatati ma' fatturi ta' riskju temporanji maġġuri, DVT jew PE mhux ipprovokati, jew storja ta' DVT jew PE rikorrenti.

Meta tkun indikata prevenzjoni estiża ta' DVT u PE rikorrenti (wara tlestija ta' terapija ta' mill-inqas 6 xhur għal DVT jew PE), id-doża rakkomandata hija 10 mg darba kuljum. F'pazjenti li għalihom ir-riskju ta' DVT jew PE rikorrenti huwa kkunsidrat għoli, bħal dawk b'komorbiditajiet kumplikati, jew li żviluppaw DVT jew PE rikorrenti fuq prevenzjoni estiża b'Rivaroxaban Accord 10 mg darba kuljum, għandha tiġi kkunsidrata doża ta' Rivaroxaban Accord 20 mg darba kuljum.

It-tul tat-terapija u l-għażla tad-doża għandhom jiġu individwalizzati wara valutazzjoni b'attenzjoni tal-benefiċċju tat-trattament kontra r-riskju ta' fsada (ara sezzjoni 4.4).

	Perjodu ta' żmien	Skeda ta' Dożaġġ	Doża totali ta' kuljum
Trattament u prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti	Jum 1-21	15 mg darbtejn kuljum	30 mg
	Jum 22 u 'l quddiem	20 mg darba kuljum	20 mg
Prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti	Wara tlestija ta' terapija ta' mill-inqas 6 xhur għal DVT jew PE	10 mg darba kuljum jew 20 mg darba kuljum	10 mg jew 20 mg

Biex jappoġġja l-bidla fid-doża minn 15 mg għal 20 mg wara Jum 21 hemm disponibbli pakkett biex tibda għall-ewwel 4 ġimgħat ta' trattament b'Rivaroxaban Accord għat-trattament ta' DVT/PE.

Jekk tinqabeż xi doża waqt il-fażi ta' trattament ta' 15 mg darbtejn kuljum (jum 1-21), il-pazjent għandu jiehu Rivaroxaban Accord immedjatament sabiex jiġi żgurat teħid ta' 30 mg rivaroxaban kuljum. F'dan il-każ żewġ pilloli ta' 15 mg jistgħu jittiehdu mill-ewwel. Il-pazjent għandu jkompli bit-teħid regolari ta' 15 mg darbtejn kuljum kif irrakkomandat fil-jum ta' wara.

Jekk tinqabeż xi doża waqt il-fażi ta' trattament ta' darba kuljum, il-pazjent għandu jiehu Rivaroxaban Accord immedjatament, u jkompli fil-jum ta' wara bit-teħid ta' darba kuljum kif rakkomandat. Id-doża m'għandhiex tiġi rduppjata fl-istess jum biex tpatti għal doża li tkun intnesiet.

Trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' rikorrenza ta' VTE fi tfal u adolexxenti

It-trattament b'Rivaroxaban Accord fi tfal u adolexxenti b'età ta' inqas minn 18-il sena għandu jinbeda wara mill-inqas 5 ijiem ta' trattament parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demem inizjali (ara sezzjoni 5.1).

Id-doża għat-tfal u l-adolexxenti hija kkalkulata abbażi tal-piż tal-ġisem.

- Piż tal-ġisem ta' 50 kg jew aktar:
hija rakkomandata doża ta' 20 mg rivaroxaban darba kuljum. Din hija d-doża massima ta' kuljum.
- Piż tal-ġisem minn 30 sa 50 kg:
hija rakkomandata doża ta' 15 mg rivaroxaban darba kuljum. Din hija d-doża massima ta' kuljum.
- Għal pazjenti b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 30 kg, irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' prodotti mediċinali oħra li fihom granijiet ta' rivaroxaban għal suspensjoni orali disponibbli fis-suq.

Il-piż tat-tifel/tifla għandu jiġi mmonitorjat u d-doża għandha tiġi riveduta b'mod regolari. Dan biex jiġi żgurat li tinzamm doża terapewtika. Aġġustamenti fid-doża għandhom isiru biss abbażi ta' bidliet fil-piż tal-ġisem.

It-trattament għandu jitkompla għal mill-anqas 3 xhur fit-tfal u l-adolesxenti. It-trattament jista' jiġi estiż sa 12-il xahar meta jkun meħtieġ klinikament. M'hemm l-ebda *data* disponibbli fit-tfal li tappoġġja tnaqqis fid-doża wara trattament ta' 6 xhur. Il-benefiċċju u r-riskju ta' tkompli tat-terapija wara 3 xhur għandhom jiġu stmati abbażi individwali billi jitqies ir-riskju ta' trombożi rikorrenti kontra r-riskju potenzjali ta' fsada.

Jekk tinqabeż doża, id-doża maqbuża għandha tittiehed malajr kemm jista' jkun wara li dan jiġi nnotat, iżda fl-istess ġurnata biss. Jekk dan ma jkunx possibbli, il-pazjent għandu jaqbeż id-doża u jkompli bid-doża li jmiss kif preskritt. Il-pazjent m'għandux jiehu żewġ dożi biex ipatti għal doża maqbuża.

Bidla minn Antagonisti tal-Vitamina K (VKA) għal rivaroxaban

- Prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku, kura b'VKA għandha titwaqqaf u terapija b'Rivaroxaban Accord għandha tinbeda meta l-Proporzjoni Normalizzata Internazzjonali (INR - *International Normalised Ratio*) ikun ≤ 3.0 .
- Trattament ta' DVT, PE u prevenzjoni ta' rikorrenza fl-adulti u trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' rikorrenza f'pazjenti pedjatriċi:
trattament b'VKA għandu jitwaqqaf u terapija b'Rivaroxaban Accord għandha tinbeda meta l-INR ikun ≤ 2.5 .

Meta pazjenti jinqalbu minn VKAs għal rivaroxaban, il-valuri tal-INR se jkunu elevati b'mod falz wara t-tehid ta' rivaroxaban. L-INR mhux validu biex ikejjel l-attività kontra il-koagulazzjoni tad-demem ta' rivaroxaban, u għallhekk m'għandux jintuża (ara sezzjoni 4.5).

Bidla minn rivaroxaban għall-Antagonisti tal-Vitamina K (VKA)

Hemm possibbiltà ta' attività kontra l-koagulazzjoni inadegwata matul bidla minn rivaroxaban għal VKA. Attività kontra l-koagulazzjoni adegwata kontinwa għandha tkun assicurata matul kull bidla għal sustanzi kontra l-koagulazzjoni alternattivi. Għandu jiġi nnotat li rivaroxaban jista' jikkontribwixxi għal INR elevat.

F'pazjenti li qed jaqilbu minn rivaroxaban għal VKA, VKA għandu jingħata fl-istess waqt sakemm l-INR ikun ≥ 2.0 .

Għall-ewwel jumejn tal-perijodu ta' bidla, għandu jintuża d-dożaġġ standard tal-bidu ta' VKA segwit minn dożaġġ ta' VKA, kif iggwidat minn testijiet tal-INR. Waqt li l-pazjenti jkunu fuq rivaroxaban kif ukoll fuq VKA l-INR m'għandux jiġi ttestjat qabel 24 siegħa wara d-doża ta' qabel, iżda qabel id-doża li jmiss ta' rivaroxaban. Ladarba jitwaqqaf Rivaroxaban Accord l-ittestjar ta' INR jista' jsir b'mod affidabbli mill-inqas 24 siegħa wara l-aħħar doża (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

Pazjenti pedjatriċi:

It-tfal li jaqilbu minn Rivaroxaban Accord għal VKA jeħtieġ li jkomplu Rivaroxaban Accord għal 48 siegħa wara l-ewwel doża ta' VKA. Wara jumejn ta' għoti flimkien għandu jinkiseb INR qabel id-doża skedata li jmiss ta' Rivaroxaban Accord. L-għoti ta' Rivaroxaban Accord flimkien ma' VKA huwa rakkomandat li jitkompla sakemm l-INR ikun ≥ 2.0 . Ladarba Rivaroxaban Accord jitwaqqaf l-ittestjar tal-INR jista' jsir b'mod affidabbli 24 siegħa wara l-aħħar doża (ara hawn fuq u sezzjoni 4.5).

Bidla minn sustanzi parenterali kontra l-koagulazzjoni għal rivaroxaban

Għall-pazjenti adulti u pedjatriċi li bħalissa qed jirċievu sustanza parenterali kontra l-koagulazzjoni, waqqaf is-sustanza parenterali kontra l-koagulazzjoni u ibda rivaroxaban 0 sa sagħtejn qabel il-hin li fih kien ikun dovut l-għoti pprogrammat li jmiss tal-prodott mediċinali parenterali (eż. heparins ta' piż molekulari baxx) jew fil-hin tal-waqfien tal-prodott mediċinali parenterali mogħti b'mod kontinwu (eż. eparina mhux frazzjonata fil-vini).

Bidla minn rivaroxaban għal sustanzi parenterali kontra l-koagulazzjoni

Waqqaf rivaroxaban uagħti l-ewwel doża tas-sustanza parentali kontra l-koagulazzjoni fil-hin li fih kellha tittiehed id-doża li jmiss ta' rivaroxaban.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

Adulti:

Data klinika limitata għal pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-krejinina ta' 15 - 29 ml/min) tindika li konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma jiżdiedu b'mod sinifikanti. Għalhekk, Rivaroxaban Accord għandu jintuża b'attenzjoni f'dawn il-pazjenti. L-użu mhux irrakkomandat f'pazjenti bi tneħħija tal-krejinina ta' < 15 ml/min (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

F'pazjenti b'indeboliment renali moderat (tneħħija tal-krejinina ta' 30 - 49 ml/min) jew sever (tneħħija tal-krejinina ta' 15 - 29 ml/min) japplikaw ir-rakkomandazzjonijiet ta' doża li ġejjin:

- Għall-prevenzjoni ta' puplesija jew emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari, id-doża rakkomandata hija 15 mg darba kuljum (ara sezzjoni 5.2).
- Għat-trattament ta' DVT, għat-trattament ta' PE u għall-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti: il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati bi 15 mg darbtejn kuljum għall-ewwel 3 ġimgħat. Minn hemm 'il quddiem, id-doża rakkomandata hija 20 mg darba kuljum, tnaqqis tad-doża minn 20 mg darba kuljum għal 15 mg darba kuljum għandha tkun ikkunsidrata jekk ir-riskju stmat tal-pazjent għall-fsada jegħleb ir-riskju għall-DVT u PE rikorrenti. Ir-rakkomandazzjoni għall-użu ta' 15 mg hija bbażata fuq immudellar tal-PK u ma ġietx studjata f'dan l-ambjent kliniku (ara sezzjonijiet 4.4, 5.1 u 5.2). Meta d-doża rakkomandata tkun 10 mg darba kuljum, mhux meħtieġ aġġustament fid-doża mid-doża rakkomandata.

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif (tneħħija tal-krejinina ta' 50 - 80 ml/min) (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika:

- Tfal u adolexxenti b'indeboliment renali ħafif (rata ta' filtrazzjoni glomerulari 50 - 80 mL/min/1.73 m²): mhux meħtieġ aġġustament fid-doża, abbażi ta' *data* fl-adulti u *data* limitata f'pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 5.2).
- Tfal u adolexxenti b'indeboliment renali moderat jew sever (rata ta' filtrazzjoni glomerulari < 50 mL/min/1.73 m²): Rivaroxaban Accord mhux rakkomandat peress li mhux disponibbli *data* klinika (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment epatiku

Rivaroxaban Accord huwa kontra-indikat f'pazjenti b'mard epatiku assoċjat ma' koagulopatija u riskju ta' fsada ta' rilevanza klinika inkluż pazjenti li għandhom ċirrozi b'Child Pugh B u Ċ (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2). Mhux disponibbli *data* klinika fi tfal b'indeboliment epatiku.

Popolazzjoni anzjana

L-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2)

Piż tal-ġisem

L-ebda aġġustament fid-doża għall-adulti (ara sezzjoni 5.2)

Għal pazjenti pedjatriċi d-doża hija determinata abbażi tal-piż tal-ġisem.

Sess

L-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2)

Pazjenti li se jagħmlu kardjoverżjoni

Rivaroxaban Accord jista' jinbeda jew jitkompla f'pazjenti li għandhom mnejn jeħtieġu kardjoverżjoni.

Għal kardjoverżjoni iggwidata minn ekokardjogramma transesofagali (TEE - *transesophageal echocardiogram*) f'pazjenti li ma kinux ikkurati qabel b'sustanzi kontra l-koagulazzjoni, kura b'Rivaroxaban Accord għandha tinbeda mill-inqas 4 sigħat qabel il-kardjoverżjoni biex tiġi żgurata

antikoagulazzjoni adegwata (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). Għall-pazjenti kollha, qabel il-kardjoverżjoni wieħed għandu jikkonferma li l-pazjent ikun ħa Rivaroxaban Accord kif preskritt. Deċiżjonijiet dwar il-bidu u t-tul tal-kura għandhom jikkunsidraw ir-rakkomandazzjonijiet ta' linja gwida stabbilita għall-kura b'sustanzi kontra il-koagulazzjoni tad-demem f'pazjenti li se jagħmlu kardjoverżjoni.

Pazjenti b'fibrillazzjoni mhux valvulari tal-atriju li jgħaddu minn PCI (intervent koronarju perkutanju [percutaneous coronary intervention]) bi tqegħid ta' stent

Hemm esperjenza limitata ta' doża mnaqsa ta' 15 mg rivaroxaban darba kuljum (jew 10 mg rivaroxaban darba kuljum għal pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi [tneħħija tal-kreatinina ta' 30 – 49 ml/min]) flimkien ma' inibitur ta' P2Y12 għal massimu ta' 12-il xahar f'pazjenti b'fibrillazzjoni mhux valvulari tal-atriju li jeħtiegu antikoagulazzjoni orali u jgħaddu minn PCI bi tqegħid ta' stent (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rivaroxaban Accord fit-tfal b'età minn 0 sa < 18-il sena għadhom ma ġewx determinati fl-indikazzjoni ta' prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari. M'hemm l-ebda data disponibbli. Għalhekk, mhux rakkomandat għall-użu fit-tfal b'età ta' inqas minn 18-il sena f'indikazzjonijiet oħra għajr it-trattament ta' VTE u l-prevenzjoni ta' okkorrenza mill-ġdid ta' VTE.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Adulti

Rivaroxaban Accord huwa għall-użu orali.

Il-pilloli għandhom jittieħdu mal-ikel (ara sezzjoni 5.2).

Tfarrak tal-pilloli

Għall-pazjenti li ma jistgħux jibilgħu pilloli shaħ, il-pillola Rivaroxaban Accord tista' titfarrak u titħallat mal-ilma jew ma' purè tat-tuffieħ immedjatament qabel l-użu u tingħata mill-ħalq. Wara l-ghoti ta' Rivaroxaban Accord 15 mg jew 20 mg pilloli miksija b'rita imfarrka, id-doża għandha tiġi segwita minnufih bl-ikel.

Il-pillola Rivaroxaban Accord imfarrka tista' tingħata wkoll permezz ta' tubu gastriku (ara sezzjonijiet 5.2 u 6.6).

Tfal u adolexxenti li jiżnu aktar minn 50 kg

Rivaroxaban Accord huwa għal użu orali.

Il-pazjent għandu jingħata parir biex jibla' l-pillola ma' xi likwidu. Għandha tittieħed ukoll mal-ikel (ara sezzjoni 5.2). Il-pilloli għandhom jittieħdu madwar 24 siegħa bogħod minn xulxin.

F'każ li l-pazjent jobżoq id-doża immedjatament jew jirremetti fi żmien 30 minuta wara li jirċievi d-doża, għandha tingħata doża ġdida. Madankollu, jekk il-pazjent jirremetti aktar minn 3 minuta wara d-doża, id-doża m'għandhiex terġa' tingħata u d-doża li jmiss għandha tittieħed kif skedat.

Il-pillola m'għandhiex tinqasam biex wieħed jipprova jipprovi frazzjoni ta' doża ta' pillola.

Tfarrak tal-pilloli

Għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu pilloli shaħ, għandhom jintużaw prodotti mediċinali oħra li fihom granijiet ta' rivaroxaban għal suspensjoni orali.

Jekk is-suspensjoni orali ma tkunx disponibbli b'mod immedjat, meta jiġu preskritti doži ta' 15 mg jew 20 mg rivaroxaban, dawn jistgħu jiġu pprovduti billi tfarrak il-pillola ta' 15 mg jew 20 mg u tħallatha ma' ilma jew purè tat-tuffieħ immedjatament qabel l-użu u tagħtiha mill-ħalq.

Il-pillola mfarrka tista' tingħata permezz ta' tubu nażogastriku jew tubu gastriku għall-ghoti tal-ikel (ara sezzjonijiet 5.2 u 6.6).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Fsada attiva ta' sinifikanza klinika.

Ferita jew kondizzjoni, jekk ikkunsidrati li huma ta' riskju sinifikanti għal fsada maġġuri. Dawn jistgħu jinkludu ulċerazzjoni gastro-intestinali kurrenti jew reċenti, il-preżenza ta' neoplażmi malinni f'riskju għoli ta' fsada, korrimient reċenti fil-moħħ jew fis-sinsla tad-dahar, kirurġija reċenti fil-moħħ, fis-sinsla tad-dahar jew fl-għajnejn, emorraġija reċenti fil-kranju, variċi esofagali magħrufa jew issuspettati, malformazzjonijiet fl-arterji u/jew fil-vini, aneurizmi vaskulari jew anormalitajiet vaskulari maġġuri fis-sinsla tad-dahar jew intracerebrali.

Kura flimkien ma' kwalunkwe sustanza oħra kontra il-koagulazzjoni tad-demm, eż. eparina mhux frazzjonata (UFH), eparina b'piż molekulari baxx (enoxaparin, dalteparin, eċċ), derivattivi tal-eparina (fondaparinux, eċċ), sustanzi orali kontra il-koagulazzjoni tad-demm (warfarin, dabigatran etexilate, apixaban, eċċ) mhux irrakkomandata ħlief f'ċirkustanzi speċifiċi ta' bidla tat-terapija kontra l-koagulazzjoni (ara sezzjoni 4.2) jew meta UFH tingħata f'dożi meħtieġa biex jinżamm kateter ċentrali fil-vini jew fl-arterji miftuħ (ara sezzjoni 4.5).

Mard epatiku assoċjat ma' koagulopatija u riskju ta' fsada ta' rilevanza klinika inkluż pazjenti li għandhom ċirrozi b'Child Pugh B u C (ara sezzjoni 5.2).

Tqala u treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Sorveljanza klinika skont il-prattika kontra l-koagulazzjoni hija rrakkomandata matul il-perijodu kollu ta' kura.

Riskju ta' emorraġija

Bhal b'sustanzi oħra kontra il-koagulazzjoni tad-demm, pazjenti li jkunu qed jieħdu Rivaroxaban Accord għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal sinjali ta' fsada. Huwa rrakkomandat li jintuża b'kawtela f'kundizzjonijiet b'riskju ogħla ta' emorraġija. L-għoti ta' Rivaroxaban Accord għandu jitwaqqaf jekk isseħħ emorraġija severa (ara sezzjoni 4.9).

Fl-istudji kliniċi fsada mill-mukuża (jiġifieri epistassi, mill-ħanek, gastro-intestinali, sistema ġenitali u tal-awrina inklużi fsada mhux normali mill-vaġina jew zieda ta' fsada menstruwali) u anemija kienu osservati aktar ta' spiss waqt kura fit-tul b'rivaroxaban meta mqabbla ma' kura b'VKA. Għalhekk, minbarra sorveljanza klinika adegwata, ittestjar tal-laboratorju tal-emoglobina/ematokrita jista' jkun ta' valur biex jinkixef fsad li ma jidhirx u jikkwantifika r-rilevanza klinika ta' fsada evidenti, kif meqjus xieraq.

Bosta sotto gruppi ta' pazjenti, kif iddettaljat isfel, huma f'riskju miżjud ta' fsada. Dawn l-pazjenti għandhom jiġu sorveljati b'attenzjoni għal sinjali u sintomi ta' komplikazzjonijiet ta' fsada u anemija wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.8).

Kull tnaqqis mhux spjegat fl-emoglobina jew fil-pressjoni tad-demm, għandu jwassal għal tfittxija għall-post ta' fsada.

Għalkemm kura b'rivaroxaban ma teħtieġ monitoraġġ ta' rutina tal-esponiment, il-livelli ta' rivaroxaban imkejla b'analizi kwantitattiva u kkalibrata kontra l-fattur Xa jistgħu jkunu utli f'sitwazzjonijiet eċċezzjonali fejn tagħrif dwar l-esponiment għal rivaroxaban jista' jgħin jgħarraf deċiżjonijiet kliniċi, eż. doża eċċessiva u kirurġija ta' emerġenza (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Hemm *data* limitata fi tfal bi trombożi f'vina ċerebrali u fis-sinus li għandhom infezzjoni fis-CNS (ara sezzjoni 5.1). Ir-riskju ta' fsada għandu jiġi evalwat b'attenzjoni qabel u waqt it-terapija b'rivaroxaban.

Indeboliment renali

F'pazjenti adulti b'indeboliment renali sever (tnehhija tal-krejinina ta' < 30 ml/min), il-livelli ta' rivaroxaban fil-plażma jistgħu jiżdiedu b'mod sinifikanti (medja ta' 1.6 darbiet), u dan jista' jwassal għal żjieda fir-riskju ta' fsada.

Rivaroxaban Accord għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti bi tnehhija tal-krejinina ta' 15-29 ml/min. Użu mhux irrakkomandat f'pazjenti bi tnehhija tal-krejinina < 15 ml/min (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2). Rivaroxaban Accord għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment renali li qed jirċievu fl-istess waqt prodotti mediċinali oħrajn li jżidu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rivaroxaban (ara sezzjoni 4.5).

Rivaroxaban Accord mhux rakkomandat fi tfal u adolexxenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliwi (rata ta' filtrazzjoni glomerulari ta' < 50 mL/min/1.73 m²), peress li mhix disponibbli *data* klinika.

Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra

L-użu ta' Rivaroxaban Accord mhux irrakkomandat f'pazjenti li jkunu qed jirċievu kura sistemika fl-istess waqt b'azole-antimycotics (bħal ketoconazole, itraconazole, voriconazole u posaconazole) jew b'inibituri tal-protease tal-HIV (eż. ritonavir). Dawn is-sustanzi attivi huma inibituri qawwija kemm ta' CYP3A4 kif ukoll ta' P-gp, u għalhekk jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma sa grad li jkun klinikament rilevanti (medja ta' 2.6 darbiet) li jista' jwassal għal żjieda fir-riskju ta' fsada. M'hemm l-ebda *data* klinika disponibbli fi tfal li qed jingħataw trattament sistemiku konkomitanti b'inibituri qawwija kemm ta' CYP 3A4 kif ukoll ta' P-gp (ara sezzjoni 4.5).

Għandu jkun hemm attenzjoni jekk il-pazjenti huma kkurati fl-istess waqt bi prodotti mediċinali li jaffettwaw l-emostasi bħall-prodotti mediċinali anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs), acetylsalicylic acid u inibituri ta' l-aggregazzjoni tal-platelets jew inibituri selettivi ta' tehid mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs - *serotonin reuptake inhibitors*), u inibituri ta' tehid mill-ġdid ta' serotonin norepinephrine (SNRIs - *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*). Għall-pazjenti f'riskju ta' mard gastro-intestinali ulċerattiv tista' tiġi kkunsidrata kura profilattika xierqa (ara sezzjoni 4.5).

Fatturi oħra ta' riskju ta' emorraġġja

Bħal b'sustanzi antitrombotiċi oħrajn, Rivaroxaban mhux irrakkomandat f'pazjenti b'riskju miżjud ta' fsada bħal:

- disturbi kongenitali jew miksba ta' fsada
- pressjoni għolja severa mhux ikkontrollata fl-arterji
- mard gastro-intestinali ieħor mingħajr ulċeri attivi li potenzjalment jista' jwassal għal komplikazzjonijiet ta' fsada (eż. marda infjammatorja tal-musrana, esofagite, gastrite u marda ta' refluss gastroesofagali)
- retinopatija vaskulari
- bronkiektasi jew passat ta' fsada mill-pulmun

Pazjenti bil-kanċer

Pazjenti b'mard malinn jistgħu jkunu f'riskju ogħla ta' fsada u trombożi fl-istess hin. Il-benefiċċju individwali ta' trattament antitrombotiku għandu jintiżen kontra r-riskju ta' fsada f'pazjenti b'kanċer attiv skont il-post tat-tumur, it-terapija antineoplastika u l-istadju tal-marda. Tumuri li jinsabu fil-passaġġ gastrointestinali jew ġenitourinarju kienu assoċjati ma' riskju akbar ta' fsada waqt it-terapija b'rivaroxaban.

F'pazjenti li għandhom tumuri malinni b'riskju għoli ta' fsada, l-użu ta' rivaroxaban huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti b'valvs prostetiċi

Rivaroxaban m'ghandux jintuża għal tromboprofilassi f'pazjenti li reċentement għaddew minn sostituzzjoni transkateter ta' valv aortiku (TAVR - *transcatheter aortic valve replacement*). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' rivaroxaban ma ġewx studjati f'pazjenti b'valvs tal-qalb prostetiċi; għalhekk, m'hemmx *data* li ssostni li rivaroxaban jipprovdni attività kontra l-koagulazzjoni adegwata f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti. Trattament b'Rivaroxaban Accord mhux rakkomandat għal dawn il-pazjenti.

Pazjenti b'fibrillazzjoni mhux valvulari tal-atrju li jgħaddu minn PCI bi tqeghid ta' stent

Hemm disponibbli *data* klinika minn studju ta' intervent bl-għan primarju li tiġi evalwata s-sigurtà f'pazjenti b'fibrillazzjoni mhux valvulari tal-atrju li jgħaddu minn PCI bi tqeghid ta' stent. *Data* dwar l-effikaċja f'din il-popolazzjoni hija limitata (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1). M'hemmx *data* disponibbli għal pazjenti bħal dawn bi storja ta' puplesija/attakk iskemiku temporanju (TIA).

Pazjenti emodinamikament instabbli li għandhom PE jew pazjenti li jeħtieġu trombolisi jew embolektomija pulmonari

Rivaroxaban Accord mhux irrakkomandat bħala alternattiv għall-eparina mhux frazzjonizzata f'pazjenti b'embożmu pulmonari li huma emodinamikament instabbli jew li jistgħu jirċievu trombolisi jew embolektomija pulmonari peress li s-sigurtà u l-effikaċja ta' rivaroxaban ma ġewx stabbiliti f'dawn is-sitwazzjonijiet kliniċi.

Pazjenti bis-sindrome ta' kontra l-fosfolipidi

Sustanzi Orali Kontra l-Koagulazzjoni tad-Demm li jaġixxu b'mod dirett (DOACs - *Direct acting Oral Anticoagulants*) inkluż rivaroxaban mhumex rakkomandati għal pazjenti bi storja ta' trombozi li huma dijanjostikati bis-sindrome ta' kontra l-fosfolipidi. B'mod partikolari għal pazjenti li huma pożittivi tripli (għall-antikoagulant lupus, għall-antikorpi kontra cardiolipin, u għall-antikorpi anti-beta 2-glycoprotein I), it-trattament b'DOACs jista' jkun assoċjat ma' rati miżjuda ta' avvenimenti trombotiċi rikorrenti mqabbla ma' terapija ta' antagonisti tal-vitamina K.

Anestesija jew titqib fis-sinsla tad-dahar/epidurali

Meta tintuża anestesija newroassjali (anestesija fis-sinsla tad-dahar/epidurali) jew titqiba fis-sinsla tad-dahar/epidurali, pazjenti kkurati b'sustanzi antitrombotiċi għall-prevenzjoni ta' komplikazzjonijiet tromboemboliċi huma f'riskju li jiżviluppaw ematoma epidurali jew fis-sinsla tad-dahar li tista' twassal għal paralisi fit-tul jew permanenti. Ir-riskju ta' dawn l-avvenimenti jista' jiżdied bl-użu wara operazzjoni ta' kateters epidurali *indwelling* jew bl-użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li jaffettwaw l-emostasi. Ir-riskju jista' jiżdied ukoll minn titqib epidurali jew fis-sinsla tad-dahar trawmatiku jew ripetut. Il-pazjenti għandhom jiġu monitorjati b'mod frekwenti għal sinjali u sintomi ta' indeboliment newroloġiku (eż. tnmnim jew dgħjufija fir-riglejn, disfunzjoni tal-imsaren jew tal-bużzieqa tal-awrina). Jekk jiġi osservat kompromess newroloġiku, tkun meħtieġa dijanjosi u kura urġenti. Qabel l-intervent newroassjali t-tabib għandu jikkunsidra l-benefiċċju potenzjali kontra ir-riskju f'pazjenti li jiehdu sustanzi kontra l-koagulazzjoni jew f'pazjenti li se jiehdu sustanzi kontra l-koagulazzjoni għal tromboprofilassi. M'hemmx l-ebda esperjenza klinika bl-użu ta' 20 mg rivaroxaban f'dawn is-sitwazzjonijiet.

Biex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' fsada assoċjata mal-użu fl-istess waqt ta' rivaroxaban u anestesija newroassjali (epidurali/fis-sinsla tad-dahar) jew titqiba fis-sinsla tad-dahar, ikkunsidra l-profil farmakokinetiku ta' rivaroxaban. Tqeghid jew tneħħija ta' kateter epidurali jew titqiba lumbari huwa l-aħjar li jitwettqu meta l-effett kontra l-koagulazzjoni ta' rivaroxaban huwa stmat li hu baxx. Madankollu, il-hin eżatt biex jintlaħaq effett kontra l-koagulazzjoni baxx biżżejjed f'kull pazjent mhux magħruf u għandu jintiżen kontra l-urġenza ta' proċedura dijanjostika.

Biex jitneħħa kateter epidurali u bbażat fuq il-karatteristiċi PK ġenerali għandhom jgħaddu mill-inqas 2x *half-life*, jiġifieri mill-inqas 18-il siegħa f'pazjenti adulti żgħażaġh u 26 siegħa f'pazjenti anzjani wara l-aħħar għoti ta' rivaroxaban (ara sezzjoni 5.2). Wara t-tneħħija tal-kateter, għandhom jgħaddu

mill-inqas 6 sigħat qabel tingħata d-doża li jmiss ta' rivaroxaban.

Jekk isehh titqib trawmatiku l-ghoti ta' rivaroxaban għandu jiġi pospost għal 24 siegħa.

M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar iż-żmien tat-tqegħid jew tneħħija ta' kateter newroassjali fit-tfal waqt li jkunu qed jirċievu Rivaroxaban Accord. F'dawn il-każijiet, waqqaf rivaroxaban u kkunsidra sustanza parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demem li tagħxi għal żmien qasir.

Rakkomandazzjonijiet ta' dożagġ qabel u wara proċeduri invażivi u intervent kirurġiku

Jekk tkun meħtieġa proċedura invażiva jew intervent kirurġiku, Rivaroxaban Accord 20 mg għandu jitwaqqaf mill-inqas 24 siegħa qabel l-intervent, jekk hu possibbli u skont il-gudizzju kliniku tat-tabib. Jekk il-proċedura ma tistax tiġi ttardjata ir-riskju akbar ta' fsada għandu jiġi mqabbel mal-urġenza tal-intervent.

Wara l-proċedura invażiva jew l-intervent kirurġiku Rivaroxaban Accord għandu jerġa' jinbeda malajr kemm jista' jkun jekk il-qagħda klinika tippermetti u tkun giet stabbilita emostasi adegwata kif determinat mit-tabib li qed jikkura (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni anzjana

Żieda fl-età tista' iżżid ir-riskju emorraġiku (ara sezzjoni 5.2).

Reazzjonijiet dermatoloġiċi

Reazzjonijiet serji tal-ġilda, li jinkludu is-sindrome ta' Stevens-Johnson/nekrolisi tossika tal-epidermide u s-sindrome DRESS, ġew irrappurtati waqt sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq f'assoċjazzjoni mal-użu ta' rivaroxaban (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti jidhru li huma fl-ogħla riskju għal dawn ir-reazzjonijiet kmieni fil-kors tat-terapija: fil-maġġoranza tal-każijiet il-bidu tar-reazzjoni ssehh fl-ewwel ġimgħat ta' trattament. Rivaroxaban għandu jitwaqqaf mal-ewwel dehra ta' raxx sever tal-ġilda (eż. li jkun qed jinfirex, qawwi u/jew bl-infafet), jew kwalunkwe sinjal ieħor ta' sensittività eċċessiva flimkien ma' leżjonijiet fil-mukoża.

Informazzjoni dwar sustanzi mhux attivi

Rivaroxaban Accord fih lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, defiċjenza totali ta' lactase jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose, m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

Dan il-prodott medicinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Il-firxa ta' interazzjonijiet fil-popolazzjoni pedjatrika mhix magħrufa. Id-*data* dwar interazzjonijiet imsemmija hawn taht giet miksuba mill-adulti u t-twissijiet fis-sezzjoni 4.4 għandhom jiġu kkunsidrati għall-popolazzjoni pedjatrika.

Inibituri ta' CYP3A4 u ta' P-gp

L-ghoti ta' rivaroxaban flimkien ma' ketoconazole (400 mg darba kuljum) jew ritonavir (600 mg darbtejn kuljum), wasslu għal żjieda ta' 2.6 darbiet / 2.5 darbiet fil-medja ta' l-AUC ta' rivaroxaban, u żjieda ta' 1.7 darbiet / 1.6 darbiet fil-medja ta' C_{max} ta' rivaroxaban, b'żidiet sinifikanti fl-effetti farmakodinamiċi li jistgħu jwasslu għal żjieda fir-riskju ta' fsada. Għalhekk, l-użu ta' rivaroxaban mhux irrakkomandat f'pazjenti li jkunu qed jirċievu kura sistemika fl-istess waqt b'azole-antimycotics bħal ketoconazole, itraconazole, voriconazole u posaconazole jew b'inibituri tal-protease tal-HIV. Dawn is-sustanzi attivi huma inibituri qawwija kemm ta' CYP3A4 kif ukoll ta' P-gp (ara sezzjoni 4.4).

Sustanzi attivi li jinibixxu b'mod qawwi wieħed biss mir-rotot ta' eliminazzjoni ta' rivaroxaban, CYP3A4 jew P-gp, huma mistennija li jżidu l-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' rivaroxaban fi

kwantità inqas. Per eżempju, clarithromycin (500 mg darbtejn kuljum), ikkunsidrat bħala inibitur qawwi ta' CYP3A4 u inibitur moderat ta' P-gp, wassal għal żjieda ta' 1.5 darbiet fil-medja ta' l-AUC ta' rivaroxaban u żjieda ta' 1.4 darbiet f' C_{max} . L-interazzjoni ma' clarithromycin x'aktarx li mhix klinikament rilevanti fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti iżda tista' tkun potenzjalment sinifikanti f'pazjenti b'riskju għoli. (Għall-pazjenti b'indeboliment renali: ara sezzjoni 4.4).

Erythromycin (500 mg tliet darbiet kuljum), li jinibixxi CYP3A4 u P-gp b'mod moderat, wassal għal żjieda ta' 1.3 darbiet fil-medja ta' l-AUC u C_{max} ta' rivaroxaban. L-interazzjoni ma' erythromycin x'aktarx li mhix klinikament rilevanti fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti iżda tista' tkun potenzjalment sinifikanti f'pazjenti b'riskju għoli. F'individwi b'indeboliment renali ħafif erythromycin (500 mg tliet darbiet kuljum) wassal għal żieda ta' 1.8 darbiet fl-AUC medja ta' rivaroxaban u żieda ta' 1.6 darbiet fis- C_{max} meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni renali normali. F'individwi b'indeboliment renali moderat, erythromycin wassal għal żieda ta' darbtejn fl-AUC medja ta' rivaroxaban u żieda ta' 1.6 darbiet fis- C_{max} meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni renali normali. L-effett ta' erythromycin jiżdied ma dak ta' indeboliment renali (ara sezzjoni 4.4).

Fluconazole (400 mg darba kuljum), ikkunsidrat bħala inibitur moderat ta' CYP3A4, wassal għal żjieda ta' 1.4 darbiet fl-AUC medja ta' rivaroxaban u żjieda ta' 1.3 darbiet f' C_{max} medja. L-interazzjoni ma' fluconazole x'aktarx li mhix klinikament rilevanti fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti iżda tista' tkun potenzjalment sinifikanti f'pazjenti b'riskju għoli. (Għall-pazjenti b'indeboliment renali: ara sezzjoni 4.4).

Peress li hemm disponibbli *data* klinika limitata b'dronedarone, għoti flimkien ma' rivaroxaban għandu jiġi evitat.

Sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm

Wara l-għoti ta' enoxaparin (doża waħda ta' 40 mg) flimkien ma' rivaroxaban (doża waħda ta' 10 mg), kien osservat effett addittiv fuq l-attività ta' kontra l-fattur Xa mingħajr l-ebda effetti oħrajn fuq it-testijiet tal-koagulazzjoni (PT, aPTT). Enoxaparin ma kellux effett fuq il-farmakokinetika ta' rivaroxaban.

Minhabba ż-żjieda fir-riskju ta' fsada, għandha tingħata attenzjoni jekk il-pazjenti jkunu kkurati fl-istess hin b'xi sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm oħrajn (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

NSAIDs/inibituri tal-aggregazzjoni tal-plejtlits

Ma kienx osservat titwil ta' rilevanza klinika fil-hin ta' fsada wara l-għoti ta' rivaroxaban (15 mg) flimkien ma' naproxen 500 mg. Madankollu, jista' jkun hemm individwi b'rispons farmakodinamiku iżjed prominenti.

Ma kienu osservati l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi jew farmakodinamiċi ta' sinifikanza klinika meta rivaroxaban ingħata flimkien ma' 500 mg ta' acetylsalicylic acid.

Clopidogrel (doża għolja tal-bidu ta' 300 mg segwita minn doża ta' manteniment ta' 75 mg) ma weriex interazzjoni farmakokinetika b'rivaroxaban (15 mg), iżda kienet osservata żjieda rilevanti fil-hin ta' fsada f'sotto-grupp ta' pazjenti li ma kienitx ikkorrelata ma' l-aggregazzjoni tal-plejtlits, P-selectin, jew mal-livelli ta' riċetturi ta' GPIIb/IIIa.

Għandha tingħata attenzjoni jekk il-pazjenti jkunu kkurati fl-istess waqt b'NSAIDs inkluż acetylsalicylic acid u b'inibituri ta' l-aggregazzjoni tal-plejtlits, għax dawn il-prodotti mediċinali tipikament iżidu r-riskju ta' fsada (ara sezzjoni 4.4).

SSRIs/SNRIs

Bħal b'sustanzi oħra kontra l-koagulazzjoni tad-demm tista' teżisti l-possibbiltà li l-pazjenti jkunu f'riskju akbar ta' fsada f'każ ta' użu flimkien ma' SSRIs jew SNRIs minhabba l-effett irrapportat tagħhom fuq il-plejtlits. Meta ntuża fl-istess waqt fil-programm kliniku ta' rivaroxaban, kienu osservati rati numerikament oghla ta' fsada klinikament rilevanti maġġuri jew mhux maġġuri fil-gruppi ta' trattament kollha.

Warfarin

Bidla tal-pazjenti mill-antagonist ta' vitamina K, warfarin (INR 2.0 sa 3.0) għal rivaroxaban (20 mg) jew minn rivaroxaban (20 mg) għal warfarin (INR 2.0 sa 3.0) żiedet il-hin ta' prothrombin/INR (Neoplastin) aktar minn b'mod addittiv (jistgħu jiġu osservati valuri individwali ta' INR sa 12), filwaqt li l-effetti fuq aPTT, inibizzjoni tal-attività ta' fattur Xa u l-potenzjal ta' thrombin endoġenu kienu addittivi.

Jekk ikun mixtieq li jiġu ttestjati l-effetti farmakodinamiċi ta' rivaroxaban matul il-perijodu ta' bidla, jistgħu jintużaw attività kontra l-fattur Xa, PICT, u Heptest għax dawn it-testijiet ma kinux affettwati minn warfarin. Fir- raba' jum wara l-aħħar doża ta' warfarin, it-testijiet kollha (inklużi PT, aPTT, inibizzjoni tal-attività ta' fattur Xa u ETP) irriflettaw biss l-effett ta' rivaroxaban.

Jekk ikun mixtieq li jiġu ttestjati l-effetti farmakodinamiċi ta' warfarin matul il-perijodu ta' bidla, il-kejl ta' INR jista' jintuża f' C_{trough} ta' rivaroxaban (24 siegħa wara t-tehid ta' qabel ta' rivaroxaban) għax dan it-test huwa affettwat b'mod żgħir hafna minn rivaroxaban f'dan il-waqt.

Ma kienux osservati interazzjonijiet farmakokinetiċi bejn warfarin u rivaroxaban.

Indotturi ta' CYP3A4

L-għoti ta' rivaroxaban flimkien ma' l-indottur qawwi ta' CYP3A4, rifampicin , wassal għal tnaqqis ta' madwar 50% fl-AUC medja ta' rivaroxaban, bi tnaqqis parallel fl-effetti farmakodinamiċi tiegħu. L-użu ta' rivaroxaban flimkien ma' indotturi qawwija oħrajn ta' CYP3A4 (eż. phenytoin, carbamazepine, phenobarbital jew St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)), jista' jwassal ukoll għal tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma. Għalhekk għoti flimkien ta' indotturi qawwija ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat sakemm il-pazjent ma jkunx osservat mill-viċin għal sinjali u sintomi ta' trombozi.

Terapiji fl-istess waqt oħrajn

Ma kienu osservati l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi jew farmakodinamiċi ta' sinifikanza klinika meta rivaroxaban ingħata flimkien ma' midazolam (substrat ta' CYP3A4), digoxin (substrat ta' P-gp), atorvastatin (substrat ta' CYP3A4 u P-gp) jew omeprazole (inibitur tal-pompi tal-protoni). Rivaroxaban la jinibixxi u lanqas jindotta isoformi maġġuri ta' CYP bħal CYP3A4.

Parametri tal-laboratorju

Il-parametri tat-tagħqid tad-demem (eż. PT, aPTT, Hep Test) huma affettwati kif mistenni mill-mod ta' azzjoni ta' rivaroxaban (ara sezzjoni 5.1).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' rivaroxaban ma ġewx stabbiliti f'nisa tqal. Studji fl-annimali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Minhabba l-potenzjal ta' tossiċità riproduttiva, r-riskju intrinsiku ta' fsada u l-evidenza li rivaroxaban jgħaddi mill-plaċenta, Rivaroxaban Accord huwa kontra-indikat waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jevitaw li joħorġu tqal waqt kura b'rivaroxaban.

Treddigh

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' rivaroxaban ma ġewx stabbiliti f'nisa li qed iredgħu. Tagħrif mill-annimali jindika li rivaroxaban jitneħħa fil-ħalib. Għalhekk, Rivaroxaban Accord huwa kontra-indikat waqt it-treddigh (ara sezzjoni 4.3). Għandha tittiehed deċiżjoni jekk jitwaqqafx it-treddigh jew jekk titwaqqafx/tastjieni mit-terapija.

Fertilità

Ma sarux studji speċifiċi b'rivaroxaban fuq il-bnedmin biex jiġu evalwati l-effetti fuq il-fertilità. Fi studju dwar il-fertilità maskili u femminili fuq il-firien ma kienux osservati effetti (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Rivaroxaban għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Kienu rrappurtati reazzjonijiet avversi bħal sinkope (frekwenza: mhux komuni) u sturdament (frekwenza: komuni)(ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li jkollhom esperjenza ta' dawn ir-reazzjonijiet avversa m'għandhomx isuqu jew ihaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Is-sigurtà ta' rivaroxaban ġiet evalwata fi tlettax-il studju piviali ta' fażi III (ara Tabella 1).

B'kollox, 69,608 pazjenti adulti f'dsatax-il studju ta' fażi III u 488 pazjent pedjatriku f'żewġ studji ta' fażi II u żewġ studji ta' fażi III kienu esposti għal rivaroxaban.

Tabella 1: Numru ta' pazjenti studjati, id-doża totali ta' kuljum u t-tul massimu tal-kura fi studji ta' fażi III fuq pazjenti adulti u pedjatriċi

Indikazzjoni	Numru ta' pazjenti*	Doża totali ta' kuljum	Tul massimu ta' kura
Prevenzjoni ta' tromboemboliżmu fil-vini (VTE - <i>venous thromboembolism</i>) f'pazjenti adulti li qed jagħmlu kirurġija ppjanata ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa	6,097	10 mg	39 ġurnata
Prevenzjoni ta' VTE f'pazjenti morda medikament	3,997	10 mg	39 ġurnata
Kura ta' trombożi fil-vini tal-fond (DVT), emboliżmu pulmonari (PE) u prevenzjoni ta' rikorrenza	6,790	Jum 1 - 21: 30 mg Jum 22 u 'l quddiem: 20 mg Wara mill-inqas 6 xhur: 10 mg jew 20 mg	21 xahar
Trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' rikorrenza ta' VTE fi trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom u fi tfal b'età ta' inqas minn 18-il sena wara l-bidu ta' trattament standard kontra l-koagulazzjoni tad-demm	329	Doża aġġustata għall-piż tal-ġisem biex jinkiseb esponiment simili għal dak osservat f'adulti ttrattati għal DVT b'20 mg rivaroxaban darba kuljum	12-il xahar
Prevenzjoni ta' puplesjia u ta' emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari	7,750	20 mg	41 xahar
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti wara sindrome akut koronarja (ACS – <i>acute coronary syndrome</i>)	10,225	5 mg jew 10 mg rispettivament, mogħti flimkien ma' ASA jew flimkien ma' ASA u clopidogrel jew ticlopidine	31 xahar
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti b'CAD/PAD	18,244	5 mg mogħtija flimkien ma' ASA jew 10 mg waħedhom	47 xahar
	3,256**	5 mg mogħtija flimkien ma' ASA	42 xahar

*Pazienti esposti għal tal-inqas doża waħda ta' rivaroxaban

** Mill-istudju VOYAGER PAD

Ir- reazzjonijiet avversi rappurtati bl-aktar mod komuni f'pazjenti li jirċievu rivaroxaban kienu fsad (ara wkoll sezzjoni 4.4. u “Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula” taħt) (Tabella 2). L-aktar fsad rappurtat b'mod komuni kien epistassi (4.5 %) u emorragija mill-apparat gastrointestinali (3.8 %).

Tabella 2: Rati ta' avvenimenti ta' fsada* u anemija f'pazjenti esposti ghal rivaroxaban matul l-istudji kompluti ta' fażi III fuq pazjenti adulti u pedjatriċi

Indikazzjoni	Kull fsada	Anemija
Prevenzjoni ta' tromboemboliżmu fil-vini (VTE) f'pazjenti adulti li qed jagħmlu kirurġija ppjanata ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa	6.8% tal-pazjenti	5.9% tal-pazjenti
Prevenzjoni ta' tromboemboliżmu fil-vini f'pazjenti medikament morda	12.6% tal-pazjenti	2.1% tal-pazjenti
Trattament ta' DVT, PE u prevenzjoni ta' rikorrenza	23% tal-pazjenti	1.6% tal-pazjenti
Trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' rikorrenza ta' VTE fi trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom u fi tfal b'età ta' inqas minn 18-il sena wara l-bidu ta' trattament standard kontra l-koagulazzjoni tad-demm	39.5% tal-pazjenti	4.6% tal-pazjenti
Prevenzjoni ta' puplesjia u ta' emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari	28 kull 100 sena ta' pazjent	2.5 kull 100 sena ta' pazjent
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti wara ACS	22 kull 100 sena ta' pazjent	1.4 kull 100 sena ta' pazjent
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti b'CAD/PAD	6.7 kull 100 sena ta' pazjent	0.15 kull 100 sena ta' pazjent**
	8.38 kull 100 sena ta' pazjent [#]	0.74 kull 100 sena ta' pazjent*** [#]

* Għall-istudji kollha ta' rivaroxaban l-avvenimenti kollha ta' fsada huma miġbura, irrappurtati u aġġudikati.

** FI-istudju COMPASS, hemm inċidenza baxxa ta' anemija peress li ġie applikat approċċ selettiv għall-ġbir ta' avvenimenti avversi

*** Ġie applikat approċċ selettiv għall-ġbir ta' avvenimenti avversi

Mill-istudju VOYAGER PAD

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi rappurtati b'rivaroxaban f'pazjenti adulti u pedjatriċi huma miġbura fil-qosor f'Tabella 3 taħt skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi (f'MedDRA) u l-frekwenza.

Il-frekwenza hija definita bħala:

komuni ħafna ($\geq 1/10$)

komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)

mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$)

rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$)

rari ħafna ($< 1/10,000$)

mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid- data disponibbli)

Tabella 3: Ir-reazzjonijiet avversi kollha rrappurtati f'pazjenti adulti fi studji kliniċi ta' fażi III jew matul l-użu ta' wara t-tqeghid fis-suq* u f'żewġ studji ta' fażi II u żewġ studji ta' fażi III f'pazjenti pedjatriċi

Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna	Mhux magħruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika				
Anemija (li tinkludi l-parametri rispettivi tal-laboratorju),	Tromboċitosi (li tinkludi żjieda fl-ghadd tal-plejtlits) ^A , Tromboċitopenija			
Disturbi fis-sistema immuni				
	Reazzjoni allergika, dermatite allergika, Anġjoedima u edima allergika		Reazzjonijiet anafilattiċi inkluż xokk anafilattiku	
Disturbi fis-sistema nervuża				
Sturdament, uġiġħ ta' ras	Emorraġija ċerebrali u fil-kranju, sinkope			
Disturbi fl-ghajnejn				
Emorraġija fl-ghajnejn (li tinkludi fsada fil-konġuntiva)				
Disturbi fil-qalb				
	Takikardija			
Disturbi vaskulari				
Pressjoni baxxa, ematoma				
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali				
Fsada mill-imnieher, emoptisi			Pnewmonja eosinofilika	
Disturbi gastro-intestinali				
Fsada mill-hanek, emorraġija fl-apparat gastro-intestinali (li tinkludi emorraġija mir-rektum), uġiġħ gastro-intestinali u addominali, dispepsja, tqalligh, stitikezza ^A , dijarea, rimettar ^A	Halq xott			

Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghruf
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				
Żieda fit-transaminases	Indeboliment tal-fwied, Żieda fil-bilirubina, żieda ta' alkaline phosphatase ^A fid-demm, żieda ta' GGT ^A	Suffeġra, żieda fil-bilirubina konjugata (flimkien ma' jew mingħajr żieda fl-istess waqt ta' ALT), Kolestasi, Epatite (inkluż hsara epatoċellulari)		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda				
Ħakk (li jinkludi każijiet mhux komuni ta' ħakk ġeneralizzat), raxx, ekimozi, emorraġija mill-ġilda u taħt il-ġilda	Urtikarja		Sindrome ta' Stevens-Johnson / Nekrolisi Tossika tal-Epidermide, sindrome DRESS	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi				
Uġiġħ fl-estremittajiet ^A	Fsada fil-ġogi	Emorraġija fil-muskoli		Sindrome tal-kompartiment sekondarju għall-fsada
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja				
Emorraġija fl-apparat urinogenitali (li tinkludi demm fl-awrina u mestrwazzjoni esagerata ^B), indeboliment renali (li jinkludi żjieda tal-kreatinina fid-demm, żjieda tal-urea fid-demm) ^A				Insuffiċjenza tal-kliewi/insuffiċjenza akuta tal-kliewi sekondarja għall-fsada suffiċjenti biex tikkawża ipoperfużjoni, Nefropatija relatata ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm

Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghruf
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata				
Deni, edima periferali, tnaqqis fis-saħħa u l-enerġija ġenerali (li jinkludi għeja, astenja)	Ma thossokx tajjeb (li jinkludi telqa ġeneralizzata)	Edima lokalizzata ^A		
Investigazzjonijiet				
	Żjieda fl-LDH ^A , żjieda fl-lipase ^A , żjieda fl-amylase ^A			
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura				
Emorraġija wara xi proċedura (li tinkludi anemija wara kirurġija, u emorraġija minn ferita), tbengil, tnixxija mill-ferita ^A	Tnixxija mill-ferita ^A	Pseudoanewriżma vaskulari ^C		

A: osservati fil-prevenzjoni ta' VTE f'pazjenti adulti li jagħmlu kirurġija ippjanata ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppaB: osservat waqt il-kura ta' DVT, PE u fil-prevenzjoni ta' rikorrenza bħala komuni hafna f'nisa <55 sena

Ĉ: osservat bħala mhux komuni fil-prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti wara ACS (wara intervent perkutanju fil-qalb)

* Ġie applikat approċċ selettiv speċifikat minn qabel għall-ġbir ta' avvenimenti avversi fi studji magħżula ta' fażi III. L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ma żdieditx u ma ġiet identifikata l-ebda reazzjoni avversa tal-medicina ġdida wara l-analiżi ta' dawn l-istudji.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Minhabba l-mod ta' azzjoni farmakoloġika, l-użu ta' rivaroxaban jista' jkun assoċjat ma' żjieda fir-riskju ta' fsada mohbija jew li tidher minn kull tessut jew organu, li tista' tirriżulta f'anemija wara l-emorraġija. Is-sinjali, sintomi, u s-severità (inkluż riżultat fatali) se jvarjaw skont il-post u l-grad, jew skont il-vastità tal-fsada u/jew anemija (ara sezzjoni 4.9 "Immaniġġar ta' Fsada").

Fl-istudji kliniċi fsada mill-mukuża (jiġifieri epistassi, mill-ħanek, gastro-intestinali, sistema ġenitali u tal-awrina inklużi fsada mhux normali mill-vaġina jew żieda ta' fsada menstruwal) u anemija kienu osservati aktar ta' spiss waqt kura fit-tul b'rivaroxaban meta mqabbla ma' kura b'VKA. Għalhekk, minbarra sorveljanza klinika adegwata, ittestjar tal-laboratorju tal-emoglobina/ematokrita jista' jkun ta' valur biex jinkixef fsad li ma jidhirx u jikkwantifika r-rilevanza klinika ta' fsada evidenti, kif meqjus xieraq. Ir-riskju ta' fsad jista' jiżdied f'ċertu gruppi ta' pazjenti, eż. daww il-pazjenti bi pressjoni arterjali għolja severa mhux ikkontrollata u/jew kura fl-istess waqt li għandha effett fuq l-emostasi (ara sezzjoni 4.4 "Riskju ta' emorraġija"). Fsada mestrwali tista' tkun intensifikata u/jew imtawwla. Komplikazzjonijiet emorraġiċi jistgħu jidhru bħala dgħjufija, dehra pallida, sturdament, uġiġħ ta' ras jew nefha mhux spjegata, qtugħ ta' nifs u xokk mhux spjegat. F'xi każijiet bħala konsegwenza ta' anemija kienu osservati sintomi ta' iskemija kardijaka bħal uġiġħ fis-sider jew angina pectoris.

Komplikazzjonijiet magħrufa sekondarji għal fsada severa bħal sindrome tal-kompartiment u insuffiċjenza tal-kliwi kkwżati minn perfużjoni baxxa, jew nefropatija relatata ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demmi kienu rrapportati b'rivaroxaban. Għalhekk, il-possibbiltà ta' emorraġija għandha tkun ikkunsidrata fl-evalwazzjoni tal-kondizzjoni f'kull pazjent li jkun inghata sustanza kontra l-koagulazzjoni tad-demmi.

Popolazzjoni pedjatrika

It-trattament ta' VTE u l-prevenzjoni tar-rikorrenza ta' VTE

Il-valutazzjoni tas-sigurtà fit-tfal u l-adolesxenti hija bbażata fuq id-*data* dwar is-sigurtà minn żewġ studji ta' fażi II u studju wiehed ta' fażi III, open-label u kkontrollati b'sustanza attiva f'pazjenti pedjatriki mit-twelid sa inqas minn 18-il sena. Is-sejbiet tas-sigurtà ġeneralment kienu simili bejn rivaroxaban u l-paragun fid-diversi gruppi ta' età pedjatrika. B'mod globali, il-profil tas-sigurtà fl-412-il tifel u tifla u adolesxenti ttrattati b'rivaroxaban kien simili għal dak osservat fil-popolazzjoni adulta u konsistenti tul is-sottogruppi tal-età, għalkemm il-valutazzjoni hija limitata mill-għadd żgħir ta' pazjenti.

F'pazjenti pedjatriki, uġiġh ta' ras (komuni hafna, 16.7%), deni (komuni hafna, 11.7%), epistasi (komuni hafna, 11.2%), rimettar (komuni hafna, 10.7%), takikardija (komuni, 1.5%), żieda fil-bilirubina (komuni, 1.5%) u żieda fil-bilirubina konjugata (mhux komuni, 0.7%) kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti meta mqabbla mal-adulti. Konsistenti mal-popolazzjoni adulta, menorraġġa kienet osservata f'6.6% (komuni) tal-adolesxenti nisa wara l-ewwel mestrwazzjoni. Tromboċitopenija kif osservata fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq fil-popolazzjoni adulta kienet komuni (4.6%) fi studji kliniċi pedjatriki. Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina f'pazjenti pedjatriki kienu primarjament ħfief sa moderati fis-severità.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendix V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Fl-adulti, kienu rrapportati każijiet rari ta' doża eċċessiva sa 1,960 mg. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat bir-reqqa għal kumplikazzjonijiet ta' fsada jew reazzjonijiet avversi oħra (ara sezzjoni "Immaniġġar ta' fsada"). Hemm *data* limitata disponibbli fit-tfal. Minhabba assorbiment limitat huwa mistenni effett massimu bl-ebda żjieda oħra fl-esponiment medju fil-plażma b'doži supratherapewtiċi ta' 50 mg rivaroxaban jew aktar fl-adulti, madankollu, m'hemm l-ebda *data* disponibbli b'doži supratherapewtiċi fit-tfal.

Hemm disponibbli sustanza speċifika li tregġa' lura (andexanet alfa) li tantagonizza l-effett farmakodinamiku ta' rivaroxaban għall-adulti iżda dan mhux stabbilit fit-tfal (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' andexanet alfa).

Jista' jkun ikkunsidrat l-użu ta' faħam attiv biex inaqqas l-assorbiment f'każ ta' doża eċċessiva ta' rivaroxaban.

Immaniġġar ta' fsada

Jekk isseħh kumplikazzjoni ta' fsada fl-pazjent li qed jirċievi rivaroxaban, l-għoti li jmiss ta' rivaroxaban għandu jiġi ttardjat jew il-kura għandha titwaqqaf kif jixraq. Rivaroxaban għandu half-life ta' madwar 5 sa 13-il siegħa fl-adulti. Il-half-life fit-tfal stmata bl-użu ta' modi ta' mmudellar tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni (popPK - *population pharmacokinetic*) hija iqsar (ara sezzjoni 5.2). L-immaniġġar għandu jkun individwalizzat skont is-severità u l-post tal-emorraġġa. Kura sintomatika xierqa, bħal kompressjoni mekkanika (eż. għall-epistassi severa), emostasi kirurġika flimkien ma' proċeduri ta' kontroll ta' fsada, sostituzzjoni ta' fluwidu u appoġġ emodinamiku, prodotti tad-dem (ċelluli ħomor ippakkjati jew plazma friska ffrizata, skont l-anemija assoċjata jew koagulopatija) jew plejtlits, jistgħu jintużaw skont il-htieġa.

Jekk il-fsada ma tkunx tista' tiġi kkontrollat permezz tal-miżuri msemmija fuq, għandu jiġi kkunsidrat l-għoti ta' sustanza speċifika li tregġa' lura lill-inibitur tal-fattur Xa (andexanet alfa), li tantagonizza l-effett farmakodinamiku ta' rivaroxaban, jew l-għoti ta' sustanza speċifika li tgħin fil-koagulazzjoni, bħal konċentrat ta' kumpless ta' prothrombin (PCC), konċentrat ta' kumpless ta' prothrombin attiv (APCC) jew fattur VIIa rikombinanti (r-FVIIa). Madankollu, bħalissa hemm esperjenza klinika limitata hafna bl-użu ta' dawn il-prodotti mediċinali f'adulti u fi tfal li jkun qad jirċievu rivaroxaban. Ir-rakkomandazzjoni hija bbażata wkoll fuq tagħrif mhux kliniku limitat. Għoti mill-ġdid ta' fattur VIIa rikombinanti għandu jiġi kkunsidrat u ttitrat skond it-titjib tal-fsada. Skont id-disponibilità

lokali, konsultazzjoni ma' espert tal-koagulazzjoni għandha tigi kkunsidrata f'każ ta' fsad maġġuri (ara sezzjoni 5.1).

Mhux mistenni li protamine sulphate u vitamina K jaffettwaw l-attività kontra l-koagulazzjoni ta' rivaroxaban. Hemm esperjenza limitata b'tranexamic acid u m'hemmx esperjenza b'aminocaproic acid u aprotinin f'adulti li jkunu qed jirċievu rivaroxaban. M'hemm l-ebda esperjenza dwar l-użu ta' dawn is-sustanzi fi tfal li jkunu qed jirċievu rivaroxaban. La hemm raġuni fundamentali xjentifika għall-benefiċċju, lanqas esperjenza bl-użu tal-emostatiku sistemiku desmopressin f'individwi li jkunu qed jirċievu rivaroxaban. Minhabba l-livell għoli ta' twaħħil mal-proteini fil-plażma, rivaroxaban mhux mistenni li jitneħħa bid-dijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antitrombotiċi, inibituri diretti tal-fattur Xa, Kodiċi ATC: B01AF01

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Rivaroxaban huwa inibitur dirett selettiv ħafna tal-fattur Xa b'biodisponibilità orali. Inibizzjoni tal-fattur Xa jinterrompi r-rotta intrinsika u ekstrinsika tal-kaskata tal-koagulazzjoni tad-demem, u b'hekk jinibixxi kemm il-formazzjoni ta' thrombin kif ukoll l-iżviluppi ta' trombi. Rivaroxaban ma jinibixxi thrombin (fattur II attiv) u ma ġew dimostrati l-ebda effetti fuq il-plejtlits.

Effetti farmakodinamiċi

Inibizzjoni dipendenti mid-doża ta' l-attività tal-fattur Xa kienet osservata fil-bnedmin. Jekk Neoplastin jintuża għall-assay, il-hin ta' protrombin (PT) huwa nfluwenzat minn rivaroxaban b'mod li jiddependi mid-doża, b'korrelazzjoni mill-qrib mal-konċentrazzjonijiet fil-plażma (valur $r = 0.98$). Reaġents oħrajn jagħtu riżultati differenti. Il-qari tar-riżultat għal PT għandha ssir fi ftit sekondi, għax l-INR huwa kkalibrat u vverifikat biss għal coumarins, u ma jistax jintuża għal l-ebda sustanza kontra l-koagulazzjoni oħra.

F'pazjenti li jkunu qed jirċievu rivaroxaban għall-kura ta' DVT u PE u għall-prevenzjoni ta' rikorrenza, il-percentiles 5/95 għal PT (Neoplastin) 2 - 4 sigħat wara li tittiehed il-pillola (i.e. fil-hin tal-effett massimu) għal 15 mg rivaroxaban darbtejn kuljum varjaw minn 17 sa 32 s u għal 20 mg rivaroxaban darba kuljum minn 15 sa 30 s. Fl-aktar punt baxx (8 - 16-il siegħa wara t-teħid tal-pillola) il-percentiles 5/95 għal 15 mg darbtejn kuljum varjaw minn 14 sa 24 s u għal 20 mg darba kuljum (18 - 30 siegħa wara t-teħid tal-pillola) varjaw minn 13 sa 20 s.

F'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atrju mhux valvulari li qed jirċievu rivaroxaban għall-prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku, il-percentiles 5/95 għal PT (Neoplastin) 1 - 4 sigħat wara li tittiehed il-pillola (i.e. il-hin tal-effett massimu) f'pazjenti kkurati b'20 mg darba kuljum varja minn 14 sa 40 s u f'pazjenti b'indeboliment renali moderat ikkurati bi 15 mg darba kuljum minn 10 sa 50 s. Fl-aktar punt baxx (16 - 36 siegħa wara t-teħid tal-pillola) il-percentiles 5/95 f'pazjenti kkurati b'20 mg darba kuljum varjaw minn 12 sa 26 s u f'pazjenti b'indeboliment renali moderat ikkurati bi 15 mg darba kuljum varjaw minn 12 sa 26 s.

Fi studju dwar il-farmakoloġija klinika fuq l-inverżjoni tal-farmakodinamika ta' rivaroxaban f'individwi adulti f'saħħithom ($n=22$), kienu evalwati l-effetti ta' doži singoli (50 IU/kg) ta' żewġ tipi differenti ta' PCCs, PCC ta' 3 fatturi (Fatturi II, IX u X) u PCC ta' 4 fatturi (Fatturi II, VII, IX u X). Il-PCC ta' 3 fatturi naqqas il-valuri medji ta' Neoplastin PT b'madwar 1.0 sekonda fi żmien 30 minuta, meta mqabbel ma' tnaqqis ta' madwar 3.5 sekondi osservat bil-PCC ta' 4 fatturi. B'kuntrast, il-PCC ta' 3 fatturi kellu effett globali akbar u aktar mgħaġġel fuq l-inverżjoni ta' bidliet fil-generazzjoni ta' thrombin endoġenu mill-PCC ta' 4 fatturi (ara sezzjoni 4.9).

Il-hin parzjali ta' tromboplastina attivata (aPTT) u HepTest ukoll huma mtawwla b'mod li jiddependi mid-doża; madankollu, dawn mhumiex irrakkomandati biex jevalwaw l-effett farmakodinamiku ta' rivaroxaban.

M'hemmx b'zonn ta' monitoraġġ tal-parametri tal-koagulazzjoni waqt kura b'rivaroxaban f'rutina klinika. Madankollu, jekk klinikament indikat il-livelli ta' rivaroxaban jistgħu jiġu mkejja permezz ta' testijiet kwantitattivi kkalibrati li jkejju l-attività kontra l-fattur Xa (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

L-assays ta' PT (reagent ta' neoplastin), aPTT, u anti-Xa (b'test kwantitattiv ikkalibrat) juru korrelazzjoni mill-qrib mal-koncentrazzjonijiet fil-plażma fit-tfal. Il-korrelazzjoni bejn anti-Xa u l-koncentrazzjonijiet fil-plażma hija lineari b'inklinazzjoni qrib 1. Jistgħu jsejnhu diskrepanzi individwali b'valuri ta' anti-Xa oġġla jew aktar baxxi meta mqabbla mal-koncentrazzjonijiet korrispondenti fil-plażma. M'hemmx b'zonn ta' monitoraġġ ta' rutina tal-parametri tal-koagulazzjoni waqt trattament kliniku b'rivaroxaban. Madankollu, jekk indikat klinikament, il-koncentrazzjonijiet ta' rivaroxaban jistgħu jitkejju permezz ta' testijiet ikkalibrati kwantitattivi għal anti-Factor Xa f' mcg/L (ara t-tabella 13 fis-sezzjoni 5.2 għall-firxa tal-koncentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma osservati fit-tfal). Il-limitu l-aktar baxx ta' kwantifikazzjonijiet għandu jiġi kkunsidrat meta t-test għal anti-Xa jintuża biex jikkwantifika l-koncentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma fit-tfal. Ma għie stabbilit l-ebda limitu għall-effikaċja jew għal avvenimenti ta' sigurtà.

Effikaċja klinika u sigurtà

Prevenzjoni ta' puplesija u ta' emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari
Il-programm kliniku ta' rivaroxaban kien maħsub biex juri l-effikaċja ta' rivaroxaban għall-prevenzjoni ta' puplesija u ta' emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari.

Fl-istudju piviali double-blind ROCKET-AF, 14,264 pazjent ġew assenjat għal rivaroxaban 20 mg darba kuljum (15 mg darba kuljum f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' 30-49ml/min) jew għal warfarin ittitrat għal INR immirat ta' 2.5 (firxa terapewtika 2.0 sa 3.0). Il-ħin medjan fuq il-kura kien ta' 19-il xahar u t-tul globali tal-kura kien sa 41-il xahar.

34.9% tal-pazjenti kienu kkurati b'acetylsalicylic acid u 11.4% kienu kkurati b'antiarritmiċi ta' klassi III inkluż amiodarone.

Rivaroxaban ma kienx inferjuri għal warfarin għall-mira primarja komposta minn puplesija u emboliżmu sistemiku mhux fis-CNS. Fil-popolazzjoni fuq kura skont il-protokol, puplesija jew emboliżmu sistemiku sehhew f'188 pazjent fuq rivaroxaban (1.71% kull sena) u f'241 fuq warfarin (2.16% kull sena) (HR 0.79; 95% CI, 0.66 - 0.96; P<0.001 għal nuqqas ta' inferjorità). Fost il-pazjenti randomised kollha analizzati skont ITT, avvenimenti primarji sehhew f'269 fuq rivaroxaban (2.12% kull sena) u f'306 fuq warfarin (2.42% kull sena) (HR 0.88; 95% CI, 0.74 - 1.03; P<0.001 għal nuqqas ta' inferjorità; P=0.117 għal superjorità). Riżultati ta' miri sekondarji kif ittestjati b'ordni ġenarkika fl-analizi ITT huma murija f'Tabella 4.

Fost pazjenti fil-grupp ta' warfarin, valuri tal-INR kienu fil-firxa terapewtika (2.0 sa 3.0) medja ta' 55% tal-ħin (medjan, 58%; firxa *interquartile*, 43 sa 71). L-effett ta' rivaroxaban ma varjax tul il-livell ta' TTR ċentrali (ħin fil-firxa ta' INR Immirat ta' 2.0 - 3.0) fil-*quartiles* tal-istess daqs (P=0.74 għall-interazzjoni). Fl-oġġla *quartile* skont iċ-ċentru, il-Proporzjon ta' Periklu (HR - Hazard Ratio) b'rivaroxaban kontra warfarin kien ta' 0.74 (95% CI, 0.49 - 1.12).

Ir-rati ta' inċidenza għar-riżultat prinċipali ta' sigurtà (avvenimenti ta' fsada klinikament rilevanti maġġuri u mhux maġġuri) kienu simili għaž-żewġ gruppi ta' kura (ara Tabella 5).

Tabella 4: Riżultati tal-effikaċja minn ROCKET AF ta' fażi III

Popolazzjoni taht studju	Analizi tal-effikaċja f'Pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari		
Doża għall-kura	Rivaroxaban 20 mg darba kuljum (15 mg darba kuljum f'pazjenti b'indeboliment renali moderat)	Warfarin ittitrat għall-INR immirat ta' 2.5 (firxa terapewtika 2.0 sa 3.0)	HR (95% CI) valur p, test għal superjorità
	Rata ta' avveniment (100 pt-yr)	Rata ta' avveniment (100 pt-yr)	
Puplesija u emboliżmu sistemiku mhux fis-CNS	269 (2.12)	306 (2.42)	0.88 (0.74 - 1.03) 0.117
Puplesija u emboliżmu sistemiku mhux fis-CNS u mewt vaskulari	572 (4.51)	609 (4.81)	0.94 (0.84 - 1.05) 0.265
Puplesija u emboliżmu sistemiku mhux fis-CNS, mewt vaskulari u infart mijokardijaku	659 (5.24)	709 (5.65)	0.93 (0.83 - 1.03) 0.158
Puplesija	253 (1.99)	281 (2.22)	0.90 (0.76 - 1.07) 0.221
Emboliżmu sistemiku mhux fis-CNS	20 (0.16)	27 (0.21)	0.74 (0.42 - 1.32) 0.308
Infart mijokardijaku	130 (1.02)	142 (1.11)	0.91 (0.72 - 1.16) 0.464

Tabella 5: Riżultati ta' sigurtà minn ROCKET AF ta' fażi III

Popolazzjoni taht studju	Pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari^{a)}		
Dożaġġ tal-kura	Rivaroxaban 20 mg darba kuljum (15 mg darba kuljum f'pazjenti b'indeboliment renali moderat) Rata ta' avveniment (100 pt-yr)	Warfarin ittitrat għall-INR immirat ta' 2.5 (firxa terapewtika 2.0 sa 3.0) Rata ta' avveniment (100 pt-yr)	Proporzjon ta' periklu (95% CI) valur p
Avvenimenti ta' fsada maġġuri u mhux maġġuri ta' rilevanza klinika	1,475 (14.91)	1,449 (14.52)	1.03 (0.96 - 1.11) 0.442
Avvenimenti ta' fsada maġġuri	395 (3.60)	386 (3.45)	1.04 (0.90 - 1.20) 0.576
Mewt minħabba fsada*	27 (0.24)	55 (0.48)	0.50 (0.31 - 0.79) 0.003
Fsada kritika minn organu*	91 (0.82)	133 (1.18)	0.69 (0.53 - 0.91) 0.007
Emorraġija fil-kranju*	55 (0.49)	84 (0.74)	0.67 (0.47 - 0.93) 0.019
Tnaqqis fl-emoglobina*	305 (2.77)	254 (2.26)	1.22 (1.03 - 1.44) 0.019
Trasfużjoni ta' żewġ unitajiet jew aktar ta' ċelluli ħomor tad-demm ippakkjati jew ta' demm shih*	183 (1.65)	149 (1.32)	1.25 (1.01 - 1.55) 0.044
Avvenimenti ta' fsada mhux maġġuri ta' rilevanza klinika	1,185 (11.80)	1,151 (11.37)	1.04 (0.96 - 1.13) 0.345
Mortalità minn kull kawża	208 (1.87)	250 (2.21)	0.85 (0.70 - 1.02) 0.073

a) popolazzjoni ta' sigurtà fuq kura

* Nominalment sinifikanti

Minbarra l-istudju ta' fażi III ROCKET AF, twestaq studju prospettiv, bi grupp wiehed, wara l-awtorizzazzjoni, mingħajr intervent, open-label, ta' ko-orti (XANTUS) b'aġġudikazzjoni tar-riżultati ċentrali inkluzi avvenimenti tromboemboliċi u fsada maġġuri. 6,704 pazjent b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari kienu rreġistrati għall-prevenzjoni ta' puplesija u ta' emboliżmu sistemiku mhux tas-sistema nervuża ċentrali (CNS - *central nervous system*) fil-prattika klinika. Il-punteġġ medju ta' CHADS₂ kien ta' 1.9 u l-punteġġ medju ta' HAS-BLED kien ta' 2.0 f'XANTUS, meta mqabbel mal-punteġġ medju ta' CHADS₂ u HAS-BLED ta' 3.5 u 2.8 f'ROCKET AF, rispettivament. Fsada maġġuri seħhet fi 2.1 għal kull 100 sena ta' pazjent. Emorraġija fatali kienet irrappurtata f'0.2 għal kull 100 sena ta' pazjent u emorraġija fil-kranju f'0.4 għal kull 100 sena ta' pazjent. Puplesija jew emboliżmu sistemiku mhux tas-CNS kienu rreġistrati f'0.8 għal kull 100 sena ta' pazjent. Dawn l-osservazzjonijiet fil-prattika klinika huma konsistenti mal-profil tas-sigurtà stabbilit f'din l-indikazzjoni.

Fi studju ta' wara l-awtorizzazzjoni, mingħajr intervent, f'aktar minn 162,000 pazjent minn erba' pajjiżi, rivaroxaban gie preskritt għall-prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni atrijali mhux valvulari. Ir-rata ta' avveniment għal puplesija iskemika kienet ta' 0.70 (95% CI 0.44 - 1.13) għal kull 100 sena ta' pazjent. Fsada li rriżultat fi dħul fl-isptar seħħet b'rati ta' avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent ta' 0.43 (95% CI 0.31 - 0.59) għal fsada intrakranjali, 1.04 (95% CI 0.65 - 1.66) għal fsada gastrointestinali, 0.41 (95% CI 0.31 - 0.53) għal fsada urogenitali u 0.40 (95% CI 0.25 - 0.65) għal fsada oħra.

Pazjenti li se jagħmlu kardjoverżjoni

Twettaq studju esploratorju prospettiv, randomised, open-label, multiċentriku, b'evalwazzjoni blinded fil-punt finali (X-VERT) fuq 1504 pazjenti (li qatt ma ħadu sustanzi orali kontra l-koagulazzjoni tad-demem u kkurati minn qabel) b'fibrillazzjoni atrijali mhux valvulari skedati għal kardjoverżjoni biex iqabbel rivaroxaban ma' VKA aġġustati għad-doża (randomised 2:1), għall-prevenzjoni ta' episodji kardjovaskulari. Intużaw strateġiji ta' kardjoverżjoni ggwidata minn TEE (1 - 5 ijiem ta' kura minn qabel) jew konvenzjonali (mill-inqas tliet ġimgħat ta' kura minn qabel). Ir-riżultat primarju tal-effikaċja (kull puplesija, attakk iskemiku temporanju, emboliżmu sistemiku mhux tas-CNS, infart mijokardijaku (MI - *myocardial infarction*) u mewt kardjovaskulari) seħħew f'5 (0.5%) pazjenti fil-grupp ta' rivaroxaban (n = 978) u 5 (1.0%) pazjenti fil-grupp ta' VKA (n = 492; RR 0.50; CI ta' 95% 0.15-1.73; popolazzjoni ITT modifikata). Ir-riżultat prinċipali tas-sigurtà (fsada maġġuri) seħħ f'6 (0.6%) u 4 (0.8%) pazjenti fil-gruppi ta' rivaroxaban (n = 988) u VKA (n = 499), rispettivament (RR 0.76; CI ta' 95% 0.21-2.67; popolazzjoni ta' sigurtà). Dan l-istudju esploratorju wera effikaċja u sigurtà komparabbli bejn il-gruppi ta' kura b'rivaroxaban u daww b'VKA f'ambjent ta' kardjoverżjoni.

Pazjenti b'fibrillazzjoni mhux valvulari tal-atriju li għaddew minn PCI bi tqeghid ta' stent

Twettaq studju *randomised, open-label* b'aktar minn ċentru wieħed (PIONEER AF-PCI) f'2,124 pazjent b'fibrillazzjoni mhux valvulari tal-atriju li għamlu PCI bi tqeghid ta' stent għall-marda aterosklerotika primarja biex iqabbel is-sigurtà ta' żewġ korsijiet ta' rivaroxaban u kors wieħed ta' VKA. Il-pazjenti tqassmu b'mod każwali f'mod ta' 1:1:1 għal terapija globali ta' 12-il xahar. Pazjenti bi storja ta' puplesija jew TIA kienu esklużi.

Grupp 1 irċieva rivaroxaban 15 mg darba kuljum (10 mg darba kuljum f'pazjenti bi tneħhija tal-krejinina ta' 30 - 49 ml/min) flimkien ma' inibitur ta' P2Y12. Grupp 2 irċieva rivaroxaban 2.5 mg darbtejn kuljum flimkien ma' DAPT (terapija doppja kontra l-plejtlits [*dual antiplatelet therapy*] jiġifieri clopidogrel 75 mg [jew inibitur ta' P2Y12 b'mod alternattiv] flimkien ma' acetylsalicylic acid [ASA]) ta' doża baxxa għal 1, 6 jew 12-il xahar segwit minn rivaroxaban 15 mg (jew 10 mg għal individwi bi tneħhija tal-krejinina ta' 30 - 49 ml/min) darba kuljum flimkien ma' ASA ta' doża baxxa. Grupp 3 irċieva VKA aġġustat għad-doża flimkien ma' DAPT għal 1, 6 jew 12-il xahar segwit minn VKA aġġustat għad-doża flimkien ma' ASA ta' doża baxxa.

Il-punt finali primarju tas-sigurtà, avvenimenti ta' fsada klinikament sinifikanti, seħħ f'109 (15.7%), 117 (16.6%), u 167 (24.0%) individwi fi grupp 1, grupp 2 u grupp 3, rispettivament (HR 0.59; CI ta' 95% 0.47-0.76; p<0.001, u HR 0.63; CI ta' 95% 0.50-0.80; p<0.001, rispettivament). Il-punt finali sekondarju (kompost ta' avvenimenti kardjovaskulari, mewt CV, MI, jew puplesija) seħħ f'41 (5.9%), 36 (5.1%), u 36 (5.2%) individwi fi grupp 1, grupp 2 u grupp 3, rispettivament. Kull wieħed mill-korsijiet ta' rivaroxaban wera tnaqqis sinifikanti f'avvenimenti ta' fsada klinikament sinifikanti meta mqabbel ma' kors ta' VKA f'pazjenti b'fibrillazzjoni mhux valvulari tal-atriju li għaddew minn PCI bi tqeghid ta' stent.

L-għan primarju ta' PIONEER AF-PCI kien biex tiġi evalwata s-sigurtà. *Data* dwar l-effikaċja (inkluż avvenimenti tromboemboliċi) f'din il-popolazzjoni hija limitata.

Kura ta' DVT, PE u l-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti

Il-programm kliniku ta' rivaroxaban kien maħsub biex juri l-effikaċja ta' rivaroxaban fil-kura inizjali u kontinwa ta' DVT u PE akuti u l-prevenzjoni ta' rikorrenza.

Aktar minn 12,800 pazjent kienu studjati f'erba' studji kliniċi ta' fażi III randomised u kkontrollati (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension u Einstein Choice) u barra dan twettqet analiżi globali definita minn qabel tal-istudji Einstein DVT u Einstein PE. It-tul totali tal-kura kombinata fl-istudji

kollha kien sa 21 xahar.

F'Einstein DVT 3,449 pazjent b'DVT akuta ġew studjati għall-kura ta' DVT u l-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti (pazjenti li pprezentaw b'PE sintomatiku kienu esklużi minn dan l-istudju). It-tul tal-kura kien għal 3, 6 jew 12-il xahar u dan kien jiddependi mill-ġudizzju kliniku tal-investigatur. Għall-kura inizjali ta' 3 ġimgħat għal DVT akuta 15 mg rivaroxaban ingħata darbtejn kuljum. Dan kien segwit minn 20 mg rivaroxaban darba kuljum.

F'Einstein PE, 4,832 pazjent b'PE akut ġew studjati għall-kura ta' PE u l-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti. It-tul tal-kura kien għal 3, 6 jew 12-il xahar u dan kien jiddependi fuq il-ġudizzju kliniku tal-investigatur. Għall-kura inizjali ta' PE akut 15 mg rivaroxaban ingħataw darbtejn kuljum għal 3 ġimgħat. Dan kien segwit minn 20 mg rivaroxaban darba kuljum.

Kemm fl-istudju Einstein DVT kif ukoll f'Einstein PE, il-kors ta' kura ta' paragun kien jikkonsisti minn enoxaparin mogħti għal mill-inqas 5t ijiem flimkien ma' kura b'antagonist ta' vitamina K sakemm PT/INR kien fil-firxa terapewtika (≥ 2.0). Il-kura tkomplet b'doża aġġustata ta' antagonist tal-vitamina K biex il-valuri ta' PT/INR jinżammu fil-firxa terapewtika ta' 2.0 sa 3.0.

F'Einstein Extension 1,197 pazjenti b'DVT jew PE ġew studjati għall-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti. It-tul ta' kura kien għal 6 jew 12-il xahar oħra f'pazjenti li kienu temmew 6 sa 12-il xahar ta' kura għal tromboemboliżmu fil-vini skont il-ġudizzju kliniku tal-investigatur. Rivaroxaban 20 mg darba kuljum kien imqabbel mal-placebo.

Einstein DVT, PE u Extension użaw l-istess riżultat primarju u sekondarju tal-effikaċja definiti minn qabel. Ir-riżultat primarju tal-effikaċja kien VTE sintomatiku rikorrenti definit bħala t-taħlita ta' DVT rikorrenti jew PE rikorrenti fatali jew mhux fatali. Ir-riżultat sekondarju tal-effikaċja kien definit bħala t-taħlita ta' DVT rikorrenti, PE mhux fatali u mewt minn kull kawża.

F'Einstein Choice, 3,396 pazjent b'DVT u/jew PE sintomatiċi kkonfermati li spiċċaw 6-12-il xahar ta' trattament kontra l-koagulazzjoni kienu studjati għall-prevenzjoni ta' PE fatali jew DVT jew PE rikorrenti sintomatiċi mhux fatali. Pazjenti b'indikazzjoni ta' għoti ta' dożaġġ terapewtiku kontinwu ta' sustanza kontra l-koagulazzjoni ġew esklużi mill-istudju. It-tul tat-trattament kien sa 12-il xahar skont id-*data* individwali tar-randomisation (medjan: 351 jum). Rivaroxaban 20 mg darba kuljum u rivaroxaban 10 mg darba kuljum ġew imqabbli ma' 100 mg acetylsalicylic acid darba kuljum.

Ir-riżultat primarju tal-effikaċja kien VTE sintomatiku rikorrenti definit bħala t-taħlita ta' DVT rikorrenti jew PE fatali jew mhux fatali.

Fl-istudju Einstein DVT (ara Tabella 6) rivaroxaban intwera li mhux inferjuri għal enoxaparin/VKA għar-riżultat primarju tal-effikaċja ($p < 0.0001$ (test għal nuqqas ta' inferjorità); HR: 0.680 (0.443 - 1.042), $p=0.076$ (test għal superjorità)). Il-benefiċċju kliniku nett speċifikat minn qabel (riżultat primarju tal-effikaċja flimkien ma' avvenimenti ta' fsada maġġuri) kien irrappurtat bi proporzjon ta' periklu ta' 0.67 ((95% CI: 0.47 - 0.95), valur p nominali $p=0.027$) favur rivaroxaban. Valuri tal-INR kienu fil-firxa terapewtika, medja ta' 60.3% tal-hin għat-tul medju ta' kura ta' 189 jum, u 55.4%, 60.1%, u 62.8% tal-hin fil-gruppi ta' kura b'intenzjoni ta' tul ta' kura ta' 3, 6, u 12-il xahar, rispettivament. Fil-grupp ta' enoxaparin/VKA, ma kien hemm l-ebda relazzjoni ċara bejn il-livell ta' TTR medju ċentrali (Hin fil-Firxa ta' INR Immirat ta' 2.0 - 3.0) fit-*tertiles* tal-istess daqs u l-inċidenza ta' VTE rikorrenti ($P = 0.932$ għall-interazzjoni). Fl-ogħla *tertile* skont iċ-ċentru, l-HR b'rivaroxaban kontra warfarin kien ta' 0.69 (95% CI: 0.35 - 1.35).

Ir-rati ta' inċidenza għar-riżultat primarju tas-sigurtà (avvenimenti ta' fsada maġġuri jew mhux maġġuri iżda ta' rilevanza klinika) kif ukoll għar-riżultat sekondarju tas-sigurtà (avvenimenti ta' fsada maġġuri) kienu simili għaž-żewġ gruppi ta' kura.

Tabella 6: Riżultati tal-effikaċja u s-sigurtà minn Einstein DVT ta' fażi III

Popolazzjoni taht studju	3,449 pazjent bi trombożi akuta u sintomatika fil-vini l-fondi	
Doża u tul tal-kura	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 jew 12-il xahar N=1,731	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 jew 12-il xahar N=1,718
VTE sintomatiku u rikorrenti*	36 (2.1%)	51 (3.0%)
PE sintomatiku u rikorrenti	20 (1.2%)	18 (1.0%)
DVT sintomatika u rikorrenti	14 (0.8%)	28 (1.6%)
PE u DVT sintomatiċi	1 (0.1%)	0
PE fatali/mewt fejn PE ma jistax jiġi eskluż	4 (0.2%)	6 (0.3%)
Fsada maġġuri jew mhux maġġuri iżda klinikament rilevanti	139 (8.1%)	138 (8.1%)
Avvenimenti ta' fsada maġġuri	14 (0.8%)	20 (1.2%)

a) Rivaroxaban 15 mg darbtejn kuljum għal 3 ġimgħat segwit minn 20 mg darba kuljum

b) Enoxaparin għal tal-inqas 5t ijiem, flimkien ma' u segwit minn VKA

* $p < 0.0001$ (nuqqas ta' inferjorità għall-HR speċifikat minn qabel ta' 2.0); HR: 0.680 (0.443 - 1.042), $p=0.076$ (superjorità)

Fl-istudju Einstein PE (ara Tabella 7) rivaroxaban intwera li mhux inferjuri għal enoxaparin/VKA għar-riżultat primarju tal-effikaċja ($p=0.0026$ (test għal nuqqas ta' inferjorità); Rata ta' Periklu: 1.123 (0.749 – 1.684)). Il-benefiċċju kliniku nett speċifikat minn qabel (riżultat primarju tal-effikaċja flimkien ma' avvenimenti ta' fsada maġġuri) kien irrappurtat b'HR ta' 0.849 (95% CI: 0.633 - 1.139), valur p nominali $p=0.275$). Valuri tal-INR kienu fil-firxa terapewtika, medja ta' 63% tal-ħin għat-tul medju ta' kura ta' 215-il jum, u 57%, 62%, u 65% tal-ħin fil-gruppi ta' kura b'intenzjoni ta' tul ta' kura ta' 3, 6, u 12-il xahar, rispettivament. Fil-grupp ta' enoxaparin/VKA, ma kien hemm l-ebda relazzjoni ċara bejn il-livell ta' TTR medju ċentrali (Ħin fil-Firxa ta' INR Immirat ta' 2.0 - 3.0) fit-*tertiles* tal-istess daqs u l-inċidenza ta' VTE rikorrenti ($p=0.082$ għall-interazzjoni). Fl-ogħla *tertile* skont iċ-ċentru, l-HR b'rivaroxaban kontra warfarin kien ta' 0.642 (95% CI: 0.277 - 1.484).

Ir-rati ta' inċidenza għar-riżultat primarju tas-sigurtà (avvenimenti ta' fsada maġġuri jew mhux maġġuri iżda ta' rilevanza klinika) kienu ftit aktar baxxi fil-grupp ta' kura b'rivaroxaban (10.3% (249/2412)) milli fil-grupp ta' kura b'enoxaparin/VKA (11.4% (274/2405)). L-inċidenza tar-riżultat sekondarju tas-sigurtà (avvenimenti ta' fsada maġġuri) kienet aktar baxxa fil-grupp ta' rivaroxaban (1.1% (26/2412)) milli fil-grupp ta' enoxaparin/VKA (2.2% (52/2405)) b'HR ta' 0.493 (95% CI: 0.308 - 0.789).

Tabella 7: Riżultati tal-effikaċja u s-sigurtà minn Einstein PE ta' fażi III

Popolazzjoni taht studju	4,832 pazjent b'PE akut u sintomatiku	
Doża u tul tal-kura	Rivaroxaban^{a)} 3, 6 jew 12-il xahar N=2,419	Enoxaparin/VKA^{b)} 3, 6 jew 12-il xahar N=2,413
VTE sintomatiku u rikorrenti*	50 (2.1%)	44 (1.8%)
PE sintomatiku u rikorrenti	23 (1.0%)	20 (0.8%)
DVT sintomatika u rikorrenti	18 (0.7%)	17 (0.7%)
PE u DVT sintomatiċi	0	2 (<0.1%)
PE fatali/mewt fejn PE ma jistax jiġi eskluż	11 (0.5%)	7 (0.3%)
Fsada maġġuri jew mhux maġġuri iżda klinikament rilevanti	249 (10.3%)	274 (11.4%)
Avvenimenti ta' fsada maġġuri	26 (1.1%)	52 (2.2%)

a) Rivaroxaban 15 mg darbtejn kuljum għal 3 ġimgħat segwit minn 20 mg darba kuljum

b) Enoxaparin għal tal-inqas 5t ijiem, flimkien ma' u segwit minn VKA

* $p < 0.0026$ (nuqqas ta' inferjorità għal HR speċifikat minn qabel ta' 2.0); HR: 1.123 (0.749 – 1.684)

Twettqet analiżi globali speċifikat minn qabel tar-riżultat tal-istudji Einstein DVT u PE (ara Tabella 8).

Tabella 8: Riżultati tal-effikaċja u s-sigurtà minn analiżi globali ta' Einstein DVT u Einstein PE ta' fażi III

Popolazzjoni taht studju	8,281 pazjent b'DVT jew PE akuti u sintomatiċi	
Doża u tul tal-kura	Rivaroxaban^{a)} 3, 6 jew 12-il xahar N=4,150	Enoxaparin/VKA^{b)} 3, 6 jew 12-il xahar N=4,131
VTE sintomatiku u rikorrenti*	86 (2.1%)	95 (2.3%)
PE sintomatiku u rikorrenti	43 (1.0%)	38 (0.9%)
DVT sintomatika u rikorrenti	32 (0.8%)	45 (1.1%)
PE u DVT sintomatiċi	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
PE fatali/mewt fejn PE ma jistax jiġi eskluż	15 (0.4%)	13 (0.3%)
Fsada maġġuri jew mhux maġġuri iżda klinikament rilevanti	388 (9.4%)	412 (10.0%)
Avvenimenti ta' fsada maġġuri	40 (1.0%)	72 (1.7%)

a) Rivaroxaban 15 mg darbtejn kuljum għal 3 ġimgħat segwit minn 20 mg darba kuljum

b) Enoxaparin għal tal-inqas 5t ijiem, flimkien ma' u segwit minn VKA

* $p < 0.0001$ (nuqqas ta' inferjorità għal HR speċifikat minn qabel ta' 1.75); HR: 0.886 (0.661 – 1.186)

Il-benefiċċju kliniku globali speċifikat minn qabel (riżultat primarju tal-effikaċja flimkien ma'

avvenimenti ta' fsada maġġuri) tal-analiżi globali kien irrappurtat b'HR ta' 0.771 ((95% CI: 0.614 – 0.967), valur p nominali p = 0.0244).

Fl-istudju Einstein Extension (ara Tabella 9) rivaroxaban kien superjuri għal placebo għar-riżultati primarji u sekondarji tal-effikaċja. Għar-riżultat primarju tas-sigurtà (każijiet ta' fsada maġġuri) kien hemm rata ta' incidenza numerikament oghla mhux sinifikanti għall-pazjenti kkurati b'rivaroxaban 20 mg darba kuljum meta mqabbel ma' placebo. Ir-riżultat sekondarju tas-sigurtà (avvenimenti ta' fsada maġġuri jew mhux maġġuri iżda klinikament rilevanti) wera rati oghla għall-pazjenti kkurati b'rivaroxaban 20 mg darba kuljum meta mqabbel mal-placebo.

Tabella 9: Riżultati tal-effikaċja u s-sigurtà minn Einstein Extension ta' fażi III

Popolazzjoni taht studju	1,197 pazjent komplew il-kura u l-prevenzjoni ta' tromboemboliżmu rikorrenti fil-vini	
Doża u tul tal-kura	Rivaroxaban^{a)} 6 jew 12-il xahar N=602	Placebo 6 jew 12-il xahar N=594
VTE sintomatiku u rikorrenti*	8 (1.3%)	42 (7.1%)
PE sintomatiku u rikorrenti	2 (0.3%)	13 (2.2%)
DVT sintomatika u rikorrenti	5 (0.8%)	31 (5.2%)
PE fatali/mewt fejn PE ma jistax jiġi eskluż	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Avvenimenti ta' fsada maġġuri	4 (0.7%)	0 (0.0%)
Fsada maġġuri jew mhux maġġuri iżda klinikament rilevanti	32 (5.4%)	7 (1.2%)

a) Rivaroxaban 20 mg darba kuljum

* p < 0.0001 (superjorità), HR: 0.185 (0.087 - 0.393)

Fl-istudju Einstein Choice (ara Tabella 10) rivaroxaban 20 mg u 10 mg it-tnejn kienu superjuri għal 100 mg acetylsalicylic acid għar-riżultat primarju tal-effikaċja. Ir-riżultat prinċipali tas-sigurtà (avvenimenti ta' fsada maġġuri) kien simili għal pazjenti ttrattati b'rivaroxaban 20 mg u 10 mg darba kuljum meta mqabbel ma' 100 mg acetylsalicylic acid.

Tabella 10: Riżultati tal-effikaċja u s-sigurtà minn Einstein Choice ta' fażi III

Popolazzjoni taht studju	3,396 pazjent komplew il-prevenzjoni ta' tromboemboliżmu rikorrenti fil-vini		
Doża tat-trattament	Rivaroxaban 20 mg darba kuljum N=1,107	Rivaroxaban 10 mg darba kuljum N=1,127	ASA 100 mg darba kuljum N=1,131
Medjan tat-tul tat-trattament [firxa <i>interquartile</i>]	349 [189-362] jum	353 [190-362] jum	350 [186-362] jum
VTE sintomatiku u rikorrenti	17 (1.5%)*	13 (1.2%)**	50 (4.4%)
PE sintomatiku u rikorrenti	6 (0.5%)	6 (0.5%)	19 (1.7%)
DVT sintomatika u rikorrenti	9 (0.8%)	8 (0.7%)	30 (2.7%)
PE fatali/mewt fejn PE ma jistax jiġi eskluż	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
VTE, MI, puplesija jew emboliżmu sistemiku mhux tas-CNS sintomatiċi u rikorrenti	19 (1.7%)	18 (1.6%)	56 (5.0%)
Avvenimenti ta' fsada maġġuri	6 (0.5%)	5 (0.4%)	3 (0.3%)
Fsada mhux maġġuri klinikament rilevanti	30 (2.7%)	22 (2.0%)	20 (1.8%)
VTE sintomatiku u rikorrenti jew fsada maġġuri (benefiċċju kliniku nett)	23 (2.1%)+	17 (1.5%)++	53 (4.7%)

* p<0.001(superjorità) rivaroxaban 20 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0.34 (0.20–0.59)

** p<0.001 (superjorità) rivaroxaban 10 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0.26 (0.14–0.47)

+ Rivaroxaban 20 mg od vs. ASA 100 mg od; HR=0.44 (0.27–0.71), p=0.0009 (nominali)

++ Rivaroxaban 10 mg od vs. ASA 100 mg od; HR=0.32 (0.18–0.55), p<0.0001 (nominali)

Minbarra l-programm ta' fażi III EINSTEIN, twettaq studju prospettiv, mingħajr intervent, open-label, ta' ko-orti (XALIA) b'agġudikazzjoni tar-riżultati ċentrali inklużi VTE rikorrenti, fsada maġġuri u mewt. 5,142 pazjent b'DVT akuta kienu rreġistrati biex tiġi nvestigata s-sigurtà fit-tul ta' rivaroxaban meta mqabbla ma' terapija standard kontra l-koagulazzjoni tad-demem fil-prattika klinika. Ir-rati ta' fsada maġġuri, VTE rikorrenti u mortalità minn kull kawża għal rivaroxaban kienu 0.7%, 1.4% u 0.5%, rispettivament. Kien hemm differenzi fil-karatteristiċi fil-linja bażi tal-pazjenti inklużi l-età, kanċer u indeboliment tal-kliewi. Intużat analiżi stratifikata tal-punteġġ ta' propensità speċifikata minn qabel biex jiġu agġustati differenzi mkejla fil-linja bażi, iżda minkejja dan tfixkil residwu jista' jinfluwenza ir-riżultati. HRs agġustati li jkabblu rivaroxaban u kura standard għall-fsada maġġuri, VTE rikorrenti u mortalità minn kull kawża kienu 0.77 (CI ta' 95% 0.40 - 1.50), 0.91 (CI ta' 95% 0.54 - 1.54) u 0.51 (CI ta' 95% 0.24 - 1.07), rispettivament. Dawn ir-riżultati fil-prattika klinika huma konsistenti mal-profil tas-sigurtà stabbilit f'din l-indikazzjoni.

Fi studju ta' wara l-awtorizzazzjoni, mingħajr intervent, f'aktar minn 40,000 pazjent mingħajr storja

ta' kanċer minn erba' pajjiżi, rivaroxaban ġie preskritt għat-trattament jew għall-prevenzjoni ta' DVT u PE. Ir-rati tal-avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent għal avvenimenti VTE/tromboemboliċi sintomatiċi/klinikament apparenti li wasslu għal dħul fl-isptar varjaw minn 0.64 (95% CI 0.40 - 0.97) fir-Renju Unit għal 2.30 (95% CI 2.11 - 2.51) għall-Ġermanja. Fsada li rriżultat fi dħul fl-isptar seħħet b'rati ta' avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent ta' 0.31 (95% CI 0.23 - 0.42) għal fsada intrakranjali, 0.89 (95% CI 0.67 - 1.17) għal fsada gastrointestinali, 0.44 (95% CI 0.26 - 0.74) għal fsada urogenitali u 0.41 (95% CI 0.31 - 0.54) għal fsada oħra.

Popolazzjoni pedjatrika

Trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' rikorrenza ta' VTE f'pazjenti pedjatriċi

Total ta' 727 tifel u tifla b'VTE akut ikkonfermat, li minnhom 528 irċiew rivaroxaban, ġew studjati f'6 studji pedjatriċi, *open-label* u b'aktar minn ċentru wieħed. Dożaġġ aġġustat għall-piż tal-ġisem f'pazjenti mit-twelid sa inqas minn 18-il sena wassal għal esponiment għal rivaroxaban simili għal dak osservat f'pazjenti adulti b'DVT ittrattati b'rivaroxaban 20 mg darba kuljum kif ikkonfermat fl-istudju ta' fażi III (ara sezzjoni 5.2).

L-istudju ta' fażi III EINSTEIN Junior kien studju kliniku *randomised*, ikkontrollat b'sustanza attiva, *open-label* u b'aktar minn ċentru wieħed fuq 500 pazjent pedjatriku (ta' età mit-twelid sa < 18-il sena) b'VTE akut ikkonfermat.

Kien hemm 276 tifel u tifla b'età minn 12 sa < 18-il sena, 101 tifel u tifla b'età minn 6 snin sa < 12-il sena, 69 tifel u tifla b'età minn sentejn sa < 6 snin, u 54 tifel u tifla b'età ta' < sentejn.

VTE indiċi kien ikklassifikat bħala VTE relatat ma' kateter f'vina ċentrali (CVC-VTE - *central venous catheter-related VTE*; 90/335 pazjent fil-grupp ta' rivaroxaban, 37/165 pazjent fil-grupp ta' paragon), trombożi f'vina ċerebrali u tas-sinus (CVST - *cerebral vein and sinus thrombosis*; 74/335 pazjent fil-grupp ta' rivaroxaban, 43/165 pazjent fil-grupp ta' paragon), u l-oħrajn kollha inklużi DVT u PE (VTE mhux CVC; 171/335 pazjent fil-grupp ta' rivaroxaban, 85/165 pazjent fil-grupp ta' paragon). L-aktar preżentazzjoni komuni ta' trombożi indiċi fit-tfal b'età minn 12 sa < 18-il sena kienet VTE mhux CVC f'211 (76.4%); fi tfal b'età minn 6 snin sa < 12-il sena u daww minn sentejn sa < 6 snin kienet CVST fi 48 (47.5%) u 35 (50.7%), rispettivament; u fi tfal b'età ta' < sentejn kienet CVC-VTE f'37 (68.5%). Ma kienx hemm tfal b'età ta' < 6 xhur b'CVST fil-grupp ta' rivaroxaban. 22 mill-pazjenti b'CVST kellhom infezzjoni fis-CNS (13-il pazjent fil-grupp ta' rivaroxaban u 9 pazjenti fil-grupp ta' paragon).

VTE kien ikkawżat minn fatturi ta' riskju persistenti, temporanji, jew kemm persistenti kif ukoll temporanji f'438 (87.6%) tifel u tifla.

Il-pazjenti rċiew trattament inizjali b'dożi terapewtiċi ta' UFH, LMWH, jew fondaparinux għal mill-inqas 5 ijiem, u kienu *randomised* 2:1 biex jirċiewu dożi aġġustati għall-piż tal-ġisem ta' rivaroxaban jew grupp ta' paragon (heparins, VKA) għal perjodu ta' trattament prinċipali tal-istudju ta' 3 xhur (xahar għal tfal ta' < sentejn b'CVC-VTE). Fi tmien il-perjodu ta' trattament prinċipali tal-istudju, it-test dijanjostiku b'immagħni, li nkiseb fil-linja bażi, kien ripetut, jekk klinikament possibbli. It-trattament tal-istudju seta' jitwaqqaf f'dan il-punt, jew skont id-diskrezzjoni tal-Investigatur seta' jitkompla sa 12-il xahar (għal tfal ta' < sentejn b'CVC-VTE sa 3 xhur) b'kollox.

Ir-riżultat primarju tal-effikaċja kien VTE rikorrenti sintomatiku. Ir-riżultat primarju tas-sigurtà kien il-kompost ta' fsada maġġuri u fsada mhux maġġuri rilevanti klinikament (CRNMB - *clinically relevant non-major bleeding*). Ir-riżultati tal-effikaċja u s-sigurtà kollha ġew aġġudikati ċentralment minn kumitat indipendenti blinded għall-allokazzjoni tat-trattament. Ir-riżultati tal-effikaċja u s-sigurtà huma muriġa fit-Tabelli 11 u 12 hawn taħt.

VTEs rikorrenti seħħew fil-grupp ta' rivaroxaban f'4 minn 335 pazjent u fil-grupp ta' paragon f'5 minn 165 pazjent. Il-kompost ta' fsada maġġuri u CRNMB kien irrappurtat f'10 minn 329 pazjent (3%) ittrattati b'rivaroxaban u fi 3 minn 162 pazjent (1.9%) ittrattati b'sustanza ta' paragon. Benefiċċju kliniku nett (VTE rikorrenti sintomatiku flimkien ma' avvenimenti ta' fsada maġġuri) kien irrappurtat fil-grupp ta' rivaroxaban f'4 minn 335 pazjent u fil-grupp ta' paragon f'7 minn 165 pazjent. In-normalizzazzjoni tal-piż tat-trombus fuq immagħni ripetuti seħħet f'128 minn 335 pazjent fuq trattament b'rivaroxaban u fi 43 minn 165 pazjent fil-grupp ta' paragon. Dawn is-sejbiet ġeneralment

kienu simili fost gruppi ta' età. Kien hemm 119-il tifel u tifla (36.2%) bi kwalunkwe fsada li ħarġet mat-trattament fil-grupp ta' rivaroxaban u 45 tifel u tifla (27.8%) fil-grupp ta' paragon.

Tabella 11: Riżultati tal-effikaċja fi tmiem il-perjodu ta' trattament prinċipali

Avveniment	Rivaroxaban N=335*	Paragon N=165*
VTE rikorrenti (riżultat primarju tal-effikaċja)	4 (1.2%, 95% CI 0.4% – 3.0%)	5 (3.0%, 95% CI 1.2% - 6.6%)
Kompost: VTE sintomatiku rikorrenti + deterjorazzjoni mingħajr sintomi fuq immaġini ripetuti	5 (1.5%, 95% CI 0.6% – 3.4%)	6 (3.6%, 95% CI 1.6% – 7.6%)
Kompost: VTE sintomatiku rikorrenti + deterjorazzjoni mingħajr sintomi + l-ebda bidla fuq immaġni ripetuti	21 (6.3%, 95% CI 4.0% – 9.2%)	19 (11.5%, 95% CI 7.3% – 17.4%)
Normalizzazzjoni fuq immaġni ripetuti	128 (38.2%, 95% CI 33.0% - 43.5%)	43 (26.1%, 95% CI 19.8% - 33.0%)
Kompost: VTE sintomatiku rikorrenti + fsada maġġuri (benefiċċju kliniku nett)	4 (1.2%, 95% CI 0.4% - 3.0%)	7 (4.2%, 95% CI 2.0% - 8.4%)
Emboliżmu pulmonari fatali jew mhux fatali	1 (0.3%, 95% CI 0.0% – 1.6%)	1 (0.6%, 95% CI 0.0% – 3.1%)

* FAS (*full analysis set*) = sett ta' analiżi sħiħa, it-tfal kollha li ġew randomised

Tabella 12: Riżultati tas-sigurtà fi tmiem il-perjodu ta' trattament prinċipali

	Rivaroxaban N=329*	Paragon N=162*
Kompost: Fsada maġġuri + CRNMB (riżultat primarju tas-sigurtà)	10 (3.0%, 95% CI 1.6% - 5.5%)	3 (1.9%, 95% CI 0.5% - 5.3%)
Fsada maġġuri	0 (0.0%, 95% CI 0.0% - 1.1%)	2 (1.2%, 95% CI 0.2% - 4.3%)
Kwalunkwe fsada li ħarġet mat-trattament	119 (36.2%)	45 (27.8%)

* SAF (*safety analysis set*) = sett ta' analiżi tas-sigurtà, it-tfal kollha li ġew randomised u rċievew mill-inqas doża waħda tal-prodott mediċinali tal-istudju

Il-profil tal-effikaċja u s-sigurtà ta' rivaroxaban fil-biċċa l-kbira kien simili bejn il-popolazzjoni pedjatrika b'VTE u l-popolazzjoni adulta b'DVT/PE, madankollu, il-proporzjon ta' individwi bi kwalunkwe fsada kien oghla fil-popolazzjoni pedjatrika b'VTE meta mqabbel mal-popolazzjoni adulta b'DVT/PE.

Pazjenti bis-sindrome ta' kontra l-fosfolipidi pożittiva trippla ta' riskju għoli

Fi studju sponsorjat mill-investigatur, *randomised, open-label* u b'aktar minn ċentru wieħed b'aġġudikazzjoni *blinded* tal-punt finali, rivaroxaban ġie mqabbel ma' warfarin f'pazjenti bi storja ta' trombożi, dijanjostikati bis-sindrome ta' kontra l-fosfolipidi u b'riskju għoli ta' avvenimenti tromboemboliċi (pożittivi għat-3 testijiet ta' kontra l-fosfolipidi kollha: antikoagulant lupus, antikorpi kontra cardiolipin, u antikorpi anti-beta 2-glycoprotein I). Il-prova ntemmet qabel iż-żmien wara li ġew irregistrati 120 pazjent minhabba avvenimenti eċċessivi fost pazjenti fil-grupp ta' rivaroxaban. Segwitu medju kien ta' 569 jum. 59 pazjent kien randomised għal rivaroxaban 20 mg (15 mg għal pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina (CrCl - *creatinine clearance*) <50 mL/min) u 61 għal warfarin (INR 2.0- 3.0). Avvenimenti tromboemboliċi seħħew fi 12% tal-pazjenti randomised għal rivaroxaban (4

puplesiji iskemiċi u 3 infarti mijokardijaċi). Ma ġewx irrappurtati avvenimenti f'pazjenti randomised għal warfarin. Fsada maġġuri sehhiet f'4 pazjenti (7%) fil-grupp ta' rivaroxaban u 2 pazjenti (3%) fil-grupp ta' warfarin.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta' referenza li fih rivaroxaban f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-prevenzjoni ta' avvenimenti tromboembolitiċi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

L-informazzjoni li ġejja hija bbażata fuq id-*data* miksuba mill-adulti. Rivaroxaban huwa assorbit malajr b'konċentrazzjonijiet massimi (C_{max}) osservati minn 2-4 sigħat wara li tittiehed il-pillola.

Assorbiment orali ta' rivaroxaban huwa kważi komplut u l-bijodisponibilità orali hija għolja (80 - 100%) għad-doża ta' pillola ta' 2.5 mg u 10 mg, irrappettivament minn jekk il-pazjent ikunx sajjem jew wara l-ikel.

Tehid mal-ikel ma jaffettwax l-AUC jew C_{max} ta' rivaroxaban fid-doża ta' 2.5 mg u 10 mg. Minhabba grad imnaqqas ta' assorbiment kienet determinata bijodisponibilità orali ta' 66 % għall-pillola ta' 20 mg taht kundizzjonijiet ta' sawm. Meta pilloli rivaroxaban 20 mg jittiehdu mal-ikel kienu osservati żjiediet fl-AUC medja ta' 39 % meta mqabbla ma' tehid tal-pillola taht kundizzjonijiet ta' sawm, u dan jindika assorbiment kważi komplet u bijodisponibilità orali għolja. Rivaroxaban 15 mg u 20 mg għandhom jittiehdu mal-ikel (ara sezzjoni 4.2).

Fi stat sajjem il-farmakokinetika ta' Rivaroxaban hija kważi lineari sa madwar 15 mg darba kuljum. Wara l-ikel pilloli rivaroxaban 10 mg, 15 mg u 20 mg urew proporzjonalità mad-doża. F'dozi aktar għoljin rivaroxaban juri assorbiment limitat mid-dissoluzzjoni bi tnaqqis fil-bijodisponibilità u rata ta' assorbiment imnaqqsa b'żjieda fid-doża. Il-varjabilità fil-farmakokinetika ta' rivaroxaban hija moderata b'varjabilità bejn l-individwi (CV %) li tvarja minn 30 % sa 40 %.

L-assorbiment ta' rivaroxaban huwa dipendenti fuq is-sit tar-reħa tiegħu fl-apparat gastrointestinali. Kien irrappurtat tnaqqis ta' 29 % u 56 % fl-AUC u C_{max} imqabbel mal-pillola meta granulat ta' rivaroxaban jintreħa fil-musrana prossimali ż-żgħira. L-esponiment jiġi mnaqqas aktar meta rivaroxaban jintreħa fil-musrana distali ż-żgħira, jew fil-kolon axxendenti. Għalhekk l-għoti ta' rivaroxaban bogħod mill-istonku għandu jiġi evitat peress li dan jista' jwassal għal assorbiment imnaqqas u esponiment relatat ma' rivaroxaban.

Il-bijodisponibilità (AUC u C_{max}) kienet komparabbli għal rivaroxaban 20 mg mogħti mill-ħalq bħala pillola mfarrka mħallta ma' purè tat-tuffieħ, jew sospiża fl-ilma u mogħtija permezz ta' tubu gastriku segwita minn ikla likwida, meta mqabbel ma' pillola sħiħa. Minhabba il-profil farmakokinetiku proporzjonali mad-doża prevedibbli ta' rivaroxaban, ir-riżultati tal-bijodisponibilità minn dan l-istudju x'aktarx huma applikabbli għal dozi aktar baxxi ta' rivaroxaban.

Popolazzjoni pedjatrika

It-tfal irċivew pillola ta' rivaroxaban jew suspensjoni orali waqt jew eżatt wara l-għoti ta' ikel jew it-tehid tal-ikel flimkien ma' ammont tipiku ta' likwidu biex jiġi żgurat dożaġġ affidabbli fit-tfal. Bħal fl-adulti, rivaroxaban jiġi assorbit malajr wara għoti mill-ħalq bħala formulazzjoni ta' pillola jew granijiet għal suspensjoni orali fit-tfal. Ma giet osservata l-ebda differenza fir-rata ta' assorbiment u lanqas fl-ammont ta' assorbiment bejn il-formulazzjoni tal-pillola u dik tal-granijiet għal suspensjoni orali. M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar il-PK wara għoti ġol-vini fit-tfal u għalhekk il-bijodisponibilità assoluta ta' rivaroxaban fit-tfal mhix magħrufa. Instab tnaqqis fil-bijodisponibilità relattiva għal dozi dejjem jizdiedu (f' mg/kg ta' piż tal-ġisem), li jissuggerixxi limitazzjonijiet ta' assorbiment għal dozi oġġla, anke meta jittiehed flimkien mal-ikel.

Il-pilloli rivaroxaban 20 mg għandhom jittiehdu mal-għoti tal-ikel jew mal-ikel (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

It-twaħħil mal-proteini fil-plażma fl-adulti huwa għoli, ta' madwar 92% sa 95%, bl-albumina fis-serum li hija l-komponent ta' twaħħil ewlieni. Il-volum ta' distribuzzjoni huwa moderat b'Vss ta' madwar 50 litru.

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda *data* disponibbli speċifika għat-tfal dwar l-irbit ta' rivaroxaban mal-proteini fil-plażma. M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar il-PK wara l-għoti ta' rivaroxaban għol-vini lit-tfal. Vss stmata permezz ta' mmudellar tal-PK tal-popolazzjoni fit-tfal (firxa ta' età minn 0 sa < 18-il sena) wara għoti orali ta' rivaroxaban hija dipendenti fuq il-piż tal-gisem u tista' tiġi deskritta b'funzjoni allometrika, b'medja ta' 113 L għal individwu b'piż tal-gisem ta' 82.8 kg.

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Fl-adulti, mid-doża mogħtija ta' rivaroxaban, madwar 2/3 tgħaddi minn degradazzjoni metabolika, li wara nofs tiġi eliminata mill-kliewi u n-nofs l-iehor tiġi eliminata mir-rotta tal-purgar. L-aħħar 1/3 tad-doża mogħtija tgħaddi minn tneħħija renali diretta bħala s-sustanza attiva mhux mibdula fl-awrina, l-aktar permezz ta' sekrezzjoni renali attiva.

Rivaroxaban huwa metabolizzat permezz ta' mekkaniżmi li huma indipendenti minn CYP3A4, CYP2J2 u CYP. Id-degradazzjoni ossidattiva tal-morpholinone moiety u l-idrolisi tal-amide bonds huma s-siti maġġuri ta' biotrasformazzjoni. Ibbażat fuq investigazzjonijiet *in vitro*, rivaroxaban huwa substrat tal-proteini trasportaturi P-gp (P-glycoprotein) u Bcrp (proteina tar-reżistenza għall-kanċer tas-sider).

Rivaroxaban mhux mibdul huwa l-aktar kompost importanti fil-plażma umana, mingħajr il-preżenza ta' l-ebda metaboliti maġġuri jew attivi fiċ-ċirkulazzjoni. Bi tneħħija sistemika ta' madwar 10 l/siegħa, rivaroxaban jista' jiġi kklassifikat bħala sustanza li titneħħa mill-gisem bil-mod. Wara għoti fil-vini ta' doża ta' 1 mg il-*half-life* tal-eliminazzjoni hija madwar 4.5 sigħat. Wara għoti orali l-eliminazzjoni ssir limitata mir-rata ta' assorbiment. Eliminazzjoni ta' rivaroxaban mill-plażma sseħħ b'*half-lives* terminali ta' 5 sa 9 sigħat f'individwi żgħażaġh, u b'*half-lives* terminali ta' 11 sa 13-il siegħa fl-anzjani.

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda *data* disponibbli speċifika għat-tfal dwar il-metaboliżmu. M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar il-PK wara l-għoti ta' rivaroxaban għol-vini lit-tfal. CL stmata permezz ta' mmudellar tal-PK tal-popolazzjoni fit-tfal (firxa ta' età minn 0 sa < 18-il sena) wara għoti orali ta' rivaroxaban hija dipendenti fuq il-piż tal-gisem u tista' tiġi deskritta b'funzjoni allometrika, b'medja ta' 8 L/siegħa għal individwu b'piż tal-gisem ta' 82.8 kg. Il-valuri ġeometriċi medji għall-*half-lives* ($t_{1/2}$) tad-dispożizzjoni stmati permezz ta' mmudellar tal-PK tal-popolazzjoni jonqsu b'età li tonqos u kienu jvarjaw minn 4.2 sigħat fl-adolexxenti għal madwar 3 sigħat fi tfal b'età ta' 2-12-il sena u jonqsu sa 1.9 u 1.6 sigħat fi tfal b'età ta' 0.5- < 2 snin u inqas minn 0.5 snin, rispettivament.

Popolazzjonijiet speċjali

Sess

Fl-adulti, ma kien hemm l-ebda differenzi ta' rilevanza klinika fil-farmakokinetika u l-farmakodinamika bejn pazjenti maskili u dawk femminili. Analizi esploratorja ma żvelatx differenzi rilevanti fl-esponiment għal rivaroxaban bejn tfal bniet u subien.

Popolazzjoni anzjana

Il-pazjenti anzjani wrew konċentrazzjonijiet oġhla fil-plażma minn pazjenti iżgħar, b'valuri medji tal-AUC madwar 1.5 darbiet oġhla, primarjament minħabba tneħħija totali u renali mnaqqsa (apparenti). L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ.

Kategoriji ta' piż differenti

Fl-adulti, estremitajiet fil-piż tal-gisem (< 50 kg jew > 120 kg) kellhom biss influwenza żgħira fuq il-konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma (inqas minn 25%). L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ.

Fit-tfal, rivaroxaban huwa ddożat abbażi tal-piż tal-gisem. Analizi esploratorja ma żvelatx impatt rilevanti ta' piż baxx jew huxna żejda fuq l-esponiment għal rivaroxaban fit-tfal.

Differenzi bejn ir-razez

Fl-adulti, ma kienet osservata l-ebda differenza bejn ir-razez ta' rilevanza klinika fost pazjenti Kawkasi, Afrikani-Amerikani, Ispaniċi, Ġappuniżi jew Ċiniżi, rigward il-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' rivaroxaban.

Analizi esploratorja ma wrietx differenzi rilevanti bejn razza u oħra fl-esponiment għal rivaroxaban fost tfal Ġappuniżi, Ċiniżi jew Asjatiċi barra l-Ġappun u ċ-Ċina meta mqabbla mal-popolazzjoni pedjatrika globali rispettiva.

Indeboliment epatiku

Pazjenti adulti b'ċirrozi, b'indeboliment epatiku hafif (ikklassifikat bħala Child Pugh A), urew biss tibdil minuri fil-farmakokinetika ta' rivaroxaban (żjieda medja ta' 1.2 darbiet fl-AUC ta' rivaroxaban), kważi komparabbli mal-grupp ta' kontroll korrispondenti magħmul minn persuni b'saħħithom. F'pazjenti b'ċirrozi, b'indeboliment epatiku moderat (ikklassifikat bħala Child Pugh B), l-AUC medja ta' rivaroxaban żdiedet b'mod sinifikanti bi 2.3 darbiet meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom. AUC mhux imwaħħal żdiedet b'2.6 darbiet. Dawn il-pazjenti kellhom ukoll eliminazzjoni ta' rivaroxaban mill-kliwi mnaqqa, simili għall-pazjenti b'indeboliment renali moderat. M'hemmx tagħrif f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied.

L-inibizzjoni tal-attività ta' fattur Xa żdiedet b'fattur ta' 2.6 f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom; it-titwil ta' PT żdiedet b'mod simili b'fattur ta' 2.1. Pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied kienu aktar sensittivi għal rivaroxaban u wasslu għal relazzjoni ta' PK/PD aktar wieqfa bejn il-konċentrazzjoni u PT.

Rivaroxaban huwa kontra-indikat f'pazjenti b'mard epatiku assoċjat ma' koagulopatija u riskju ta' fsada ta' rilevanza klinika, inkluż pazjenti b'ċirrozi, b'Child Pugh B u Ċ (ara sezzjoni 4.3) M'hemm l-ebda *data* klinika disponibbli fi tfal b'indeboliment tal-fwied.

Indeboliment renali

Fl-adulti, kien hemm żjieda fl-espożizzjoni ta' rivaroxaban li kienet korrelata ma' tnaqqis fil-funzjoni renali, kif stmata permezz tal-kejl tat-tneħħija tal-krejinina. F'individwi b'indeboliment renali hafif (tneħħija tal-krejinina ta' 50 - 80 ml/min), moderat (tneħħija tal-krejinina ta' 30 - 49 ml/min) u sever (tneħħija tal-krejinina ta' 15 - 29 ml/min), il-konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma (AUC) kienu miżjuda b'1.4, 1.5 u 1.6 darbiet rispettivament. Żidiet korrispondenti fl-effetti farmakodinamiċi kienu aktar prominenti. F'individwi b'indeboliment renali hafif, moderat u sever, l-inibizzjoni totali tal-attività ta' fattur Xa żdiedet b'fattur ta' 1.5, 1.9 u 2.0 rispettivament, meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom; t-titwil ta' PT żdiedet b'mod simili b'fattur ta' 1.3, 2.2 u 2.4 rispettivament. M'hemm l-ebda tagħrif f'pazjenti bi tneħħija tal-krejinina ta' <15 ml/min. Minhabba l-livell għoli ta' twaħħil mal-proteini fil-plażma, rivaroxaban mhux mistenni li jitneħħa bid-dijalisi.

L-użu mhux irrakkomandat f'pazjenti bi tneħħija tal-krejinina ta' < 15 ml/min. Rivaroxaban għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti bi tneħħija tal-krejinina ta' 15 - 29 ml/min (ara sezzjoni 4.4).

M'hemm l-ebda *data* klinika disponibbli fi tfal b'età ta' sena jew aktar b'indeboliment moderat jew sever tal-kliwi (rata ta' filtrazzjoni glomerulari ta' < 50 mL/min/1.73 m²).

Data farmakokinetika f'pazjenti

F'pazjenti li jirċievu rivaroxaban 20 mg darba kuljum għall-kura ta' trombozi akuta fil-vini l-fondi (DVT) il-konċentrazzjoni ġeometrika medja (intervall ta' tbassir ta' 90%) 2 - 4 sigħat u madwar 24 siegħa wara doża (bejn wieħed u ieħor jirrappreżentaw il-konċentrazzjonijiet massimi u minimi matul l-intervall tad-doża) kienet ta' 215 (22 - 535) u 32 (6 - 239) mcg/l, rispettivament.

F'pazjenti pedjatriċi b'VTE akut li jirċievu rivaroxaban aġġustat għall-piż tal-ġisem li jwassal għal esponiment simili għal dak f'pazjenti adulti b'DVT li jirċievu doża ta' kuljum ta' 20 mg darba kuljum, il-konċentrazzjonijiet ġeometriċi medji (intervall ta' 90%) f'intervalli ta' ħin meta ttiehdu l-kampjuni li bejn wieħed u ieħor jirrappreżentaw konċentrazzjonijiet massimi u minimi matul l-intervall tad-doża huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 13.

Tabella 13: Statistika fil-qosor (medja ġeometrika (intervall ta' 90%)) tal-konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fi stat fiss fil-plażma (mcg/L) skont il-kors ta' dożaġġ u l-età Intervalli ta' hin

Intervalli ta' hin								
o.d.	N	12 - < 18-il sena	N	6 - < 12-il sena				
2.5-4 sigħat wara	171	241.5 (105-484)	24	229.7 (91.5-777)				
20-24 siegħa wara	151	20.6 (5.69-66.5)	24	15.9 (3.42-45.5)				
b.i.d.	N	6 - < 12-il sena	N	2 - < 6 snin	N	0.5 - < sentejn		
2.5-4 sigħat wara	36	145.4 (46.0-343)	38	171.8 (70.7-438)	2	n.c.		
10-16-il siegħa wara	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 snin	N	Twelid - < sentejn	N	0.5 - < sentejn	N	Twelid - < 0.5 snin
0.5-3 sigħat wara	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 sigħat wara	5	33.2 (18.7-99.7)	23	18.7 (10.1-36.5)	12	21.4 (10.5-65.6)	11	16.1 (1.03-33.6)

o.d. (*once daily*) = darba kuljum, b.i.d. (*twice daily*) = darbtejn kuljum, t.i.d. (*three times daily*) = tliet darbiet kuljum, n.c. (*not calculated*) = mhux ikkalkulat

Valuri taht il-limitu l-aktar baxx ta' kwantifikazzjoni (LLOQ - *lower limit of quantification*) ġew sostitwiti b' 1/2 LLOQ għall-kalkolu tal-istatistika (LLOQ = 0.5 mcg/L).

Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

Ir-relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika (PK/PD) bejn il-konċentrazzjoni ta' rivaroxaban fil-plażma u diversi miri ta' PD (inibizzjoni tal-fattur Xa, PT, aPTT, Heptest) kienet evalwata wara l-ghoti ta' firxa wiesgħa ta' doži (5 - 30 mg darbtejn kuljum). Ir-relazzjoni bejn il-konċentrazzjoni ta' rivaroxaban u l-attività tal-fattur Xa kienet deskritta l-aħjar permezz ta' mudell ta' E_{max} . Għal PT, il-mudell ta' interċett lineari ġeneralment iddeskriva t-tagħrif aħjar. Skond ir-reagents differenti ta' PT li ntuzaw, is-slope varjat b'mod konsiderevoli. Meta ntūza Neoplastin PT, PT fil-linja baži kien madwar 13 s u s-slope kienet madwar 3 sa 4 s/(100 mcg/l). Ir-riżultati ta' l-analiżi PK/PD f'Faži II u III kienu konsistenti mat-tagħrif stabbilit f'individwi b'saħħithom.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx determinati fl-indikazzjoni ta' prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari għal tfal u adolexxenti b'età sa 18-il sena.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doża waħda, fototossiċità, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer u tossiċità fil-frieħ, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

L-effetti osservati fi studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fil-biċċa l-kbira kienu kkawżati mill-attività farmakodinamika esagerata ta' rivaroxaban. Fil-firien, livelli miżjuda ta' IgG u IgA fil-plażma kienu osservati f'livelli ta' esponiment ta' rilevanza klinika.

Fil-firien, ma kienu osservati l-ebda effetti fuq il-fertilità maskili jew femminili. Studji fuq l-annimali wrew effetti tossiku fuq is-sistema riproduttiva relatat mal-mod ta' azzjoni farmakoloġika ta' rivaroxaban (eż. komplikazzjonijiet emorraġiċi). F'konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilevanza klinika kienu osservati tossiċità għall-embriju-fetu (telf wara l-implantazzjoni, ossifikazzjoni ritardata/avvanzata, dbabar multipli ta' kulur ċar fil-fwied) u żjieda fl-inċidenza ta' deformazzjonijiet komuni, kif ukoll bidliet fis-sekonda.

Fi studji qabel u wara t-twelid fil-firien, kienet osservata vijabilità mnaqqsa tal-wild f'doži li kienu

tossiċi għall-ommijiet.

Rivaroxaban kien ittestjat fuq ġrieden frieġ għal tul ta' trattament sa tliet xhur b'bidu minn jum 4 wara t-twelid li turi zieda mhux relatata mad-doża fl-emorraġġja periinsulari. Ma ġiet osservata l-ebda evidenza ta' tossiċità speċifika għall-organu fil-mira.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Croscarmellose sodium (E468)
Sodium laurilsulfate (E487)
Hypromellose 2910 (viskożità nominali ta' 5.1 mPa.S) (E464)
Cellulose, microcrystalline (E460)
Silica, colloidal anhydrous (E551)
Magnesium stearate (E572)

Kisja b'rita

Macrogol 4000 (E1521)
Hypromellose 2910 (viskożità nominali ta' 5.1 mPa.S) (E464)
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide aħmar (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

Pilloli mfarrka

Il-pilloli mfarrka ta' rivaroxaban huma stabbli fl-ilma u f'purè tat-tuffieħ sa 4 sigħat.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji ċari tal-PVC/Aluminju f'kaxxi tal-kartun ta' 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 jew 100 pillola miksija b'rita jew folji perforati b'doži uniċi ta' 10 x 1, 100x 1 pillola.
Flixkun tal-HDPE mgħammar b'għatu abjad opak tal-polypropylene, rezistenti għat-tfal u b'inforra li tissiġilla permezz tal-induzzjoni. Id-daqs tal-pakkett huwa ta' 30 jew 90 pillola miksija b'rita.
Flixkun tal-HDPE mgħammar b'għatu bil-kamin abjad opak tal-polypropylene b'kamin kontinwu u inforra li tissiġilla permezz tal-induzzjoni. Id-daqs tal-pakkett huwa ta' 500 pillola miksijin b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

Tifrik tal-pilloli

Il-pilloli ta' rivaroxaban jistgħu jiġu mfarrka u magħmula f' soluzzjoni f' 50 mL ta' ilma u jistgħu jinghataw permezz ta' tubu nażogastriku jew tubu gastriku għall-ġhoti tal-ikel wara li jkun ġie kkonfermat it-tqegħid tat-tubu fl-istonku. Wara, it-tubu għandu jitlaħlaħ bl-ilma. Peress li l-assorbiment ta' rivaroxaban jiddependi mis-sit tar-reħa tas-sustanza attiva, l-ġhoti ta' rivaroxaban b'mod distali fl-istonku għandu jiġi evitat għax dan jista' jwassal għal assorbiment imnaqqas u b'hekk, esponiment imnaqqas għas-sustanza attiva. Wara l-ġhoti ta' pillola mfarrka ta' rivaroxaban 15 mg jew 20 mg, id-doża għandha tiġi segwita immedjatament minn ġhoti ta' ikel permezz tat-tubu gastriku.

7 DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,

Barcelona, 08039

Spanja

8 NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1488/040-053

9 DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Novembru 2020

10 DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rivaroxaban Accord 15 mg pilloli miksija b'rita
Rivaroxaban Accord 20 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita ta' 15 mg fiha 15 mg rivaroxaban.
Kull pillola miksija b'rita ta' 20 mg fiha 20 mg rivaroxaban.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita ta' 15 mg fiha 20.92 mg ta' lactose (bħala monohydrate), ara sezzjoni 4.4.
Kull pillola miksija b'rita ta' 20 mg fiha 27.90 mg ta' lactose (bħala monohydrate), ara sezzjoni 4.4.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Rivaroxaban Accord 15 mg: Pilloli miksija b'rita ta' kulur aħmar, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, b'dijametru ta' madwar 5.00 mm, imnaqqxa b'"IL" fuq naħa waħda u "2" fuq in-naħa l-oħra.
Rivaroxaban Accord 20 mg: Pilloli miksija b'rita ta' kulur aħmar skur, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, b'dijametru ta' madwar 6 mm, imnaqqxa b'"IL3" fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Trattament ta' trombożi fil-vini tal-fond (DVT) u ta' emboliżmu pulmonari (PE), u prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti fl-adulti. (Ara sezzjoni 4.4 għal pazjenti emodinamikament instabbli li għandhom PE.)

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Trattament ta' DVT, trattament ta' PE u prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti

Id-doża rakkomandata għat-trattament inizjali ta' DVT jew PE akuti hija ta' 15 mg darbtejn kuljum għall-ewwel tliet ġimgħat segwit minn 20 mg darba kuljum għat-trattament kontinwu u prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti.

Tul qasir tat-terapija (mill-inqas 3 xhur) għandu jiġi kkunsidrat f'pazjenti b'DVT jew PE ipprovokati minn fatturi ta' riskju temporanji maġġuri (jiġifieri kirurġija maġġuri jew trawma reċenti). Tul itwal tat-terapija għandu jiġi kkunsidrat f'pazjenti b'DVT jew PE ipprovokati li mhumiex relatati ma' fatturi ta' riskju temporanji maġġuri, DVT jew PE mhux ipprovokati, jew storja ta' DVT jew PE rikorrenti.

Meta tkun indikata prevenzjoni estiża ta' DVT u PE rikorrenti (wara tlestija ta' terapija ta' mill-inqas 6 xhur għal DVT jew PE), id-doża rakkomandata hija 10 mg darba kuljum. F'pazjenti li għalihom ir-riskju ta' DVT jew PE rikorrenti huwa kkunsidrat għoli, bħal dawk b'komorbiditajiet kumplikati, jew li żviluppaw DVT jew PE rikorrenti fuq prevenzjoni estiża b'Rivaroxaban Accord 10 mg darba kuljum, għandha tiġi kkunsidrata doża ta' Rivaroxaban Accord 20 mg darba kuljum.

It-tul tat-terapija u l-għażla tad-doża għandhom jiġu individwalizzati wara valutazzjoni b'attenzjoni tal-benefiċċju tat-trattament kontra r-riskju ta' fsada (ara sezzjoni 4.4).

	Perjodu ta' żmien	Skeda ta' Dożaġġ	Doża totali ta' kuljum
Trattament u prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti	Jum 1-21	15 mg darbtejn kuljum	30 mg
	Jum 22 u 'l quddiem	20 mg darba kuljum	20 mg
Prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti	Wara tlestija ta' terapija ta' mill-inqas 6 xhur għal DVT jew PE	10 mg darba kuljum jew 20 mg darba kuljum	10 mg jew 20 mg

Il-pakkett biex tibda t-trattament ta' 4 ġimgħat ta' Rivaroxaban Accord huwa dedikat għall-pazjenti li se jaqilbu minn 15 mg darbtejn kuljum għal 20 mg darba kuljum minn Jum 22 'il quddiem (ara sezzjoni 6.5).

Għal pazjenti b'indeboliment renali moderat jew sever fejn ittiehdet id-deċiżjoni li jingħata 15 mg darba kuljum minn Jum 22 'il quddiem, hemm disponibbli daqsijiet tal-pakkett ohra li fihom pilloli miksija b'rita ta' 15 mg biss (ara l-istruzzjonijiet dwar id-dożaġġ fis-sezzjoni "Popolazzjonijiet speċjali" hawn taht).

Jekk tinqabeż xi doża waqt il-fażi ta' trattament ta' 15 mg darbtejn kuljum (jum 1 - 21), il-pazjent għandu jiehu Rivaroxaban Accord immedjatament sabiex jiġi żgurat tehid ta' 30 mg rivaroxaban kuljum. F'dan il-każ żewġ pilloli ta' 15 mg jistgħu jittiehdu mill-ewwel. Il-pazjent għandu jkompli bit-tehid regolari ta' 15 mg darbtejn kuljum kif rakkomandat fil-jum ta' wara.

Jekk tinqabeż xi doża waqt il-fażi ta' trattament ta' darba kuljum, il-pazjent għandu jiehu Rivaroxaban Accord immedjatament, u jkompli fil-jum ta' wara bit-tehid ta' darba kuljum kif rakkomandat. Id-doża m'għandhiex tiġi rduppjata fl-istess jum biex tpatti għal doża li tkun intnesiet.

Bidla minn Antagonisti tal-Vitamina K (VKA) għal rivaroxaban

Għall-pazjenti ttrattati għal DVT, PE u għall-prevenzjoni ta' rikorrenza, trattament b'VKA għandu jitwaqqaf u terapija b'Rivaroxaban Accord għandha tinbeda meta l-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR - International Normalised Ratio) ikun ≤ 2.5 . Meta pazjenti jinqalbu minn VKAs għal rivaroxaban, il-valuri tal-INR se jkunu elevati b'mod falz wara t-tehid ta' rivaroxaban. L-INR mhux validu biex ikejjel l-attività kontra il-koagulazzjoni tad-demem ta' rivaroxaban, u għalhekk m'għandux jintuza (ara sezzjoni 4.5).

Bidla minn rivaroxaban għall-Antagonisti tal-Vitamina K (VKA)

Hemm possibbiltà ta' attività kontra l-koagulazzjoni inadegwata matul bidla minn rivaroxaban għal VKA. Attività kontra l-koagulazzjoni adegwata kontinwa għandha tkun assicurata matul kull bidla għal sustanzi kontra l-koagulazzjoni alternattivi. Għandu jiġi nnutat li rivaroxaban jista' jikkontribwixxi għal INR elevat.

F'pazjenti li qed jaqilbu minn rivaroxaban għal VKA, VKA għandu jingħata fl-istess waqt sakemm l-INR ikun ≥ 2.0 .

Għall-ewwel jumejn tal-perjodu ta' bidla, għandu jintuza d-dożaġġ standard tal-bidu ta' VKA segwit minn dożaġġ ta' VKA, kif iggwidat minn testijiet tal-INR. Waqt li l-pazjenti jkunu fuq rivaroxaban kif ukoll fuq VKA l-INR m'għandux jiġi ttestjat qabel 24 siegħa wara d-doża ta' qabel, iżda qabel id-doża li jmiss ta' rivaroxaban. Ladarba jitwaqqaf Rivaroxaban Accord l-ittestjar ta' INR jista' jsir b'mod affidabbli mill-inqas 24 siegħa wara l-aħħar doża (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

Bidla minn sustanzi parenterali kontra l-koagulazzjoni għal rivaroxaban

Għall-pazjenti li bħalissa qed jirċievu sustanza parenterali kontra l-koagulazzjoni, waqqaf is-sustanza parenterali kontra l-koagulazzjoni u ibda rivaroxaban 0 sa sagħtejn qabel il-ħin li fih kien ikun dovut l-

għoti pprogrammat li jmiss tal-prodott mediċinali parenterali (eż. heparins ta' piż molekulari baxx) jew fil-ħin tal-waqfien tal-prodott mediċinali parenterali mogħti b'mod kontinwu (eż. eparina mhux frazzjonata fil-vini).

Bidla minn rivaroxaban għal sustanzi parenterali kontra l-koagulazzjoni

Agħti l-ewwel doża tas-sustanza parentali kontra l-koagulazzjoni fil-ħin li fih kellha tittieħed id-doża li jmiss ta' rivaroxaban.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

Data klinika limitata għal pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-krejinina ta' 15 - 29 ml/min) tindika li konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma jiżdedu b'mod sinifikanti. Għalhekk, Rivaroxaban Accord għandu jintuża b'attenzjoni f'dawn il-pazjenti. L-użu mhux rakkomandat f'pazjenti bi tneħħija tal-krejinina ta' < 15 ml/min (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

F'pazjenti b'indeboliment renali moderat (tneħħija tal-krejinina ta' 30 - 49 ml/min) jew sever (tneħħija tal-krejinina ta' 15 - 29 ml/min) japplikaw ir-rakkomandazzjonijiet ta' doża li ġejjin:

- Għat-trattament ta' DVT, għat-trattament ta' PE u għall-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti: il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati bi 15 mg darbtejn kuljum għall-ewwel 3 ġimgħat. Minn hemm 'il quddiem, id-doża rakkomandata hija 20 mg darba kuljum, tnaqqis tad-doża minn 20 mg darba kuljum għal 15 mg darba kuljum għandha tkun ikkunsidrata jekk ir-riskju stmat tal-pazjent għall-fsada jegħleb ir-riskju għall-DVT u PE rikorrenti. Ir-rakkomandazzjoni għall-użu ta' 15 mg hija bbażata fuq immudellar tal-PK u ma ġietx studjata f'dan l-ambjent kliniku (ara sezzjonijiet 4.4, 5.1 u 5.2). Meta d-doża rakkomandata tkun 10 mg darba kuljum, mhux meħtieġ aġġustament fid-doża mid-doża rakkomandata.

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif (tneħħija tal-krejinina ta' 50 - 80 ml/min) (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment epatiku

Rivaroxaban Accord huwa kontra-indikat f'pazjenti b'mard epatiku assoċjat ma' koagulopatija u riskju ta' fsada ta' rilevanza klinika inkluż pazjenti li għandhom ċirrozi b'Child Pugh B u C (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2).

Popolazzjoni anzjana

L-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2)

Piż tal-ġisem

L-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2)

Sess

L-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2)

Popolazzjoni pedjatrika

Il-pakkett ta' Rivaroxaban Accord biex tibda t-trattament m'għandux jintuża fi tfal ta' età minn 0 sa 18-il sena peress li huwa ddisinjat speċifikament għat-trattament ta' pazjenti adulti u mhux xieraq biex jintuża f'pazjenti pedjatriċi.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Rivaroxaban Accord huwa għall-użu orali.

Il-pilloli għandhom jittieħdu mal-ikel (ara sezzjoni 5.2).

Tfarrik tal-pilloli

Għall-pazjenti li ma jistgħux jibilgħu pilloli sħaħ, il-pillola Rivaroxaban Accord tista' titfarrak u titħallat mal-ilma jew ma' purè tat-tuffieħ immedjatament qabel l-użu u tingħata mill-ħalq. Wara l-

għoti ta' Rivaroxaban Accord 15 mg jew 20 mg pilloli miksija b'rita imfarrka, id-doża għandha tiġi segwita minnufih bl-ikel.

Il-pillola mfarrka tista' tingħata wkoll permezz ta' tubu gastriku (ara sezzjonijiet 5.2 u 6.6).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Fsada attiva ta' sinifikanza klinika.

Ferita jew kondizzjoni, jekk ikkunsidrati li huma ta' riskju sinifikanti għal fsada maġġuri. Dawn jistgħu jinkludu ulċerazzjoni gastro-intestinali kurrenti jew reċenti, il-preżenza ta' neoplażmi malinni f'riskju għoli ta' fsada, korrimient reċenti fil-moħħ jew fis-sinsla tad-dahar, kirurgija reċenti fil-moħħ, fis-sinsla tad-dahar jew fl-għajnejn, emorraġija reċenti fil-kranju, variċi esofagali magħrufa jew issuspettati, malformazzjonijiet fl-arterji u/jew fil-vini, aneurizmi vaskulari jew anormalitajiet vaskulari maġġuri fis-sinsla tad-dahar jew intracerebrali.

Kura flimkien ma' kwalunkwe sustanza oħra kontra il-koagulazzjoni tad-demm, eż. eparina mhux frazzjonata (UFH), eparina b'piż molekulari baxx (enoxaparin, dalteparin, eċċ), derivattivi tal-eparina (fondaparinux, eċċ), sustanzi orali kontra il-koagulazzjoni tad-demm (warfarin, dabigatran etexilate, apixaban, eċċ) mhux rakkomandata hlief f'ċirkustanzi speċifiċi ta' bidla tat-terapija kontra l-koagulazzjoni (ara sezzjoni 4.2) jew meta UFH tingħata f'dożi meħtieġa biex jinżamm kateter ċentrali fil-vini jew fl-arterji miftuħ (ara sezzjoni 4.5).

Mard epatiku assoċjat ma' koagulopatija u riskju ta' fsada ta' rilevanza klinika inkluż pazjenti li għandhom ċirrozi b'Child Pugh B u C (ara sezzjoni 5.2).

Tqala u treddiġħ (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Sorveljanza klinika skont il-prattika kontra l-koagulazzjoni hija rakkomandata matul il-perijodu kollu ta' kura.

Riskju ta' emorraġija

Bħal b'sustanzi oħra kontra il-koagulazzjoni tad-demm, pazjenti li jkunu qed jieħdu Rivaroxaban Accord għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal sinjali ta' fsada. Huwa rakkomandat li jintuża b'kawtela f'kundizzjonijiet b'riskju ogħla ta' emorraġija. L-għoti ta' Rivaroxaban Accord għandu jitwaqqaf jekk isseħħ emorraġija severa (ara sezzjoni 4.9).

Fl-istudji kliniċi fsada mill-mukuża (jiġifieri epistassi, mill-ħanek, gastro-intestinali, sistema ġenitali u tal-awrina inklużi fsada mhux normali mill-vaġina jew zieda ta' fsada menstruwali) u anemija kienu osservati aktar ta' spiss waqt kura fit-tul b'rivaroxaban meta mqabbla ma' kura b'VKA. Għalhekk, minbarra sorveljanza klinika adegwata, ittestjar tal-laboratorju tal-emoglobina/ematokrita jista' jkun ta' valur biex jinkixef fsad li ma jidhirx u jikkwantifika r-rilevanza klinika ta' fsada evidenti, kif meqjus xieraq.

Bosta sotto gruppi ta' pazjenti, kif iddettaljat isfel, huma f'riskju miżjud ta' fsada. Dawn l-pazjenti għandhom jiġu sorveljati b'attenzjoni għal sinjali u sintomi ta' komplikazzjonijiet ta' fsada u anemija wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.8).

Kull tnaqqis mhux spjegat fl-emoglobina jew fil-pressure tad-demm, għandu jwassal għal tfittxija għall-post ta' fsada.

Għalkemm kura b'rivaroxaban ma teħtieġ monitoraġġ ta' rutina tal-esponiment, il-livelli ta' rivaroxaban imkejla b'analizi kwantitattiva u kkalibrata kontra l-fattur Xa jistgħu jkunu utli

f'sitwazzjonijiet eċċezzjonali fejn tagħrif dwar l-esponiment għal rivaroxaban jista' jgħin jgħarraf deċiżjonijiet kliniċi, eż. doża eċċessiva u kirurġija ta' emerġenza (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Indeboliment renali

F'pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-krejinina ta' < 30 ml/min), il-livelli ta' rivaroxaban fil-plażma jistgħu jiżiedu b'mod sinifikanti (medja ta' 1.6 darbiet), u dan jista' jwassal għal żjieda fir-riskju ta' fsada.

Rivaroxaban Accord għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti bi tneħħija tal-krejinina ta' 15-29 ml/min. Użu mhux rakkomandat f'pazjenti bi tneħħija tal-krejinina < 15 ml/min (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2). Rivaroxaban Accord għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment renali li qed jirċievu fl-istess waqt prodotti mediċinali oħrajn li jżidu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rivaroxaban (ara sezzjoni 4.5).

Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra

L-użu ta' Rivaroxaban Accord mhux rakkomandat f'pazjenti li jkunu qed jirċievu kura sistemika fl-istess waqt b'azole-antimycotics (bħal ketoconazole, itraconazole, voriconazole u posaconazole) jew b'inibituri tal-protease tal-HIV (eż. ritonavir). Dawn is-sustanzi attivi huma inibituri qawwija kemm ta' CYP3A4 kif ukoll ta' P-gp, u għalhekk jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma sa grad li jkun klinikament rilevanti (medja ta' 2.6 darbiet) li jista' jwassal għal żjieda fir-riskju ta' fsada (ara sezzjoni 4.5).

Għandu jkun hemm attenzjoni jekk il-pazjenti huma kkurati fl-istess waqt bi prodotti mediċinali li jaffettwaw l-emostasi bħall-prodotti mediċinali anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs), acetylsalicylic acid u inibituri tal-aggregazzjoni tal-platelets jew inibituri selettivi ta' tehid mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs - *serotonin reuptake inhibitors*), u inibituri ta' tehid mill-ġdid ta' serotonin norepinephrine (SNRIs - *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*). Għall-pazjenti f'riskju ta' mard gastro-intestinali ulċerattiv tista' tiġi kkunsidrata kura profilattika xierqa (ara sezzjoni 4.5).

Fatturi oħra ta' riskju ta' emorraġija

Bħal b'sustanzi antitrombotiċi oħrajn, Rivaroxaban mhux rakkomandat f'pazjenti b'riskju miżjud ta' fsada bħal:

- disturbi kongenitali jew miksuba ta' fsada
- pressjoni għolja severa mhux ikkontrollata fl-arterji
- mard gastro-intestinali iehor mingħajr ulċeri attivi li potenzjalment jista' jwassal għal komplikazzjonijiet ta' fsada (eż. marda infjammatorja tal-musrana, esofaġite, gastrite u marda ta' rifluss gastroesofagali)
- retinopatija vaskulari
- bronkiektasi jew passat ta' fsada mill-pulmun

Pazjenti bil-kanċer

Pazjenti b'mard malinn jistgħu jkunu f'riskju ogħla ta' fsada u trombozi fl-istess hin. Il-benefiċċju individwali ta' trattament antitrombotiku għandu jintiżen kontra r-riskju ta' fsada f'pazjenti b'kanċer attiv skont il-post tat-tumur, it-terapija antineoplastika u l-istadju tal-marda. Tumuri li jinsabu fil-passaġġ gastrointestinali jew ġenitourinarju kienu assoċjati ma' riskju akbar ta' fsada waqt it-terapija b'rivaroxaban.

F'pazjenti li għandhom tumuri malinni b'riskju għoli ta' fsada, l-użu ta' rivaroxaban huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti b'valvs prostetiċi

Rivaroxaban m'għandux jintuża għal tromboprofilassi f'pazjenti li reċentement għaddew minn sostituzzjoni transkateter ta' valv aortiku (TAVR - *transcatheter aortic valve replacement*). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' rivaroxaban ma għewx studjati f'pazjenti b'valvs tal-qalb prostetiċi; għalhekk,

m'hemmx *data* li ssostni li rivaroxaban jipprovdi attività kontra l-koagulazzjoni adegwata f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti. Trattament b'Rivaroxaban Accord mhux rakkomandat għal dawn il-pazjenti.

Pazjenti bis-sindrome ta' kontra l-fosfolipidi

Sustanzi Orali Kontra l-Koagulazzjoni tad-Demm li jaġixxu b'mod dirett (DOACs - *Direct acting Oral Anticoagulants*) inkluż rivaroxaban mhumex rakkomandati għal pazjenti bi storja ta' trombozi li huma dijanjostikati bis-sindrome ta' kontra l-fosfolipidi. B'mod partikolari għal pazjenti li huma pożittivi trippli (għall-antikoagulant lupus, għall-antikorpi kontra cardiolipin, u għall-antikorpi anti-beta 2-glycoprotein I), it-trattament b'DOACs jista' jkun assoċjat ma' rati miżjuda ta' avvenimenti trombotiċi rikorrenti mqabbla ma' terapija ta' antagonisti tal-vitamina K.

Pazjenti emodinamikament instabbli li għandhom PE jew pazjenti li jehtieġu trombolisi jew embolektomija pulmonari

Rivaroxaban Accord mhux rakkomandat bħala alternattiv għall-eparina mhux frazzjonizzata f'pazjenti b'embolizmu pulmonari li huma emodinamikament instabbli jew li jistgħu jirċievu trombolisi jew embolektomija pulmonari peress li s-sigurtà u l-effikaċja ta' Rivaroxaban Accord ma' għewx stabbiliti f'dawn is-sitwazzjonijiet kliniċi.

Anestesija jew titqib fis-sinsla tad-dahar/epidurali

Meta tintuża anestesija newroassjali (anestesija fis-sinsla tad-dahar/epidurali) jew titqiba fis-sinsla tad-dahar/epidurali, pazjenti kkurati b'sustanzi antitrombotiċi għall-prevenzjoni ta' komplikazzjonijiet tromboemboliċi huma f'riskju li jiżviluppaw ematoma epidurali jew fis-sinsla tad-dahar li tista' twassal għal paralisi fit-tul jew permanenti.

Ir-riskju ta' dawn l-avvenimenti jista' jżidied bl-użu wara operazzjoni ta' kateters epidurali *indwelling* jew bl-użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li jaffettwaw l-emostasi. Ir-riskju jista' jżidied ukoll minn titqib epidurali jew fis-sinsla tad-dahar trawmatiku jew ripetut. Il-pazjenti għandhom jiġu monitorjati b'mod frekwenti għal sinjali u sintomi ta' indeboliment newroloġiku (eż. tneħħim jew dgħjufija fir-riglejn, disfunzjoni tal-imsaren jew tal-bużżieqa tal-awrina). Jekk jiġi osservat kompromess newroloġiku, tkun meħtieġa dijanjosi u kura urġenti. Qabel l-intervent newroassjali t-tabib għandu jikkunsidra l-benefiċċju potenzjali kontra ir-riskju f'pazjenti li jieħdu sustanzi kontra l-koagulazzjoni jew f'pazjenti li se jieħdu sustanzi kontra l-koagulazzjoni għal tromboprofilassi. M'hemm l-ebda esperjenza klinika bl-użu ta' 15 mg jew 20 mg rivaroxaban f'dawn is-sitwazzjonijiet. Biex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' fsada assoċjata mal-użu fl-istess waqt ta' rivaroxaban u anestesija newroassjali (epidurali/fis-sinsla tad-dahar) jew titqiba fis-sinsla tad-dahar, ikkunsidra l-profil farmakokinetiku ta' rivaroxaban. Tqegħid jew tneħħija ta' kateter epidurali jew titqiba lumbari huwa l-aħjar li jitwettqu meta l-effett kontra l-koagulazzjoni ta' rivaroxaban huwa stmat li hu baxx. Madankollu, il-hin eżatt biex jintlahaq effett kontra l-koagulazzjoni baxx biżżejjed f'kull pazjent mhux magħruf.

Biex jitneħħa kateter epidurali u bbażat fuq il-karatteristiċi PK ġenerali għandhom jgħaddu mill-inqas 2x *half-life*, jiġifieri mill-inqas 18-il siegħa f'pazjenti żgħażaġh u 26 siegħa f'pazjenti anzjani wara l-aħħar għoti ta' rivaroxaban (ara sezzjoni 5.2).

Wara t-tneħħija tal-kateter, għandhom jgħaddu mill-inqas 6 sigħat qabel tingħata d-doża li jmiss ta' rivaroxaban.

Jekk isegħ titqib trawmatiku l-għoti ta' rivaroxaban għandu jiġi pospost għal 24 siegħa.

Rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ qabel u wara proċeduri invażivi u intervent kirurġiku

Jekk tkun meħtieġa proċedura invażiva jew intervent kirurġiku, Rivaroxaban Accord 15/20 mg għandu jitwaqqaf mill-inqas 24 siegħa qabel l-intervent, jekk hu possibbli skont il-gudizzju kliniku tat-tabib. Jekk il-proċedura ma tistax tiġi ttardjata ir-riskju akbar ta' fsada għandu jiġi mqabbel mal-urġenza tal-intervent.

Wara l-proċedura invażiva jew l-intervent kirurġiku Rivaroxaban Accord għandu jerġa' jinbeda malajr kemm jista' jkun jekk il-qagħda klinika tippermetti u tkun ġiet stabbilita emostasi adegwata kif determinat mit-tabib li qed jikkura (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni anzjana

Żieda fl-età tista' iżżid ir-riskju emorraġiku (ara sezzjoni 5.2).

Reazzjonijiet dermatoloġiċi

Reazzjonijiet serji tal-ġilda, li jinkludu is-sindrome ta' Stevens-Johnson/nekrolisi tossika tal-epidermide u s-sindrome DRESS, ġew irrappurtati waqt sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq f'assoċjazzjoni mal-użu ta' rivaroxaban (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti jidhru li huma fl-ogħla riskju għal dawn ir-reazzjonijiet kmieni fil-kors tat-terapija: fil-maġġoranza tal-każijiet il-bidu tar-reazzjoni sseħħ fl-ewwel ġimgħat ta' trattament. Rivaroxaban għandu jitwaqqaf mal-ewwel dehra ta' raxx sever tal-ġilda (eż. li jkun qed jinfirex, qawwi u/jew bl-infafet), jew kwalunkwe sinjal ieħor ta' sensitività eċċessiva flimkien ma' leżjonijiet fil-mukoża.

Informazzjoni dwar sustanzi mhux attivi

Rivaroxaban Accord fih lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, defiċjenza totali ta' lactase jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose, m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Inibituri ta' CYP3A4 u ta' P-gp

L-ghoti ta' rivaroxaban flimkien ma' ketoconazole (400 mg darba kuljum) jew ritonavir (600 mg darbtejn kuljum), wasslu għal żjieda ta' 2.6 darbiet / 2.5 darbiet fil-medja ta' l-AUC ta' rivaroxaban, u żjieda ta' 1.7 darbiet / 1.6 darbiet fil-medja ta' C_{max} ta' rivaroxaban, b'żidiet sinifikanti fl-effetti farmakodinamiċi li jistgħu jwasslu għal żjieda fir-riskju ta' fsada. Għalhekk, l-użu ta' rivaroxaban mhux rakkomandat f'pazjenti li jkunu qed jirċievu kura sistemika fl-istess waqt b'azole-antimycotics bħal ketoconazole, itraconazole, voriconazole u posaconazole jew b'inibituri tal-protease tal-HIV. Dawn is-sustanzi attivi huma inibituri qawwija kemm ta' CYP3A4 kif ukoll ta' P-gp (ara sezzjoni 4.4).

Sustanzi attivi li jinibixxu b'mod qawwi wieħed biss mir-rotot ta' eliminazzjoni ta' rivaroxaban, CYP3A4 jew P-gp, huma mistennija li jżidu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rivaroxaban fi kwantità inqas. Per eżempju, clarithromycin (500 mg darbtejn kuljum), ikkunsidrat bħala inibitur qawwi ta' CYP3A4 u inibitur moderat ta' P-gp, wassal għal żjieda ta' 1.5 darbiet fil-medja tal-AUC ta' rivaroxaban u żjieda ta' 1.4 darbiet f' C_{max} . L-interazzjoni ma' clarithromycin x'aktarx li mhix klinikament rilevanti fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti iżda tista' tkun potenzjalment sinifikanti f'pazjenti b'riskju għoli. (Għall-pazjenti b'indeboliment renali: ara sezzjoni 4.4).

Erythromycin (500 mg tliet darbiet kuljum), li jinibixxi CYP3A4 u P-gp b'mod moderat, wassal għal żjieda ta' 1.3 darbiet fil-medja ta' l-AUC u C_{max} ta' rivaroxaban. L-interazzjoni ma' erythromycin x'aktarx li mhix klinikament rilevanti fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti iżda tista' tkun potenzjalment sinifikanti f'pazjenti b'riskju għoli.

F'individwi b'indeboliment renali hafif erythromycin (500 mg tliet darbiet kuljum) wassal għal żieda ta' 1.8 darbiet fl-AUC medja ta' rivaroxaban u żieda ta' 1.6 darbiet fis- C_{max} meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni renali normali. F'individwi b'indeboliment renali moderat, erythromycin wassal għal żieda ta' darbtejn fl-AUC medja ta' rivaroxaban u żieda ta' 1.6 darbiet fis- C_{max} meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni renali normali. L-effett ta' erythromycin jiżdied ma dak ta' indeboliment renali (ara sezzjoni 4.4).

Fluconazole (400 mg darba kuljum), ikkunsidrat bħala inibitur moderat ta' CYP3A4, wassal għal żjieda ta' 1.4 darbiet fl-AUC medja ta' rivaroxaban u żjieda ta' 1.3 darbiet f' C_{max} medja. L-

interazzjoni ma' fluconazole x'aktarx li mhix klinikament rilevanti fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti iżda tista' tkun potenzjalment sinifikanti f'pazjenti b'riskju għoli. (Għall-pazjenti b'indeboliment renali: ara sezzjoni 4.4).

Peress li hemm disponibbli *data* klinika limitata b'dronedarone, għoti flimkien ma' rivaroxaban għandu jiġi evitat.

Sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm

Wara l-għoti ta' enoxaparin (doża waħda ta' 40 mg) flimkien ma' rivaroxaban (doża waħda ta' 10 mg), kien osservat effett addittiv fuq l-attività ta' kontra l-fattur Xa mingħajr l-ebda effetti oħrajn fuq it-testijiet tal-koagulazzjoni (PT, aPTT). Enoxaparin ma kellux effett fuq il-farmakokinetika ta' rivaroxaban.

Minhabba ż-żjieda fir-riskju ta' fsada, għandha tingħata attenzjoni jekk il-pazjenti jkunu kkurati fl-istess hin b'xi sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm oħrajn (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

NSAIDs/inibituri tal-aggregazzjoni tal-plejtlits

Ma kienx osservat titwil ta' rilevanza klinika fil-hin ta' fsada wara l-għoti ta' rivaroxaban (15 mg) flimkien ma' naproxen 500 mg. Madankollu, jista' jkun hemm individwi b'rispons farmakodinamiku iżjed prominenti.

Ma kienu osservati l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi jew farmakodinamiċi ta' sinifikanza klinika meta rivaroxaban ingħata flimkien ma' 500 mg ta' acetylsalicylic acid.

Clopidogrel (doża għolja tal-bidu ta' 300 mg segwita minn doża ta' manteniment ta' 75 mg) ma weriex interazzjoni farmakokinetika b'rivaroxaban (15 mg), iżda kienet osservata żjieda rilevanti fil-hin ta' fsada f'sotto-grupp ta' pazjenti li ma kienitx ikkorrelata ma' l-aggregazzjoni tal-plejtlits, P-selectin, jew mal-livelli ta' riċetturi ta' GPIIb/IIIa.

Għandha tingħata attenzjoni jekk il-pazjenti jkunu kkurati fl-istess waqt b'NSAIDs inkluż acetylsalicylic acid u b'inibituri ta' l-aggregazzjoni tal-plejtlits, għax dawn il-prodotti mediċinali tipikament iżidu r-riskju ta' fsada (ara sezzjoni 4.4).

SSRIs/SNRIs

Bhal b'sustanzi oħra kontra l-koagulazzjoni tad-demm tista' teżisti l-possibbiltà li l-pazjenti jkunu f'riskju akbar ta' fsada f'każ ta' użu flimkien ma' SSRIs jew SNRIs minhabba l-effett irrappurtat tagħhom fuq il-plejtlits. Meta ntuża fl-istess waqt fil-programm kliniku ta' rivaroxaban, kienu osservati rati numerikament ogħla ta' fsada klinikament rilevanti maġġuri jew mhux maġġuri fil-gruppi ta' trattament kollha.

Warfarin

Bidla tal-pazjenti mill-antagonist ta' vitamina K, warfarin (INR 2.0 sa 3.0) għal rivaroxaban (20 mg) jew minn rivaroxaban (20 mg) għal warfarin (INR 2.0 sa 3.0) ziedet il-hin ta' prothrombin/INR (Neoplastin) aktar minn b'mod addittiv (jistgħu jiġu osservati valuri individwali ta' INR sa 12), filwaqt li l-effetti fuq aPTT, inibizzjoni tal-attività ta' fattur Xa u l-potenzjal ta' thrombin endoġenu kienu addittivi.

Jekk ikun mixtieq li jiġu ttestjati l-effetti farmakodinamiċi ta' rivaroxaban matul il-perijodu ta' bidla, jistgħu jintużaw attività kontra l-fattur Xa, PICT, u Heptest għax dawn it-testijiet ma kinux affettwati minn warfarin. Fir- raba' jum wara l-aħħar doża ta' warfarin, it-testijiet kollha (inklużi PT, aPTT, inibizzjoni tal-attività ta' fattur Xa u ETP) irriflettaw biss l-effett ta' rivaroxaban.

Jekk ikun mixtieq li jiġu ttestjati l-effetti farmakodinamiċi ta' warfarin matul il-perijodu ta' bidla, il-kejl ta' INR jista' jintuża f' C_{trough} ta' rivaroxaban (24 siegħa wara t-tehid ta' qabel ta' rivaroxaban) għax dan it-test huwa affettwat b'mod żgħir hafna minn rivaroxaban f'dan il-waqt.

Ma kienux osservati interazzjonijiet farmakokinetiċi bejn warfarin u rivaroxaban.

Indotturi ta' CYP3A4

L-ghoti ta' rivaroxaban flimkien ma' l-indottur qawwi ta' CYP3A4, rifampicin, wassal għal tnaqqis ta' madwar 50% fl-AUC medja ta' rivaroxaban, bi tnaqqis parallel fl-effetti farmakodinamiċi tiegħu. L-użu ta' rivaroxaban flimkien ma' indotturi qawwi oħrajn ta' CYP3A4 (eż. phenytoin, carbamazepine, phenobarbital jew St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)), jista' jwassal ukoll għal tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma. Għalhekk għoti flimkien ta' indotturi qawwi ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat sakemm il-pazjent ma jkunx osservat mill-viċin għal sinjali u sintomi ta' trombożi.

Terapiji fl-istess waqt oħrajn

Ma kienu osservati l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi jew farmakodinamiċi ta' sinifikanza klinika meta rivaroxaban ingħata flimkien ma' midazolam (substrat ta' CYP3A4), digoxin (substrat ta' P-gp), atorvastatin (substrat ta' CYP3A4 u P-gp) jew omeprazole (inibitur tal-pompi tal-protoni). Rivaroxaban la jinibixxi u lanqas jindotta isoformi maġġuri ta' CYP bħal CYP3A4.

Parametri tal-laboratorju

Il-parametri tat-tagħqid tad-demem (eż. PT, aPTT, Hep Test) huma affettwati kif mistenni mill-mod ta' azzjoni ta' rivaroxaban (ara sezzjoni 5.1).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' rivaroxaban ma ġewx stabbiliti f'nisa tqal. Studji fl-annimali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Minhabba l-potenzjal ta' tossiċità riproduttiva, r-riskju intrinsiku ta' fsada u l-evidenza li rivaroxaban jgħaddi mill-plaċenta, rivaroxaban huwa kontra-indikat waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jevitaw li joħorġu tqal waqt kura b'rivaroxaban.

Treddigh

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' rivaroxaban ma ġewx stabbiliti f'nisa li qed ireddghu. Tagħrif mill-annimali jindika li rivaroxaban jitnehha fil-ħalib. Għalhekk, rivaroxaban huwa kontra-indikat waqt it-treddigh (ara sezzjoni 4.3). Għandha tittiehed deċiżjoni jekk jitwaqqaqx it-treddigh jew jekk titwaqqaqx/tastjieni mit-terapija.

Fertilità

Ma sarux studji speċifiċi b'rivaroxaban fuq il-bnedmin biex jiġu evalwati l-effetti fuq il-fertilità. Fi studju dwar il-fertilità maskili u femminili fuq il-firien ma kienux osservati effetti (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Rivaroxaban għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Kienu rrapportati reazzjonijiet avversi bħal sinkope (frekwenza: mhux komuni) u sturdament (frekwenza: komuni) (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti li jkollhom esperjenza ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi m'għandhomx isuqu jew iħaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Is-sigurtà ta' rivaroxaban ġiet evalwata fi tlettax-il studju piviali ta' fażi III (ara Tabella 1).

B'kollox, 69,608 pazjenti adulti f'dsatax-il studju ta' fażi III u 488 pazjent pedjatriku f'żewġ studji ta' fażi II u żewġ studji ta' fażi III kienu esposti għal rivaroxaban.

Tabella 1: Numru ta' pazjenti studjati, id-doża totali ta' kuljum u t-tul massimu tal-kura fi studji ta' fażi III fuq pazjenti adulti u pedjatriċi

Indikazzjoni	Numru ta' pazjenti*	Doża totali ta' kuljum	Tul massimu ta' kura
Prevenzjoni ta' tromboemboliżmu fil-vini (VTE - <i>venous thromboembolism</i>) f'pazjenti adulti li qed jagħmlu kirurġija ppjanata ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa	6,097	10 mg	39 ġurnata
Prevenzjoni ta' VTE f'pazjenti morda medikament	3,997	10 mg	39 ġurnata
Kura ta' trombożi tal-vini fil-fond (DVT), emboliżmu pulmonari (PE) u prevenzjoni ta' rikorrenza	6,790	Jum 1 - 21: 30 mg Jum 22 u 'l quddiem: 20 mg Wara mill-inqas 6 xhur: 10 mg jew 20 mg	21 xahar
Trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' rikorrenza ta' VTE fi trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom u fi tfal b'età ta' inqas minn 18-il sena wara l-bidu ta' trattament standard kontra l-koagulazzjoni tad-demm	329	Doża aġġustata għall-piż tal-ġisem biex jinkiseb esponiment simili għal dak osservat f'adulti ttrattati għal DVT b'20 mg rivaroxaban darba kuljum	12-il xahar
Prevenzjoni ta' puplesjia u ta' emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari	7,750	20 mg	41 xahar
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti wara sindrome akut tal-koronarja (ACS - <i>acute coronary syndrome</i>)	10,225	5 mg jew 10 mg rispettivament, mogħti flimkien ma' ASA jew flimkien ma' ASA uclonidogrel jew ticlopidine	31 xahar
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti b'CAD/PAD	18,244	5 mg mogħtija flimkien ma' ASA jew 10 mg waħedhom	47 xahar
	3,256**	5 mg mogħtija flimkien ma' ASA	42 xahar

*Pazienti esposti għal tal-inqas doża waħda ta' rivaroxaban

** Mill-istudju VOYAGER PAD

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati bl-aktar mod komuni f'pazjenti li jirċievu rivaroxaban kienu fsad (ara wkoll sezzjoni 4.4. u "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula" taħt) (Tabella 2). L-aktar

fsad rrapportat b'mod komuni kien epistassi (4.5 %) u emorragija mill-apparat gastrointestinali (3.8 %).

Tabella 2: Rati ta' avvenimenti ta' fsada* u anemija f'pazjenti esposti ghal rivaroxaban matul l-istudji kompluti ta' fazi III fuq pazjenti adulti u pedjatriċi

Indikazzjoni	Kull fsada	Anemija
Prevenzjoni ta' tromboemboliżmu fil-vini (VTE) f'pazjenti adulti li qed jagħmlu kirurgija ppjanata ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa	6.8% tal-pazjenti	5.9% tal-pazjenti
Prevenzjoni ta' tromboemboliżmu fil-vini f'pazjenti medikament morda	12.6% tal-pazjenti	2.1% tal-pazjenti
Trattament ta' DVT, PE u prevenzjoni ta' rikorrenza	23% tal-pazjenti	1.6% tal-pazjenti
Trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' rikorrenza ta' VTE fi trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom u fi tfal b'età ta' inqas minn 18-il sena wara l-bidu ta' trattament standard kontra l-koagulazzjoni tad-demm	39.5% tal-pazjenti	4.6% tal-pazjenti
Prevenzjoni ta' puplesjia u ta' emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari	28 kull 100 sena ta' pazjent	2.5 kull 100 sena ta' pazjent
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti wara ACS	22 kull 100 sena ta' pazjent	1.4 kull 100 sena ta' pazjent
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti b'CAD/PAD	6.7 kull 100 sena ta' pazjent	0.15 kull 100 sena ta' pazjent**
	8.38 kull 100 sena ta' pazjent [#]	0.74 kull 100 sena ta' pazjent*** #

* Għall-istudji kollha ta' rivaroxaban l-avvenimenti kollha ta' fsada huma miġbura, irrappurtati u aġġudikati.

** Fl-istudju COMPASS, hemm inċidenza baxxa ta' anemija peress li ġie applikat approċċ selettiv għall-ġbir ta' avvenimenti avversi

***Ġie applikat approċċ selettiv għall-ġbir ta' avvenimenti avversi

Mill-istudju VOYAGER PAD

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi rrapportati b'rivaroxaban f'pazjenti adulti u pedjatriċi huma miġbura fil-qosor f'Tabella 3 taħt skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi (f'MedDRA) u l-frekwenza.

Il-frekwenza hija definita bħala:

komuni (ħafna $\geq 1/10$)

komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)

mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$)

rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$)

rari ħafna ($< 1/10,000$)

mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid- data disponibbli)

Tabella 3: Ir-reazzjonijiet avversi kollha rrappurtati f'pazjenti adulti fi studji kliniċi ta' fażi III jew matul l-użu ta' wara t-tqeghid fis-suq* u f'żewġ studji ta' fażi II u żewġ studji ta' fażi III f'pazjenti pedjatriċi

Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika				
Anemija (li tinkludi l-parametri rispettivi tal-laboratorju),	Tromboċitosi (li tinkludi żjieda fl-ghadd tal-plejtlits) ^A , Tromboċitopenija			
Disturbi fis-sistema immuni				
	Reazzjoni allergika, dermatite allergika, Anġjoedima u edima allergika		Reazzjonijiet anafilattiċi inkluż xokk anafilattiku	
Disturbi fis-sistema nervuża				
Sturdament, uġiġħ ta' ras	Emorraġija ċerebrali u fil-kranju, sinkope			
Disturbi fl-ghajnejn				
Emorraġija fl-ghajnejn (li tinkludi fsada fil-konguntiva)				
Disturbi fil-qalb				
	Takikardija			
Disturbi vaskulari				
Pressjoni baxxa, ematoma				
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali				
Fsada mill-imnieħer, emoptisi			Pnewmonja eosinofilika	
Disturbi gastro-intestinali				
Fsada mill-hanek, emorraġija fl-apparat gastro-intestinali (li tinkludi emorraġija mir-rektum), uġiġħ gastro-intestinali u addominali, dispepsja, tqalligħ, stitikezza ^A , dijarea, rimettar ^A	Halq xott			

Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghruf
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				
Żieda fit-transaminases	Indeboliment tal-fwied, Żieda fil-bilirubina, żieda ta' alkaline phosphatase ^A fid-demm, żieda ta' GGT ^A	Suffejra, żieda fil-bilirubina konjugata (flimkien ma' jew mingħajr żieda fl-istess waqt ta' ALT), Kolestasi, Epatite (inkluż hsara epatoċellulari)		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda				
Ħakk (li jinkludi każijiet mhux komuni ta' ħakk ġeneralizzat), raxx, ekimozi, emorraġija mill-ġilda u taħt il-ġilda	Urtikarja		Sindrome ta' Stevens-Johnson / Nekrolisi Tossika tal-Epidermide, sindrome DRESS	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi				
Uġiġh fl-estremittajiet ^A	Fsada fil-ġogi	Emorraġija fil-muskoli		Sindrome tal-kompartiment sekondarju għall-fsada
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja				
Emorraġija fl-apparat urinogenitali (li tinkludi demm fl-awrina u mestrwazzjoni esagerata ^B), indeboliment renali (li jinkludi żjieda tal-kreatinina fid-demm, żjieda tal-urea fid-demm) ^A				Insuffiċjenza tal-kliewi/insuffiċjenza akuta tal-kliewi sekondarja għall-fsada suffiċjenti biex tikkawża ipoperfużjoni, Nefropatija relatata ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata				
Deni, edima periferali, tnaqqis fis-saħħa u l-enerġija ġenerali (li jinkludi gheja, astenja)	Ma tħossokx tajjeb (li jinkludi telqa ġeneralizzata)	Edima lokalizzata ^A		

Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghruf
Investigazzjonijiet				
	Żjieda fl-LDH ^A , żjieda fl-lipase ^A , żjieda fl-amylase ^A			
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura				
Emorraġija wara xi proċedura (li tinkludi anemija wara kirurġija, u emorraġija minn ferita), tbengil, tnixxija mill-ferita ^A	Tnixxija mill-ferita ^A	Pseudonewriżma vaskulari ^C		

A: osservati fil-prevenzjoni ta' VTE f'pazjenti adulti li jagħmlu kirurġija ippjanata ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa

B: osservat waqt il-kura ta' DVT, PE u fil-prevenzjoni ta' rikorrenza bħala komuni hafna f'nisa <55 sena

C: osservat bħala mhux komuni fil-prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti wara ACS (wara intervent perkutanju fil-qalb)

* Ġie applikat approċċ selettiv speċifikat minn qabel għall-ġbir ta' avvenimenti avversi fi studji magħżula ta' fażi III. L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ma żdieditx u ma ġiet identifikata l-ebda reazzjoni avversa tal-medicina ġdida wara l-analiżi ta' dawn l-istudji.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Minhabba l-mod ta' azzjoni farmakoloġika, l-użu ta' rivaroxaban jista' jkun assoċjat ma' żjieda fir-riskju ta' fsada mohbija jew li tidher minn kull tessut jew organu, li tista' tirriżulta f'anemija wara l-emorraġija. Is-sinjali, sintomi, u s-severità (inkluż riżultat fatali) se jvarjaw skont il-post u l-grad, jew skont il-vastità tal-fsada u/jew anemija (ara sezzjoni 4.9 "Immaniġġar ta' Fsada").

Fl-istudji kliniċi fsada mill-mukuża (jiġifieri epistassi, mill-ħanek, gastro-intestinali, sistema ġenitali u tal-awrina inklużi fsada mhux normali mill-vaġina jew żieda ta' fsada menstruwal) u anemija kienu osservati aktar ta' spiss waqt kura fit-tul b'rivaroxaban meta mqabbla ma' kura b'VKA. Għalhekk, minbarra sorveljanza klinika adegwata, ittestjar tal-laboratorju tal-emoglobina/ematokrita jista' jkun ta' valur biex jinkixef fsad li ma jidhirx u jikkwantifika r-rilevanza klinika ta' fsada evidenti, kif meqjus xieraq. Ir-riskju ta' fsad jista' jiżdied f'ċertu gruppi ta' pazjenti, eż. daww il-pazjenti bi pressjoni arterjali għolja severa mhux ikkontrollata u/jew kura fl-istess waqt li għandha effett fuq l-emostrasi (ara sezzjoni 4.4 "Riskju ta' emorraġija"). Fsada mestrwali tista' tkun intensifikata u/jew imtawwla. Komplikazzjonijiet emorraġiċi jistgħu jidhru bħala dgħjufija, dehra pallida, sturdament, uġiġħ ta' ras jew nefha mhux spjegata, qtugħ ta' nifs u xokk mhux spjegat. F'xi każijiet bħala konsegwenza ta' anemija kienu osservati sintomi ta' iskemija kardijaka bħal uġiġħ fis-sider jew angina pectoris. Kumplikazzjonijiet magħrufa sekondarji għal fsada severa bħal sindrome tal-kompartiment u insuffiċjenza tal-kliwi kkawżati minn perfużjoni baxxa, jew nefropatija relatata ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demmi kienu rrapportati b'rivaroxaban. Għalhekk, il-possibbiltà ta' emorraġija għandha tkun ikkunsidrata fl-evalwazzjoni tal-kondizzjoni f'kull pazjent li jkun ingħata sustanza kontra l-koagulazzjoni tad-demmi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġi rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Kienu rrapportati każijiet rari ta' doża eċċessiva sa 1,960 mg. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi osservat bir-reqqa għal kumplikazzjonijiet ta' fsada jew reazzjonijiet avversi oħra (ara sezzjoni "Immaniġġar ta' fsada"). Minhabba assorbiment limitat huwa mistenni effett massimu bl-ebda żjieda oħra fl-esponiment medju fil-plażma b'doži supratherapewtiċi ta' 50 mg rivaroxaban jew aktar.

Hemm disponibbli sustanza speċifika li tregġa' lura (andexanet alfa) li tantagonizza l-effett farmakodinamiku ta' rivaroxaban (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' andexanet alfa).

Jista' jkun ikkunsidrat l-użu ta' faħam attiv biex inaqqas l-assorbiment f'każ ta' doża eċċessiva ta' rivaroxaban.

Immaniġġar ta' fsada

Jekk isseħħ kumplikazzjoni ta' fsada fl-pazjent li qed jirċievi rivaroxaban, l-għoti li jmiss ta' rivaroxaban għandu jiġi ttardjat jew il-kura għandha titwaqqaf kif jixraq. Rivaroxaban għandu half-life ta' madwar 5 sa 13-il siegħa (ara sezzjoni 5.2). L-immanniġġar għandu jkun individwalizzat skont is-severità u l-post tal-emorragija. Kura sintomatika xierqa, bħal kompressjoni mekkanika (eż. għall-epistassi severa), emostasi kirurgika flimkien ma' proċeduri ta' kontroll ta' fsada, sostituzzjoni ta' fluwidu u appoġġ emodinamiku, prodotti tad-dem (ċelluli ħomor ippakkjati jew plażma friska ffrizata, skont l-anemija assoċjata jew koagulopatija) jew plejtlits, jistgħu jintużaw skont il-ħtieġa.

Jekk il-fsada ma tkunx tista' tiġi kkontrollat permezz tal-miżuri msemmija fuq, għandu jiġi kkunsidrat l-għoti ta' sustanza speċifika li tregġa' lura lill-inibitur tal-fattur Xa (andexanet alfa), li tantagonizza l-effett farmakodinamiku ta' rivaroxaban, jew l-għoti ta' sustanza speċifika li tgħin fil-koagulazzjoni, bħal konċentrat ta' kumpless ta' prothrombin (PCC), konċentrat ta' kumpless ta' prothrombin attiv (APCC) jew fattur VIIa rikombinanti (r-FVIIa). Madankollu, bħalissa hemm esperjenza klinika limitata ħafna bl-użu ta' dawn il-prodotti mediċinali f'individwi li jkunu qed jirċievu rivaroxaban. Ir-rakkomandazzjoni hija bbażati wkoll fuq tagħrif mhux kliniku limitat. Għoti mill-ġdid ta' fattur VIIa rikombinanti għandu jiġi kkunsidrat u titrat skond it-titjib tal-fsada. Skont id-disponibilità lokali, konsultazzjoni ma' espert tal-koagulazzjoni għandha tiġi kkunsidrata f'każ ta' fsad maġġuri (ara sezzjoni 5.1).

Mhux mistenni li protamine sulphate u vitamina K jaffettwaw l-attività kontra l-koagulazzjoni ta' rivaroxaban. Hemm esperjenza limitata b'tranexamic acid u m'hemmx esperjenza b'aminocaproic acid u aprotinin f'individwi li jkunu qed jirċievu rivaroxaban. La hemm raġuni fundamentali xjentifika għall-benefiċċju, lanqas esperjenza bl-użu tal-emostatiku sistemiku desmopressin f'individwi li jkunu qed jirċievu rivaroxaban. Minhabba l-livell għoli ta' twaħħil mal-proteini fil-plażma, rivaroxaban mhux mistenni li jitneħħa bid-dijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antitrombotiċi, inibituri diretti tal-fattur Xa, Kodiċi ATC: B01AF01

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Rivaroxaban huwa inibitur dirett selettiv ħafna tal-fattur Xa b'biodisponibilità orali. Inibizzjoni tal-fattur Xa jinterrompi r-rotta intrinsika u ekstrinsika tal-kaskata tal-koagulazzjoni tad-dem, u b'hekk jinibixxi kemm il-formazzjoni ta' thrombin kif ukoll l-iżviluppi ta' trombi. Rivaroxaban ma jinibixxi thrombin (fattur II attiv) u ma ġew dimostrati l-ebda effetti fuq il-plejtlits.

Effetti farmakodinamici

Inibizzjoni dipendenti mid-doża tal-attività tal-fattur Xa kienet osservata fil-bnedmin. Jekk Neoplastin jintuża għall-assay, il-hin ta' protrombin (PT) huwa nfluwenzat minn rivaroxaban b'mod li jiddependi mid-doża, b'korrelazzjoni mill-qrib mal-koncentrazzjonijiet fil-plażma (valur $r = 0.98$). Reagents oħrajn jagħtu riżultati differenti. Il-qari tar-riżultat għal PT għandha ssir fi ftit sekondi, għax l-INR huwa kkalibrat u vverifikat biss għal coumarins, u ma jistax jintuża għal l-ebda sustanza kontra l-koagulazzjoni oħra.

F'pazjenti li jkunu qed jirċievu rivaroxaban għall-kura ta' DVT u PE u għall-prevenzjoni ta' rikorrenza, il-*percentiles* 5/95 għal PT (Neoplastin) 2 - 4 sigħat wara li tittiehed il-pillola (i.e. fil-hin tal-effett massimu) għal 15 mg rivaroxaban darbtejn kuljum varjaw minn 17 sa 32 s u għal 20 mg rivaroxaban darba kuljum minn 15 sa 30 s. Fl-aktar punt baxx (8 - 16-il siegħa wara t-tehid tal-pillola) il-*percentiles* 5/95 għal 15 mg darbtejn kuljum varjaw minn 14 sa 24 s u għal 20 mg darba kuljum (18 - 30 siegħa wara t-tehid tal-pillola) varjaw minn 13 sa 20 s.

F'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atrju mhux valvulari li qed jirċievu rivaroxaban għall-prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku, il-*percentiles* 5/95 għal PT (Neoplastin) 1 - 4 sigħat wara li tittiehed il-pillola (i.e. il-hin tal-effett massimu) f'pazjenti kkurati b'20 mg darba kuljum varja minn 14 sa 40 s u f'pazjenti b'indeboliment renali moderat ikkurati bi 15 mg darba kuljum minn 10 sa 50 s. Fl-aktar punt baxx (16 - 36 siegħa wara t-tehid tal-pillola) il-*percentiles* 5/95 f'pazjenti kkurati b'20 mg darba kuljum varjaw minn 12 sa 26 s u f'pazjenti b'indeboliment renali moderat ikkurati bi 15 mg darba kuljum varjaw minn 12 sa 26 s.

Fi studju dwar il-farmakoloġija klinika fuq l-inverżjoni tal-farmakodinamika ta' rivaroxaban f'individwi adulti f'saħħithom ($n=22$), kienu evalwati l-effetti ta' doži singoli (50 IU/kg) ta' żewġ tipi differenti ta' PCCs, PCC ta' 3 fatturi (Fatturi II, IX u X) u PCC ta' 4 fatturi (Fatturi II, VII, IX u X). Il-PCC ta' 3 fatturi naqqas il-valuri medji ta' Neoplastin PT b'madwar 1.0 sekonda fi żmien 30 minuta, meta mqabbel ma' tnaqqis ta' madwar 3.5 sekondi osservat bil-PCC ta' 4 fatturi. B'kuntrast, il-PCC ta' 3 fatturi kellu effett globali akbar u aktar mgħaġġel fuq l-inverżjoni ta' bidliet fil-ġenerazzjoni ta' thrombin endoġenu mill-PCC ta' 4 fatturi (ara sezzjoni 4.9).

Il-hin parzjali ta' tromboplastina attivata (aPTT) u HepTest ukoll huma mtawwla b'mod li jiddependi mid-doża; madankollu, dawn mhumiex rakkomandati biex jevalwaw l-effett farmakodinamiku ta' rivaroxaban.

M'hemmx bżonn ta' monitoraġġ tal-parametri tal-koagulazzjoni waqt kura b'rivaroxaban f'rutina klinika. Madankollu, jekk klinikament indikat il-livelli ta' rivaroxaban jistgħu jiġu mkejja permezz ta' testijiet kwantitattivi kkalibrati li jkejju l-attività kontra l-fattur Xa (ara sezzjoni 5.2).

Effikaċja klinika u sigurtà

Kura ta' DVT, PE u l-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti

Il-programm kliniku ta' rivaroxaban kien maħsub biex juri l-effikaċja ta' rivaroxaban fil-kura inizjali u kontinwa ta' DVT u PE akuti u l-prevenzjoni ta' rikorrenza.

Aktar minn 12,800 pazjent kienu studjati f'erba' studji kliniċi ta' fażi III randomised u kkontrollati (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension u Einstein Choice) u barra dan twettqet analiżi globali definita minn qabel tal-istudji Einstein DVT u Einstein PE. It-tul totali tal-kura kombinata fl-istudji kollha kien sa 21 xahar.

F'Einstein DVT 3,449 pazjent b'DVT akuta ġew studjati għall-kura ta' DVT u l-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti (pazjenti li pprezentaw b'PE sintomatiku kienu esklużi minn dan l-istudju). It-tul tal-kura kien għal 3, 6 jew 12-il xahar u dan kien jiddependi mill-ġudizzju kliniku tal-investigatur. Għall-kura inizjali ta' 3 ġimgħat għal DVT akuta 15 mg rivaroxaban inġhata darbtejn kuljum. Dan kien segwit minn 20 mg rivaroxaban darba kuljum.

F'Einstein PE, 4,832 pazjent b'PE akut ġew studjati għall-kura ta' PE u l-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti. It-tul tal-kura kien għal 3, 6 jew 12-il xahar u dan kien jiddependi fuq il-ġudizzju kliniku tal-investigatur.

Għall-kura inizjali ta' PE akut 15 mg rivaroxaban inġhata darbtejn kuljum għal 3 ġimgħat. Dan kien segwit minn 20 mg rivaroxaban darba kuljum.

Kemm fl-istudju Einstein DVT kif ukoll f'Einstein PE, il-kors ta' kura ta' paragon kien jikkonsisti minn enoxaparin mogħti għal mill-inqas 5t ijiem flimkien ma' kura b'antagonist ta' vitamina K sakemm PT/INR kien fil-firxa terapewtika (≥ 2.0). Il-kura tkomplet b'doża aġġustata ta' antagonist tal-vitamina K biex il-valuri ta' PT/INR jinżammu fil-firxa terapewtika ta' 2.0 sa 3.0.

F'Einstein Extension 1,197 pazjenti b'DVT jew PE ġew studjati għall-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti. It-tul ta' kura kien għal 6 jew 12-il xahar oħra f'pazjenti li kienu temmew 6 sa 12-il xahar ta' kura għal tromboemboliżmu fil-vini skont il-għudizzju kliniku tal-investigatur. Rivaroxaban 20 mg darba kuljum kien imqabbel mal-placebo.

Einstein DVT, PE u Extension użaw l-istess riżultat primarju u sekondarju tal-effikaċja definiti minn qabel. Ir-riżultat primarju tal-effikaċja kien VTE sintomatiku rikorrenti definit bħala t-taħlita ta' DVT rikorrenti jew PE rikorrenti fatali jew mhux fatali. Ir-riżultat sekondarju tal-effikaċja kien definit bħala t-taħlita ta' DVT rikorrenti, PE mhux fatali u mewt minn kull kawża.

F'Einstein Choice, 3,396 pazjent b'DVT u/jew PE sintomatiċi kkonfermati li spiċċaw 6-12-il xahar ta' trattament kontra l-koagulazzjoni kienu studjati għall-prevenzjoni ta' PE fatali jew DVT jew PE rikorrenti sintomatiċi mhux fatali. Pazjenti b'indikazzjoni ta' għoti ta' dożaġġ terapewtiku kontinwu ta' sustanza kontra l-koagulazzjoni ġew esklużi mill-istudju. It-tul tat-trattament kien sa 12-il xahar skont id-*data* individwali tar-randomisation (medjan: 351 jum). Rivaroxaban 20 mg darba kuljum u Rivaroxaban 10 mg darba kuljum ġew imqabbli ma' 100 mg acetylsalicylic acid darba kuljum.

Ir-riżultat primarju tal-effikaċja kien VTE sintomatiku rikorrenti definit bħala t-taħlita ta' DVT rikorrenti jew PE fatali jew mhux fatali.

Fl-istudju Einstein DVT (ara Tabella 4) rivaroxaban intwera li mhux inferjuri għal enoxaparin/VKA għar-riżultat primarju tal-effikaċja ($p < 0.0001$ (test għal nuqqas ta' inferjorità); Proporzjon ta' Periklu (HR - *Hazard Ratio*): 0.680 (0.443 - 1.042), $p=0.076$ (test għal superjorità)). Il-benefiċċju kliniku nett speċifikat minn qabel (riżultat primarju tal-effikaċja flimkien ma' avvenimenti ta' fsada maġġuri) kien irrappurtat b'HR ta' 0.67 ((95% CI: 0.47 - 0.95), valur p nominali $p=0.027$) favur rivaroxaban. Valuri tal-INR kienu fil-firxa terapewtika, medja ta' 60.3% tal-ħin għat-tul medju ta' kura ta' 189 jum, u 55.4%, 60.1%, u 62.8% tal-ħin fil-gruppi ta' kura b'intenzjoni ta' tul ta' kura ta' 3, 6, u 12-il xahar, rispettivament. Fil-grupp ta' enoxaparin/VKA, ma kien hemm l-ebda relazzjoni ċara bejn il-livell ta' TTR medju ċentrali (ħin fil-firxa ta' INR Immirat ta' 2.0 - 3.0) fit-*tertiles* tal-istess daqs u l-inċidenza ta' VTE rikorrenti ($P = 0.932$ għall-interazzjoni). Fl-ogħla *tertile* skont iċ-ċentru, l-HR b'rivaroxaban kontra warfarin kien ta' 0.69 (95% CI: 0.35 - 1.35).

Ir-rati ta' inċidenza għar-riżultat primarju tas-sigurtà (avvenimenti ta' fsada maġġuri jew mhux maġġuri iżda ta' rilevanza klinika) kif ukoll għar-riżultat sekondarju tas-sigurtà (avvenimenti ta' fsada maġġuri) kienu simili għaž-żewġ gruppi ta' kura.

Tabella 4: Riżultati tal-effikaċja u s-sigurtà minn Einstein DVT ta' fażi III

Popolazzjoni taht studju	3,449 pazjent bi trombożi akuta u sintomatika fil-vini l-fondi	
Doża u tul tal-kura	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 jew 12-il xahar N=1,731	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 jew 12-il xahar N=1,718
VTE sintomatiku u rikorrenti*	36 (2.1%)	51 (3.0%)
PE sintomatiku u rikorrenti	20 (1.2%)	18 (1.0%)
DVT sintomatika u rikorrenti	14 (0.8%)	28 (1.6%)
PE u DVT sintomatiċi	1 (0.1%)	0
PE fatali/mewt fejn PE ma jistax jiġi eskluż	4 (0.2%)	6 (0.3%)
Fsada maġġuri jew mhux maġġuri iżda klinikament rilevanti	139 (8.1%)	138 (8.1%)
Avvenimenti ta' fsada maġġuri	14 (0.8%)	20 (1.2%)

a) Rivaroxaban 15 mg darbtejn kuljum għal 3 ġimgħat segwit minn 20 mg darba kuljum

b) Enoxaparin għal tal-inqas 5t ijiem, flimkien ma' u segwit minn VKA

* $p < 0.0001$ (nuqqas ta' inferjorità għall-HR speċifikat minn qabel ta' 2.0); HR: 0.680 (0.443 - 1.042), $p=0.076$ (superjorità)

Fl-istudju Einstein PE (ara Tabella 5) rivaroxaban intwera li mhux inferjuri għal enoxaparin/VKA għar-riżultat primarju tal-effikaċja ($p=0.0026$ (test għal nuqqas ta' inferjorità); proporzjon ta' periklu: 1.123 (0.749 – 1.684)). Il-benefiċċju kliniku nett speċifikat minn qabel (riżultat primarju tal-effikaċja flimkien ma' avvenimenti ta' fsada maġġuri) kien irrappurtat bi proporzjon ta' periklu ta' 0.849 ((95% CI: 0.633 - 1.139), valur p nominali $p=0.275$). Valuri tal-INR kienu fil-firxa terapewtika, medja ta' 63% tal-hin għat-tul medju ta' kura ta' 215-il jum, u 57%, 62%, u 65% tal-hin fil-gruppi ta' kura b'intenzjoni ta' tul ta' kura ta' 3, 6, u 12-il xahar, rispettivament. Fil-grupp ta' enoxaparin/VKA, ma kien hemm l-ebda relazzjoni ċara bejn il-livell ta' TTR medju ċentrali (Hin fil-Firxa ta' INR Immirat ta' 2.0 - 3.0) fit-*tertiles* tal-istess daqs u l-inċidenza ta' VTE rikorrenti ($p=0.082$ għall-interazzjoni). Fl-ogħla *tertile* skont iċ-ċentru, l-HR b'rivaroxaban kontra warfarin kien ta' 0.642 (95% CI: 0.277 - 1.484).

Ir-rati ta' inċidenza għar-riżultat primarju tas-sigurtà (avvenimenti ta' fsada maġġuri jew mhux maġġuri iżda ta' rilevanza klinika) kienu ftit aktar baxxi fil-grupp ta' kura b'rivaroxaban (10.3% (249/2412)) milli fil-grupp ta' kura b'noxaparin/VKA (11.4% (274/2405)). L-inċidenza tar-riżultat sekondarju tas-sigurtà (avvenimenti ta' fsada maġġuri) kienet aktar baxxa fil-grupp ta' rivaroxaban (1.1% (26/2412)) milli fil-grupp ta' enoxaparin/VKA (2.2% (52/2405)) b'HR ta' 0.493 (95% CI: 0.308 - 0.789).

Tabella 5: Riżultati tal-effikaċja u s-sigurtà minn Einstein PE ta' fażi III

Popolazzjoni taht studju	4,832 pazjent b'PE akut u sintomatiku	
Doża u tul tal-kura	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 jew 12-il xahar N=2,419	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 jew 12-il xahar N=2,413
VTE sintomatiku u rikorrenti*	50 (2.1%)	44 (1.8%)
PE sintomatiku u rikorrenti	23 (1.0%)	20 (0.8%)
DVT sintomatika u rikorrenti	18 (0.7%)	17 (0.7%)
PE u DVT sintomatiċi	0	2 (<0.1%)
PE fatali/mewt fejn PE ma jistax jiġi eskluż	11 (0.5%)	7 (0.3%)
Fsada maġġuri jew mhux maġġuri iżda klinikament rilevanti	249 (10.3%)	274 (11.4%)
Avvenimenti ta' fsada maġġuri	26 (1.1%)	52 (2.2%)

a) Rivaroxaban 15 mg darbtejn kuljum għal 3 ġimgħat segwit minn 20 mg darba kuljum

b) Enoxaparin għal tal-inqas 5t ijiem, flimkien ma' u segwit minn VKA

* $p < 0.0026$ (nuqqas ta' inferjorità għall-HR speċifikat minn qabel ta' 2.0); HR: 1.123 (0.749 – 1.684)

Twettqet analiżi globali speċifikat minn qabel tar-riżultat tal-istudji Einstein DVT u PE (ara Tabella 6).

Tabella 6: Riżultati tal-effikaċja u s-sigurtà minn analiżi globali ta' Einstein DVT u Einstein PE ta' fażi III

Popolazzjoni taht studju	8,281 pazjent b'DVT jew PE akuti u sintomatiċi	
Doża u tul tal-kura	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 jew 12-il xahar N=4,150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 jew 12-il xahar N=4,131
VTE sintomatiku u rikorrenti*	86 (2.1%)	95 (2.3%)
PE sintomatiku u rikorrenti	43 (1.0%)	38 (0.9%)
DVT sintomatika u rikorrenti	32 (0.8%)	45 (1.1%)
PE u DVT sintomatiċi	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
PE fatali/mewt fejn PE ma jistax jiġi eskluż	15 (0.4%)	13 (0.3%)
Fsada maġġuri jew mhux maġġuri iżda klinikament rilevanti	388 (9.4%)	412 (10.0%)
Avvenimenti ta' fsada maġġuri	40 (1.0%)	72 (1.7%)

a) Rivaroxaban 15 mg darbtejn kuljum għal 3 ġimgħat segwit minn 20 mg darba kuljum

b) Enoxaparin għal tal-inqas 5t ijiem, flimkien ma' u segwit minn VKA

* $p < 0.0001$ (nuqqas ta' inferjorità għal HR speċifikat minn qabel ta' 1.75); HR: 0.886 (0.661 – 1.186)

Il-benefiċċju kliniku globali speċifikat minn qabel (riżultat primarju tal-effikaċja flimkien ma'

avvenimenti ta' fsada maġġuri) tal-analiżi globali kien irrappurtat b'HR ta' 0.771 ((95% CI: 0.614 – 0.967), valur p nominali p= 0.0244).

Fl-istudju Einstein Extension (ara Tabella 7) rivaroxaban kien superjuri għal placebo għar-riżultati primarji u sekondarji tal-effikaċja. Għar-riżultat primarju tas-sigurtà (każijiet ta' fsada maġġuri) kien hemm rata ta' incidenza numerikament oghla mhux sinifikanti għall-pazjenti kkurati b'rivaroxaban 20 mg darba kuljum meta mqabbel ma' placebo. Ir-riżultat sekondarju tas-sigurtà (avvenimenti ta' fsada maġġuri jew mhux maġġuri iżda klinikament rilevanti) wera rati oghla għall-pazjenti kkurati b'rivaroxaban 20 mg darba kuljum meta mqabbel mal-placebo.

Tabella 7: Riżultati tal-effikaċja u s-sigurtà minn Einstein Extension ta' fażi III

Popolazzjoni taht studju	1,197 pazjent komplew il-kura u l-prevenzjoni ta' tromboemboliżmu rikorrenti fil-vini	
Doża u tul tal-kura	Rivaroxaban^{a)} 6 jew 12-il xahar N=602	Placebo 6 jew 12-il xahar N=594
VTE sintomatiku u rikorrenti*	8 (1.3%)	42 (7.1%)
PE sintomatiku u rikorrenti	2 (0.3%)	13 (2.2%)
DVT sintomatika u rikorrenti	5 (0.8%)	31 (5.2%)
PE fatali/mewt fejn PE ma jistax jiġi eskluż	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Avvenimenti ta' fsada maġġuri	4 (0.7%)	0 (0.0%)
Fsada maġġuri jew mhux maġġuri iżda klinikament rilevanti	32 (5.4%)	7 (1.2%)

a) Rivaroxaban 20 mg darba kuljum

* p < 0.0001 (superjorità), HR: 0.185 (0.087 - 0.393)

Fl-istudju Einstein Choice (ara Tabella 8) rivaroxaban 20 mg u 10 mg it-tnejn kienu superjuri għal 100 mg acetylsalicylic acid għar-riżultat primarju tal-effikaċja. Ir-riżultat prinċipali tas-sigurtà (avvenimenti ta' fsada maġġuri) kien simili għal pazjenti ttrattati b'rivaroxaban 20 mg u 10 mg darba kuljum meta mqabbel ma' 100 mg acetylsalicylic acid.

Tabella 8: Riżultati tal-effikaċja u s-sigurtà minn Einstein Choice ta' fażi III

Popolazzjoni taht studju	3,396 pazjent komplew il-prevenzjoni ta' tromboemboliżmu rikorrenti fil-vini		
Doża tat-trattament	Rivaroxaban 20 mg darba kuljum N=1,107	Rivaroxaban 10 mg darba kuljum N=1,127	ASA 100 mg darba kuljum N=1,131
Medjan tat-tul tat-trattament [firxa interquartile]	349 [189-362] jum	353 [190-362] jum	350 [186-362] jum
VTE sintomatiku u rikorrenti	17 (1.5%)*	13 (1.2%)**	50 (4.4%)
PE sintomatiku u rikorrenti	6 (0.5%)	6 (0.5%)	19 (1.7%)
DVT sintomatika u rikorrenti	9 (0.8%)	8 (0.7%)	30 (2.7%)
PE fatali/mewt fejn PE ma jistax jiġi eskluż	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
VTE, MI, puplesija jew emboliżmu sistemiku mhux tas-CNS sintomatiċi u rikorrenti	19 (1.7%)	18 (1.6%)	56 (5.0%)
Avvenimenti ta' fsada maġġuri	6 (0.5%)	5 (0.4%)	3 (0.3%)
Fsada mhux maġġuri klinikament rilevanti	30 (2.7%)	22 (2.0%)	20 (1.8%)
VTE sintomatiku u rikorrenti jew fsada maġġuri (benefiċċju kliniku nett)	23 (2.1%)+	17 (1.5%)++	53 (4.7%)

* p<0.001(superjorità) rivaroxaban 20 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0.34 (0.20–0.59)

** p<0.001 (superjorità) rivaroxaban 10 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0.26 (0.14–0.47)

+ Rivaroxaban 20 mg od vs. ASA 100 mg od; HR=0.44 (0.27–0.71), p=0.0009 (nominali)

++ Rivaroxaban 10 mg od vs. ASA 100 mg od; HR=0.32 (0.18–0.55), p<0.0001 (nominali)

Minbarra l-programm ta' fażi III EINSTEIN, twettaq studju prospettiv, mingħajr intervent, open-label, ta' ko-orti (XALIA) b'aġġudikazzjoni tar-riżultati ċentrali inklużi VTE rikorrenti, fsada maġġuri u mewt. 5,142 pazjent b'DVT akuta kienu rreġistrati biex tiġi nvestigata s-sigurtà fit-tul ta' rivaroxaban meta mqabbla ma' terapija standard kontra l-koagulazzjoni tad-demem fil-prattika klinika. Ir-rati ta' fsada maġġuri, VTE rikorrenti u mortalità minn kull kawża għal rivaroxaban kienu 0.7%, 1.4% u 0.5%, rispettivament. Kien hemm differenzi fil-karatteristiċi fil-linja bażi tal-pazjenti inklużi l-età, kanċer u indeboliment tal-kliwi. Intużat analiżi stratifikata tal-punteġġ ta' propensità speċifikata minn qabel biex jiġu aġġustati differenzi mkejla fil-linja bażi, iżda minkejja dan tfixkil residwu jista' jinfluwenza ir-riżultati. HRs aġġustati li jqabblu rivaroxaban u kura standard għall-fsada maġġuri, VTE rikorrenti u mortalità minn kull kawża kienu 0.77 (CI ta' 95% 0.40 - 1.50), 0.91 (CI ta' 95% 0.54 - 1.54) u 0.51 (CI ta' 95% 0.24 - 1.07), rispettivament. Dawn ir-riżultati fil-prattika klinika huma konsistenti mal-profil tas-sigurtà stabbilit f'din l-indikazzjoni.

Fi studju ta' wara l-awtorizzazzjoni, mingħajr intervent, f'aktar minn 40,000 pazjent mingħajr storja

ta' kanċer minn erba' pajjiżi, rivaroxaban għe preskritt għat-trattament jew għall-prevenzjoni ta' DVT u PE. Ir-rati tal-avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent għal avvenimenti VTE/tromboemboliċi sintomatiċi/klinikament apparenti li wasslu għal dħul fl-isptar varjaw minn 0.64 (95% CI 0.40 - 0.97) fir-Renju Unit għal 2.30 (95% CI 2.11 - 2.51) għall-Ġermanja. Fsada li rriżultat fi dħul fl-isptar seħħet b'rati ta' avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent ta' 0.31 (95% CI 0.23 - 0.42) għal fsada intrakranjali, 0.89 (95% CI 0.67 - 1.17) għal fsada gastrointestinali, 0.44 (95% CI 0.26 - 0.74) għal fsada uroġenitali u 0.41 (95% CI 0.31 - 0.54) għal fsada oħra.

Pazjenti bis-sindrome ta' kontra l-fosfolipidi pożittiva trippla ta' riskju għoli

Fi studju sponsorjat mill-investigatur, *randomised, open-label* u b'aktar minn ċentru wieħed b'aġġudikazzjoni *blinded* tal-punt finali, rivaroxaban għe mqabbel ma' warfarin f'pazjenti bi storja ta' trombożi, dijanjostikati bis-sindrome ta' kontra l-fosfolipidi u b'riskju għoli ta' avvenimenti tromboemboliċi (pożittivi għat-3 testijiet ta' kontra l-fosfolipidi kollha: antikoagulant lupus, antikorpi kontra cardiolipin, u antikorpi anti-beta 2-glycoprotein I). Il-prova ntemmet qabel iż-żmien wara li ġew irreġistrati 120 pazjent minhabba avvenimenti eċċessivi fost pazjenti fil-grupp ta' rivaroxaban. Segwitu medju kien ta' 569 jum. 59 pazjent kienu randomised għal rivaroxaban 20 mg (15 mg għal pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina (CrCl - *creatinine clearance*) <50 mL/min) u 61 għal warfarin (INR 2.0-3.0). Avvenimenti tromboemboliċi seħħew fi 12% tal-pazjenti randomised għal rivaroxaban (4 puplesiji iskemiċi u 3 infarti mijokardjaċi). Ma ġewx irrappurtati avvenimenti f'pazjenti randomised għal warfarin. Fsada maġġuri seħħet f'4 pazjenti (7%) fil-grupp ta' rivaroxaban u 2 pazjenti (3%) fil-grupp ta' warfarin.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-pakkett ta' Rivaroxaban Accord biex tibda t-trattament huwa ddisinjat speċifikament għat-trattament ta' pazjenti adulti u mhux xieraq biex jintuża f'pazjenti pedjatriċi.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Rivaroxaban huwa assorbit malajr b'konċentrazzjonijiet massimi (C_{max}) osservati minn 2 - 4 sigħat wara li tittiehed il-pillola.

Assorbiment orali ta' rivaroxaban huwa kważi komplut u l-bijodisponibilità orali hija għolja (80 - 100%) għad-doża ta' pillola ta' 2.5 mg u 10 mg, irrappettivament minn jekk il-pazjent ikunx sajjem jew wara l-ikel.

Tehid mal-ikel ma jaffettwax l-AUC jew C_{max} ta' rivaroxaban fid-doża ta' 2.5 mg u 10 mg.

Minhabba grad imnaqqas ta' assorbiment kienet determinata bijodisponibilità orali ta' 66% għall-pillola ta' 20 mg taht kundizzjonijiet ta' sawm. Meta pilloli rivaroxaban 20 mg jittiehdu mal-ikel kienu osservati żjiediet fl-AUC medja ta' 39% meta mqabbla ma' tehid tal-pillola taht kundizzjonijiet ta' sawm, u dan jindika assorbiment kważi komplet u bijodisponibilità orali għolja. Rivaroxaban 15 mg u 20 mg għandhom jittiehdu mal-ikel (ara sezzjoni 4.2).

Fi stat sajjem il-farmakokinetika ta' Rivaroxaban hija kważi lineari sa madwar 15 mg darba kuljum. Wara l-ikel pilloli rivaroxaban 10 mg, 15 mg u 20 mg urew proporzjonalità mad-doża. F'doži aktar għoljin rivaroxaban juri assorbiment limitat mid-dissoluzzjoni bi tnaqqis fil-bijodisponibilità u rata ta' assorbiment imnaqqsa b'żjieda fid-doża. Il-varjabilità fil-farmakokinetika ta' rivaroxaban hija moderata b'varjabilità bejn l-individwi (CV%) li tvarja minn 30% sa 40%.

L-assorbiment ta' rivaroxaban huwa dipendenti fuq is-sit tar-reħa tiegħu fl-apparat gastrointestinali. Kien irrappurtat tnaqqis ta' 29% u 56% fl-AUC u C_{max} imqabbel mal-pillola meta granulat ta' rivaroxaban jintreħa fil-musrana prossimali ż-żgħira. L-esponiment jiġi mnaqqas aktar meta rivaroxaban jintreħa fil-musrana distali ż-żgħira, jew fil-kolon axxendenti. Għalhekk l-għoti ta' rivaroxaban bogħod mill-istonku għandu jiġi evitat peress li dan jista' jwassal għal assorbiment imnaqqas u esponiment relatat ma' rivaroxaban.

Il-bijodisponibilità (AUC u C_{max}) kienet komparabbli għal rivaroxaban 20 mg mogħti mill-ħalq bħala pillola mfarrka mħallta ma' purè tat-tuffieħ, jew sospiża fl-ilma u mogħtija permezz ta' tubu gastriku segwita minn ikla likwida, meta mqabbel ma' pillola shiħa. Minhabba il-profil farmakokinetiku

proporzjonali mad-doża prevedibbli ta' rivaroxaban, ir-riżultati tal-bijodisponibilità minn dan l-istudju x'aktarx huma applikabbli għal doži aktar baxxi ta' rivaroxaban.

Distribuzzjoni

It-twaħħil mal-proteini fil-plażma fil-bnedmin huwa għoli, ta' madwar 92% sa 95%, bl-albumina fis-serum li hija l-komponent ta' twaħħil ewlieni. Il-volum ta' distribuzzjoni huwa moderat b'Vss ta' madwar 50 litru.

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Mid-doża mogħtija ta' rivaroxaban, madwar 2/3 tgħaddi minn degradazzjoni metabolika, li wara nofs tiġi eliminata mill-kliwi u n-nofs l-ieħor tiġi eliminata mir-rotta tal-purgar. L-aħħar 1/3 tad-doża mogħtija tgħaddi minn tneħħija renali diretta bħala s-sustanza attiva mhux mibdula fl-awrina, l-aktar permezz ta' sekrezzjoni renali attiva.

Rivaroxaban huwa metabolizzat permezz ta' mekkanizmi li huma indipendenti minn CYP3A4, CYP2J2 u CYP. Id-degradazzjoni ossidattiva tal-morpholinone moiety u l-idrolisi tal-amide bonds huma s-siti maġġuri ta' biotrasformazzjoni. Ibbażat fuq investigazzjonijiet *in vitro*, rivaroxaban huwa substrat tal-proteini trasportaturi P-gp (P-glycoprotein) u Bcrp (proteina tar-reżistenza għall-kanċer tas-sider).

Rivaroxaban mhux mibdul huwa l-aktar kompost importanti fil-plażma umana, mingħajr il-preżenza tal-ebda metaboliti maġġuri jew attivi fiċ-ċirkulazzjoni. Bi tneħħija sistemika ta' madwar 10 l/siegha, rivaroxaban jista' jiġi kklassifikat bħala sustanza li titneħħa mill-ġisem bil-mod. Wara għoti fil-vini ta' doża ta' 1 mg il-*half-life* tal-eliminazzjoni hija madwar 4.5 sigħat. Wara għoti orali l-eliminazzjoni ssir limitata mir-rata ta' assorbiment. Eliminazzjoni ta' rivaroxaban mill-plażma sseħħ b'*half-lives* terminali ta' 5 sa 9 sigħat f'individwi żgħażaġh, u b'*half-lives* terminali ta' 11 sa 13-il siegħa fl-anzjani.

Popolazzjonijiet speċjali

Sess

Ma kien hemm l-ebda differenzi ta' rilevanza klinika fil-farmakokinetika u l-farmakodinamika bejn pazjenti maskili u dawk femminili.

Popolazzjoni anzjana

Il-pazjenti anzjani wrew konċentrazzjonijiet oġhla fil-plażma minn pazjenti iżgħar, b'valuri medji tal-AUC madwar 1.5 darbiet oġhla, primarjament minhabba tneħħija totali u renali mnaqqa (apparenti). L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ.

Kategoriji ta' piż differenti

Estremitajiet fil-piż tal-ġisem (< 50 kg jew > 120 kg) kellhom biss influwenza żgħira fuq il-konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma (inqas minn 25%). L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ.

Differenzi bejn ir-razez

Ma kienet osservata l-ebda differenza bejn ir-razez ta' rilevanza klinika fost pazjenti Kawkasi, Afrikani-Amerikani, Ispaniċi, Ġappuniżi jew Ċiniżi, rigward il-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' rivaroxaban.

Indeboliment epatiku

Pazjenti b'ċirrozi, b'indeboliment epatiku ħafif (ikklassifikat bħala Child Pugh A), urew biss tibdil minuri fil-farmakokinetika ta' rivaroxaban (żjieda medja ta' 1.2 darbiet fl-AUC ta' rivaroxaban), kważi komparabbli mal-grupp ta' kontroll korrispondenti magħmul minn persuni b'saħħithom. F'pazjenti b'ċirrozi, b'indeboliment epatiku moderat (ikklassifikat bħala Child Pugh B), l-AUC medja ta' rivaroxaban żdiedet b'mod sinifikanti bi 2.3 darbiet meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom. AUC mhux imwahnal żdied b'2.6 darbiet. Dawn il-pazjenti kellhom ukoll eliminazzjoni ta' rivaroxaban

mill-kliewi mnaqqsa, simili għall-pazjenti b'indeboliment renali moderat. M'hemmx tagħrif f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied.

L-inibizzjoni tal-attività ta' fattur Xa żdiedet b'fattur ta' 2.6 f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom; it-titwil ta' PT żdied b'mod simili b'fattur ta' 2.1. Pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied kienu aktar sensitivi għal rivaroxaban u wasslu għal relazzjoni ta' PK/PD aktar wieqfa bejn il-koncentrazzjoni u PT.

Rivaroxaban huwa kontra-indikat f'pazjenti b'mard epatiku assoċjat ma' koagulopatija u riskju ta' fsada ta' rilevanza klinika, inkluż pazjenti b'ċirrozi, b'Child Pugh B u C (ara sezzjoni 4.3)

Indeboliment renali

Kien hemm żjieda fl-espożizzjoni ta' rivaroxaban li kienet korrelata ma' tnaqqis fil-funzjoni renali, kif stmata permezz tal-kejl tat-tneħħija tal-krejinina. F'individwi b'indeboliment renali ħafif (tneħħija tal-krejinina ta' 50 - 80 ml/min), moderat (tneħħija tal-krejinina ta' 30 - 49 ml/min) u sever (tneħħija tal-krejinina ta' 15 - 29 ml/min), il-koncentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma (AUC) kienu miżjuda b'1.4, 1.5 u 1.6 darbiet rispettivament. Żidiet korrispondenti fl-effetti farmakodinamici kienu aktar prominenti. F'individwi b'indeboliment renali ħafif, moderat u sever, l-inibizzjoni totali tal-attività ta' fattur Xa żdiedet b'fattur ta' 1.5, 1.9 u 2.0 rispettivament, meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom; t-titwil ta' PT żdied b'mod simili b'fattur ta' 1.3, 2.2 u 2.4 rispettivament. M'hemm l-ebda tagħrif f'pazjenti bi tneħħija tal-krejinina ta' <15 ml/min.

Minhabba l-livell għoli ta' twaħħil mal-proteini fil-plażma, rivaroxaban mhux mistenni li jitneħħa bid-dijalisi.

L-użu mhux rakkomandat f'pazjenti bi tneħħija tal-krejinina ta' < 15 ml/min. Rivaroxaban għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti bi tneħħija tal-krejinina ta' 15 - 29 ml/min (ara sezzjoni 4.4).

Data farmakokinetika f'pazjenti

F'pazjenti li jirċievu rivaroxaban 20 mg darba kuljum għall-kura ta' trombozi akuta fil-vini l-fondi (DVT) il-koncentrazzjoni geometrika medja (intervall ta' tbassir ta' 90%) 2 - 4 sigħat u madwar 24 siegħa wara doża (bejn wiehied u iehor jirrappreżentaw il-koncentrazzjonijiet massimi u minimi matul l-intervall tad-doża) kienet ta' 215 (22 - 535) u 32 (6 - 239) mcg/l, rispettivament.

Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

Ir-relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika (PK/PD) bejn il-koncentrazzjoni ta' rivaroxaban fil-plażma u diversi miri ta' PD (inibizzjoni tal-fattur Xa, PT, aPTT, Heptest) kienet evalwata wara l-ghoti ta' firxa wiesgħa ta' doži (5 - 30 mg darbtejn kuljum). Ir-relazzjoni bejn il-koncentrazzjoni ta' rivaroxaban u l-attività tal-fattur Xa kienet deskritta l-aħjar permezz ta' mudell ta' E_{max} . Għal PT, il-mudell ta' interċett lineari ġeneralment iddeskriva t-tagħrif aħjar. Skond ir-reagents differenti ta' PT li ntużaw, is-slope varjat b'mod konsiderevoli. Meta ntuża Neoplastin PT, PT fil-linja bażi kien madwar 13 s u s-slope kienet madwar 3 sa 4 s/(100 mcg/l). Ir-riżultati tal-analiżi PK/PD f'Fażi II u III kienu konsistenti mat-tagħrif stabbilit f'individwi b'saħħithom.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-pakkett ta' Rivaroxaban Accord biex tibda t-trattament huwa ddisinjat speċifikament għat-trattament ta' pazjenti adulti u mhux xieraq biex jintuża f'pazjenti pedjatriċi.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doża waħda, fototossiċità, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer u tossiċità fil-frieħ, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

L-effetti osservati fi studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fil-biċċa l-kbira kienu kkawżati mill-attività farmakodinamika esagerata ta' rivaroxaban. Fil-firien, livelli miżjuda ta' IgG u IgA fil-plażma kienu osservati f'livelli ta' esponiment ta' rilevanza klinika.

Fil-firien, ma kienu osservati l-ebda effetti fuq il-fertilità maskili jew femminili. Studji fuq l-annimali wrew effetti tossiku fuq is-sistema riproduttiva relatat mal-mod ta' azzjoni farmakoloġika ta' rivaroxaban (eż. komplikazzjonijiet emorraġiċi). F'koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilevanza klinika kienu osservati tossiċità għall-embriju-fetu (telf wara l-implantazzjoni, ossifikazzjoni

ritardata/avanzata, dbabar multipli ta' kulur ċar fil-fwied) u żjieda fl-inċidenza ta' deformazzjonijiet komuni, kif ukoll bidliet fis-sekonda.

Fi studji qabel u wara t-twelid fil-firien, kienet osservata vijabilità mnaqqsa tal-wild f'dożi li kienu tossiċi għall-ommijiet.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Croscarmellose sodium (E468)
Sodium laurilsulfate (E487)
Hypromellose 2910 (viskożità nominali ta' 5.1 mPa.S) (E464)
Cellulose, microcrystalline (E460)
Silica, colloidal anhydrous (E551)
Magnesium stearate (E572)

Kisja b'rita

Macrogol 4000 (E1521)
Hypromellose 2910 (viskożità nominali ta' 5.1 mPa.S) (E464)
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide aħmar (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

Pilloli mfarrka

Il-pilloli mfarrka ta' rivaroxaban huma stabbli fl-ilma u f'purè tat-tuffieħ sa 4 sigħat.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakkett biex tibda t-trattament għall-ewwel 4 ġimgħat ta' trattament:
Folji ċari tal-PVC/Aluminju f'portafoll li fihom 49 pillola miksija b'rita:

42 pillola miksija b'rita ta' Rivaroxaban Accord 15 mg u 7 pilloli miksija b'rita ta' Rivaroxaban Accord 20 mg.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Tifrik tal-pilloli

Il-pilloli ta' rivaroxaban jistgħu jiġu mfarrka u magħmula f' soluzzjoni f' 50 mL ta' ilma u jistgħu jingħataw permezz ta' tubu nażogastriku jew tubu gastriku għall-ġhoti tal-ikel wara li jkun ġie kkonfermat it-tqeghid tat-tubu fl-istonku. Wara, it-tubu għandu jitlaħlaħ bl-ilma. Peress li l-assorbiment ta' rivaroxaban jiddependi mis-sit tar-reha tas-sustanza attiva, l-ġhoti ta' rivaroxaban b'mod distali fl-istonku għandu jiġi evitat għax dan jista' jwassal għal assorbiment imnaqqas u b'hekk, esponiment imnaqqas għas-sustanza attiva. Wara l-ġhoti ta' pillola mfarrka ta' rivaroxaban 15 mg jew 20 mg, id-doża għandha tiġi segwita immedjatament minn ġhoti ta' ikel permezz tat-tubu gastriku.

7 DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8 NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1488/039

9 DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta 'Novembru 2020

10 DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

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

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spanja

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
In-Netherlands

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju jiġi modifikat speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija l-MAH għandu jipprovdi pakkett edukattiv immirat għat-tobba kollha li huma mistennija jiktbu/jużaw Rivaroxaban Accord.. Il-pakkett edukattiv huwa mmirat biex iżid l-għarfien dwar ir-riskju potenzjali ta' fsada waqt kura b' Rivaroxaban Accord u biex jipprovdi gwida dwar kif jiġi mmanigġjat dan ir-riskju. Il-pakkett edukattiv għat-tabib għandu jkun fih:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Gwida għal min qed Jippreskrivi
- Kartun ta' Twissija għall-Pazjent [Kitba inkluża f' Anness III]

L-MAH għandu jiftiehem dwar il-kontenut u d-disinn tal-Gwida għal Min Jippreskrivi, flimkien ma' pjan ta' komunikazzjoni, mal-awtorità kompetenti nazzjonali f'kull Stat Membru qabel ma jiġi mqassam il-pakkett edukattiv fit-territorju tagħhom. Il-Gwida għal min qed Jippreskrivi għandha tinkludi l-messaġġi ta' sigurtà ewlenin li ġejjin:

- Dettalji ta' popolazzjonijiet b'potenzjal akbar ta' riskju ta' fsada
- Rakkomandazzjonijiet għal tnaqqis fid-doża fil-popolazzjonijiet f'riskju
- Gwida dwar il-bidla minn jew għal kura b'rivoroxaban
- Il-htieġa għat-tehid tal-pilloli ta' 15 mg u 20 mg mal-ikel
- Immaniġġjar ta' sitwazzjonijiet ta' doża eċċessiva
- L-użu ta' testijiet tal-koagulazzjoni u l-interpretazzjoni tagħhom
- Li l-pazjenti kollha għandhom jingħataw parir dwar:
 - Sinjali jew sintomi ta' fsada u meta wiehed għandu jfittex attenzjoni ta' fornitur tal-kura tas-saħħa.
 - Importanza ta' konformità mal-kura
 - Il-htieġa għat-tehid tal-pilloli ta' 15 mg u 20 mg mal-ikel
 - Il-bżonn li l-Kartua ta' Twissija għall-Pazjent li tinstab f'kull pakkett, tinżamm magħhom f'kull hin
 - Il-htieġa li Professjonisti fil-Kura tas-Saħħa jiġu mgħarfa li qegħdin jiehdu Rivaroxaban Accord jekk ikunu jehtieġu xi kirurgija jew xi proċedura invażiva.

L-MAH għandu jipprovdi wkoll Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent f'kull pakkett tal-medicina, li l-kliem tagħha huwa nkluż f' Anness III.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA GHAL 2.5 MG****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Rivaroxaban Accord 2.5 mg pilloli miksija b'rita
rivaroxaban

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 2.5 mg rivaroxaban.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita
100 pillola miksija b'rita
168 pillola miksija b'rita
196 pillola miksija b'rita
10 x 1 pilloli miksija b'rita
100 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1488/001-008

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rivaroxaban Accord 2.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI FOLJA GHAL 2.5 MG
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Rivaroxaban Accord 2.5 mg pilloli
rivaroxaban

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
PAKKETT TA' FOLJA B'DOŻA WAHDA (10 x 1 PILLOLI, 100 x 1 PILLOLI) GHAL 2.5 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rivaroxaban Accord 2.5 mg pilloli

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI

FOLJA GHAL 2.5 MG (PAKKETT KALENDARJU B'14-IL PILLOLA)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Rivaroxaban Accord 2.5 mg pilloli
rivaroxaban

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

It-Tnejn
It-Tlieta
L-Erbgħa
Il-Hamis
Il-Ġimgħa
Is-Sibt
Il-Hadd

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA TA' BARRA U TIKKETTA GHALL-FLIXKUN TAL-HDPE TA' 2.5 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rivaroxaban Accord 2.5 mg pilloli miksija b'rita
rivaroxaban

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 2.5 mg rivaroxaban.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita.
90 pillola miksija b'rita.
500 pillola miksija b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,

Barcelona, 08039

Spanja (japplika biss għall-kartuna ta' barra, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1488/009-011 (japplika biss għall-kartuna ta' barra, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rivaroxaban Accord 2.5 mg (japplika biss għall-kartuna ta' barra, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż. (japplika biss għall-kartuna ta' barra, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC (japplika biss għall-kartuna ta' barra, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)

SN (japplika biss għall-kartuna ta' barra, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)

NN (japplika biss għall-kartuna ta' barra, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TA' 10 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rivaroxaban Accord 10 mg pilloli miksija b'rita
rivaroxaban

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg rivaroxaban.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

5 pilloli miksija b'rita
10 pilloli miksija b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita
100 pillola miksija b'rita
10 x 1 pillola miksija b'rita
100 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALLI LIL-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1488/012-020

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rivaroxaban Accord 10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI FOLJA GHAL 10 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Rivaroxaban Accord 10 mg pilloli
rivaroxaban

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
PAKKETT B'FOLJA TA' DOŻA WAHDA (10 x 1 PILLOLI, 100 x 1 PILLOLI) GHAL 10 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rivaroxaban Accord 10 mg pilloli

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA GHAL 10 MG (PAKKETT KALENDARJU B'14-IL PILLOLA)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Rivaroxaban Accord 10 mg pilloli
rivaroxaban

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

It-Tnejn
It-Tlieta
L-Erbgħa
Il-Hamis
Il-Ġimgħa
Is-Sibt
Il-Hadd

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA TA' BARRA U TIKKETTA GHAL FLIXKUN TAL-HDPE GHAL 10 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rivaroxaban Accord 10 mg pilloli miksija b'rita
rivaroxaban

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg rivaroxaban.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
500 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,

Barcelona, 08039

Spanja (japplika biss għall-kartuna ta' barra, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1488/021-023 (japplika biss għall-kartuna ta' barra, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rivaroxaban Accord 10 mg (japplika biss għall-kartuna ta' barra, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż. (japplika biss għall-kartuna ta' barra, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC (japplika biss għall-kartuna ta' barra, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)

SN (japplika biss għall-kartuna ta' barra, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)

NN (japplika biss għall-kartuna ta' barra, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GHAL 15 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rivaroxaban Accord 15 mg pilloli miksija b'rita
rivaroxaban

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 15 mg rivaroxaban.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 pilloli miksija b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
42 pillola miksija b'rita
48 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita
100 pillola miksija b'rita
10 x 1 pilloli miksija b'rita
100 x 1 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1488/024-035

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rivaroxaban Accord 15 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA GHAL 15 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Rivaroxaban Accord 15 mg pilloli
rivaroxaban

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
PAKKETT B'FOLJA TA' DOŻA WAHDA (10 x 1 PILLOLI, 100 x 1 PILLOLI) GHAL 15 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rivaroxaban Accord 15 mg pilloli

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA GHAL 15 MG (PAKKETT KALENDARJU B'14-IL PILLOLA)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Rivaroxaban Accord 15 mg pilloli
rivaroxaban

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

It-Tnejn
It-Tlieta
L-Erbgha
Il-Hamis
Il-Gimgħa
Is-Sibt
Il-Hadd

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA TA' BARRA U TIKKETTA GHALL-FLIXKUN TAL-HDPE GHAL 15 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rivaroxaban Accord 15 mg pilloli miksija b'rita
rivaroxaban

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 15 mg rivaroxaban.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
500 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,

Barcelona, 08039

Spanja (japplika biss għall-kartuna ta' barra, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1488/036-038 (japplika biss għall-kartuna ta' barra, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rivaroxaban Accord 15 mg (japplika biss għall-kartuna ta' barra, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz. (japplika biss għall-kartuna ta' barra, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC (japplika biss għall-kartuna ta' barra, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)

SN (japplika biss għall-kartuna ta' barra, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)

NN (japplika biss għall-kartuna ta' barra, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GHAL 20 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rivaroxaban Accord 20 mg pilloli miksija b'rita
rivaroxaban

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg rivaroxaban.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 pilloli miksija b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
42 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita
100 pillola miksija b'rita
10 x 1 pilloli miksija b'rita
100 x 1 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1488/040-050

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rivaroxaban Accord 20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA GHAL 20 MG

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Rivaroxaban Accord 20 mg pilloli
rivaroxaban

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
PAKKETT B'FOLJA TA' DOŻA WAHDA (10 x 1 PILLOLI, 100 x 1 PILLOLI) GHAL 20 MG

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rivaroxaban Accord 20 mg pilloli

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI FOLJA GHAL 20 MG (PAKKETT KALENDARJU B'14-IL PILLOLA)
--

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Rivaroxaban Accord 20 mg pilloli
rivaroxaban

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

It-Tnejn
It-Tlieta
L-Erbgha
Il-Hamis
Il-Gimgħa
Is-Sibt
Il-Hadd

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA TA' BARRA U TIKKETTA GHALL-FLIEXKEN TAL-HDPE GHAL 20 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rivaroxaban Accord 20 mg pilloli miksija b'rita
rivaroxaban

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg rivaroxaban.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
500 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,

Barcelona, 08039

Spanja (japplika biss għall-kartuna ta' barra, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1488/051-053 (japplika biss għall-kartuna ta' barra, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rivaroxaban Accord 20 mg (japplika biss għall-kartuna ta' barra, ma japplikax għat-tikketta tal-flixkun)

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż. (japplika biss għall-kartuna ta' barra, ma japplikax għat-tikketta tal-flixkun).

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC (japplika biss għall-kartuna ta' barra, ma japplikax għat-tikketta tal-flixkun)

SN (japplika biss għall-kartuna ta' barra, ma japplikax għat-tikketta tal-flixkun)

NN (japplika biss għall-kartuna ta' barra, ma japplikax għat-tikketta tal-flixkun)

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT BIEX TIBDA T-TRATTAMENT (42 PILLOLA MIKSIJA B'RITA TA' 15 MG U 7 PILLOLI MIKSIJA B'RITA TA' 20 MG) (INKLUŻ IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg
pilloli miksija b'rita
rivaroxaban

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola hamra miksija b'rita għal ġimgħa 1, 2 u 3 fiha 15 mg rivaroxaban.
Kull pillola hamra skura miksija b'rita għal ġimgħa 4 fiha 20 mg rivaroxaban.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kull pakkett ta' 49 pillola miksija b'rita fih:
42 pillola miksija b'rita ta' 15 mg rivaroxaban
7 pilloli miksija b'rita ta' 20 mg rivaroxaban

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

Pakkett Biex Tibda t-Trattament

Dan il-pakkett biex tibda t-trattament huwa għall-ewwel 4 ġimgħat ta' trattament biss.

DOSA

Jum 1 sa 21: Pillola waħda ta' 15 mg darbtejn kuljum (pillola waħda ta' 15 mg filgħodu u waħda filgħaxija) flimkien mal-ikel.

Minn Jum 22: Pillola waħda ta' 20 mg darba kuljum (li tittiehed fl-istess hin kuljum) flimkien mal-ikel.

Jum 1 sa 21: 15 mg, pillola waħda darbtejn kuljum (pillola waħda ta' 15 mg filgħodu u waħda filgħaxija) flimkien mal-ikel.

Minn Jum 22: 20 mg, pillola waħda darba kuljum (li tittiehed fl-istess hin kuljum) flimkien mal-ikel.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1488/039

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA LI TINQARA MILL</i>-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PORTAFOLL TAL-PAKKETT BIEX TIBDA T-TRATTAMENT (42 PILLOLA MIKSIJA B'RITA TA' 15 MG U 7 PILLOLI MIKSIJA B'RITA TA' 20 MG) (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg
pilloli miksija b'rita
rivaroxaban

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola hamra miksija b'rita għal ġimgħa 1, 2 u 3 fiha 15 mg rivaroxaban.
Kull pillola hamra skura miksija b'rita għal ġimgħa 4 fiha 20 mg rivaroxaban.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kull pakkett ta' 49 pillola miksija b'rita fih:
42 pillola miksija b'rita ta' 15 mg rivaroxaban
7 pilloli miksija b'rita ta' 20 mg rivaroxaban

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

Pakkett Biex Tibda t-Trattament

Dan il-pakkett biex tibda t-trattament huwa għall-ewwel 4 ġimgħat ta' trattament biss.

Jum 1 sa 21: 15 mg, pillola waħda darbtejn kuljum (pillola waħda ta' 15 mg filgħodu u waħda filgħaxija) flimkien mal-ikel.

Minn Jum 22: 20 mg, pillola waħda darba kuljum (li tittiehed fl-istess ħin kuljum) flimkien mal-ikel.

DOSA u SKEDA TA' DOSAĠĠ

Jum 1 sa 21: Pillola waħda ta' 15 mg darbtejn kuljum (pillola waħda ta' 15 mg filgħodu u waħda filgħaxija).

Minn Jum 22: Pillola waħda ta' 20 mg darba kuljum (li tittiehed fl-istess ħin kuljum).

Trattament inizjali Rivaroxaban Accord 15 mg darbtejn kuljum L-ewwel 3 ġimgħat

Trattament kontinwu Rivaroxaban Accord 20 mg darba kuljum Minn ġimgħa 4 'il quddiem Żur it-tabib tiegħek biex tiżgura trattament kontinwu.

Għandu jittiehed mal-ikel.

Rivaroxaban Accord 15 mg
 Bidu tat-terapija
 15 mg
 darbtejn kuljum
 Data tal-bidu
 ĠIMGHA 1, ĠIMGHA 2, ĠIMGHA 3
 JUM 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

xemx bhala simbolu
qamar bhala simbolu

Bidla fid-doża
 Rivaroxaban Accord 20 mg
 20 mg
 darba kuljum
 jittiehed fl-istess hin kuljum
 Data ta' bidla fid-doża
 ĠIMGHA 4
 JUM 22 JUM 23 JUM 24 JUM 25 JUM 26 JUM 27 JUM 28

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA
--

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN
--

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA TAL-PAKKETT BIEX TIBDA T-TRATTAMENT F'PORTAFOLL (42 PILLOLA MIKSIJA B'RITA TA' 15 MG U 7 PILLOLI MIKSIJA B'RITA TA' 20 MG)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg
rivaroxaban

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

KARTUNA TA' TWISSIJA GHALL-PAZJENT

Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent

Accord

Rivaroxaban Accord **2.5 mg** (immarka kaxxa biex timmarka d-doża preskritta)

Rivaroxaban Accord **10 mg** (immarka kaxxa biex timmarka d-doża preskritta)

Rivaroxaban Accord **15 mg** (immarka kaxxa biex timmarka d-doża preskritta)

Rivaroxaban Accord **20 mg** (immarka kaxxa biex timmarka d-doża preskritta)

- ♦ **Żomm din il-kartuna miegħek il-hin kollu**
- ♦ **Uri din il-kartuna lil kull tabib jew dentist qabel il-kura**

Qed niehu kura kontra il-koagulazzjoni tad-demmm b'Rivaroxaban Accord (rivaroxaban)

Isem:

Indirizz:

Data tat-twelid:

Piż:

Mediċini / kundizzjonijiet oħra

F'każ ta' emerġenza, jekk jogħġbok għarraf:

Isem it-tabib:

Telefon tat-tabib:

Timbru tat-tabib:

Jekk jogħġbok għarraf ukoll:

Isem:

Telefon:

X'jiġi mill-pazjent:

Informazzjoni għall-professjonisti fil-kura tas-saħħa:

- ♦ Valuri tal-INR m'għandhomx jintużaw peress li m'humiex mezz affidabbli biex titkejjel l-attività kontra l-koagulazzjoni tad-demmm ta' Rivaroxaban Accord.

X'għandi nkun naf dwar Rivaroxaban Accord?

- ♦ Rivaroxaban Accord iraqqaq id-demmm, dan jipprevjeni li ma jkollokx emboli tad-demmm perikolużi.
- ♦ Rivaroxaban Accord għandu jittiehed eżatt kif preskritt mit-tabib tiegħek. Biex tiġi żgurata l-aħjar protezzjoni minn emboli tad-demmm, **qatt m'għandek taqbez doża.**
- ♦ M'għandekx tieqaf tiehu Rivaroxaban Accord qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek għax ir-riskju tiegħek ta' emboli tad-demmm jista' jiżdied.
- ♦ Għid lill-professjonist fil-kura tas-saħħa tiegħek dwar kwalunkwe mediċina oħra li qiegħed tiehu, haadt dan l-aħħar jew beħsiebek tibda tiehu, qabel tibda Rivaroxaban Accord.
- ♦ Għid lill-professjonist fil-kura tas-saħħa tiegħek li qed tiehu Rivaroxaban Accord qabel kull kirurġija jew proċedura invasiva.

Meta ghandi infittex parir minghand il-professjonist fil-kura tas-sahha tieghi?

Meta tkun qed tiehu sustanza li traqqaq id-demm bhal Rivaroxaban Accord huwa importanti li tkun konxju tal-effetti sekondarji possibbli taghha.

Fsada hija l-aktar effett sekondarju komuni. Tibdiex tiehu Rivaroxaban Accord jekk taf li ghandek riskju ta' fsada, qabel ma tiddiskuti dan mat-tabib tieghek. Ghid lill-professjonist fil-kura tas-sahha tieghek minnufih jekk ikollok xi sinjali jew sintomi ta' fsada bhal dawn li gejjin:

- ◆ ugigh
- ◆ nefha jew skomdu
- ◆ ugigh ta' ras, sturdament jew dgħjufija
- ◆ tbengil mhux tas-soltu, tinfaġar, fsada mill-ħanek, qatgħat li jieħdu żmien twil biex ma jibqgħux jinfasdu
- ◆ fluss mestrwali jew fsada mill-vagina aktar qawwija mis-soltu
- ◆ demm fl-awrina tieghek li tista' tkun roża jew kannella, ippurgar ahmar jew iswed
- ◆ tisgħol id-demm, jew tirremetti d-demm jew materjal li jidher qisu kafè midhun

Kif ghandi niehu Rivaroxaban Accord?

- ◆ Biex tigi żgurata l-aħjar protezzjoni, Rivaroxaban Accord
 - 2.5 mg jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel
 - 10 mg jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel
 - 15 mg għandu jittiehed mal-ikel
 - 20 mg għandu jittiehed mal-ikel

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Rivaroxaban Accord 2.5 mg pilloli miksija b'rita rivaroxaban

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Rivaroxaban Accord u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rivaroxaban Accord
3. Kif għandek tiehu Rivaroxaban Accord
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Rivaroxaban Accord
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Rivaroxaban Accord u għalxiex jintuża

Inti għejt mogħti Rivaroxaban Accord għax

- għejt dijanjostikat b'sindrome akut tal-koronarja (grupp ta' kondizzjonijiet li jinkludu attakk tal-qalb u angina instabbli, tip ta' ugiġh sever fis-sider) u kien osservat li għandek zieda f'certi testijiet kardijaci tad-demm.

Rivaroxaban Accord inaqqas ir-riskju fl-adulti ta' attakk tal-qalb ieħor jew inaqqas ir-riskju ta' mewt ikkawżat minn marda relatata mal-qalb jew mal-kanali tad-demm.

Rivaroxaban Accord mhux se jingħatalek waħdu. It-tabib tiegħek se jgħidlek ukoll biex tiehu:

- acetylsalicylic acid jew
- acetylsalicylic acid flimkien ma' clopidogrel jew ticlopidine.

jew

- għejt iddiyanjostikat b'riskju għoli li jkollok embolu tad-demm minhabba marda tal-arterji koronarji jew marda tal-arterji periferali li jikkawżaw sintomi.

Rivaroxaban Accord jnaqqas ir-riskju fl-adulti li jkollhom emboli tad-demm (avvenimenti aterotrombotici).

Rivaroxaban Accord mhux se jingħatalek waħdu. It-tabib tiegħek se jgħidlek ukoll biex tiehu acetylsalicylic acid.

F'xi każijiet, jekk tiehu Rivaroxaban Accord wara proċedura biex tinfetaħ arterja dejqa jew magħluqa f'riġleq biex jerġa' jingiebi il-fluss tad-demm, it-tabib tiegħek jista' wkoll jippreskrivilek clopidogrel biex tiehdu flimkien ma' acetylsalicylic acid għal żmien qasir.

Rivaroxaban Accord fih is-sustanza attiva rivaroxaban u jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejja sustanzi antitrombotici. Huwa jaħdem billi jimblokka fattur tat-tagħqid tad-demm (fattur Xa) u b'hekk inaqqas it-tendenza li d-demm jagħqad.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rivaroxaban Accord

Tihux Rivaroxaban Accord

- jekk inti allergiku għal rivaroxaban jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek fsada (ħruġ ta' demm) eċċessiva
- jekk għandek marda jew kondizzjoni f'xi organu tal-ġisem li żżid ir-riskju ta' fsada serja (eż. ulċera fl-istonku, korrimient jew fsada fil-moħħ, kirurgija reċenti fil-moħħ jew l-ghajnejn)
- jekk qed tiehu medicini biex jipprevjenu tagħqid tad-demm (eż. warfarin, dabigatran, apixaban jew eparina), ħlief meta tkun qed tibdel il-kura ta' kontra t-tagħqid tad-demm jew waqt li qed tiehu eparina minn pajp f'vina jew f'arterja biex dan jinżamm miftuħ
- jekk għandek sindrome akut tal-koronarja u qabel kellek fsada jew embolu fil-moħħ (puplesija)
- jekk għandek marda tal-arterji koronarji jew marda tal-arterji periferali u kellek fsada f'moħħok qabel (puplesija) jew kellek imblokk fl-arterji ż-żgħar li jipprovdu d-demm lit-tessuti profondi tal-moħħ (puplesija lakunari) jew jekk kellek embolu tad-demm f'moħħok (puplesija iskemika, mhux lakunari) fix-xahar preċedenti
- jekk għandek marda tal-fwied li twassal għal żieda fir-riskju ta' fsada
- jekk inti tqila jew qed treda

Tihux Rivaroxaban Accord u għid lit-tabib tiegħek jekk xi wiehed minn dawn japplika għalik.

Twissijiet u prekawzzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Rivaroxaban Accord.

Rivaroxaban Accord m'għandux jintuża flimkien ma' ċerti medicini oħra li jnaqqsu t-tagħqid tad-demm bħal prasugrel jew ticagrelor minbarra acetylsalicylic acid u clopidogrel/ticlopidine.

Oqghod attent hafna b'Rivaroxaban Accord

- jekk għandek riskju miżjud ta' fsada, kif jista' jkun il-każ f'situazzjonijiet bħal:
 - marda severa tal-kliwi, peress li l-funzjoni tal-kliwi tiegħek jista' jkollha effett fuq l-ammont ta' medicina li taħdem f'ġismek
 - jekk qed tiehu medicini oħra biex jipprevjenu t-tagħqid tad-demm (eż. warfarin, dabigatran, apixaban jew eparina), meta tkun qed taqleb il-kura ta' kontra t-tagħqid tad-demm jew waqt li tkun qed tiehu eparina minn ġo pajp f'vina jew f'arterja biex dan jinżamm miftuħ (ara sezzjoni "Medicini oħra u Rivaroxaban Accord")
 - disturbi ta' fsada
 - pressjoni għolja hafna, li ma tkunx ikkontrollata minn kura medika
 - mard tal-istonku jew tal-imsaren li jista' jwassal għal fsada, eż. infjammazzjoni tal-imsaren jew tal-istonku, jew infjammazzjoni tal-esofagu, eż. minhabba marda ta' rifluss gastroesofagali (marda fejn l-aċidu tal-istonku jitla' 'l fuq fl-esofagu) jew tumuri li jinsabu fl-istonku jew fl-imsaren jew fl-apparat ġenitali jew f'dak urinarju
 - problema fil-kanali tad-demm fin-naħa ta' wara t'ghajnejk (retinopatija)
 - marda tal-pulmun fejn il-bronki tiegħek jitwessgħu u jkunu mimlija bil-materja (*bronjektasi*), jew fsada preċedenti mill-pulmun tiegħek
 - għandek aktar minn 75 sena
 - tiżen inqas minn 60 kg
 - għandek marda tal-arterja koronarja b'insuffiċjenza severa, tal-qalb
- jekk għandek valv prostetiku tal-qalb
- jekk taf li għandek marda msejha sindrome ta' kontra l-fosfolipidi (disturb tas-sistema immuni li jikkawża riskju akbar ta' emboli tad-demm), għid lit-tabib tiegħek li se jiddeċiedi jekk jistax ikun hemm bżonn li t-trattament jinbidel.

Jekk xi wiehed minn dawn ta' fuq japplika għalik, għid lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Rivaroxaban Accord. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tiġi kkurat b'din il-medicina u jekk għandekx tinżamm taħt osservazzjoni aktar mill-qrib.

Jekk għandek bżonn tagħmel xi operazzjoni:

- Huwa importanti hafna li tiehu Rivaroxaban Accord. qabel u wara l-operazzjoni eżattament fil-ħinijiet li qallek it-tabib tiegħek.
- Jekk l-operazzjoni tiegħek tinvolvi kateter jew injezzjoni fis-sinsla tad-dahar (eż. għall-anestesija epidurali jew fis-sinsla tad-dahar jew biex jitnaqqas l-uġigh):

- huwa importanti ħafna li tiegħu Rivaroxaban Accord. qabel u wara l-injezzjoni jew it-tneħħija tal-kateter fil-ħinijiet eżatti li qallek it-tabib tiegħek
- għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok tnemnim jew dgħjufija f'riglejk jew problemi bil-musrana jew bil-bużżeġja tal-awrina tiegħek wara li tgħaddi l-anestesija, għax tkun meħtieġa kura urgenti.

Tfal u adolexxenti

Rivaroxaban Accord. **mhux irrakkomandat għall-persuni b'età inqas minn 18-il sena.** M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu tiegħu fit-tfal u l-adolexxenti.

Mediċini oħra u Rivaroxaban Accord.

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiegħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

- Jekk qed tiegħu:

- xi mediċini għal infezzjonijiet tal-fungu (eż. fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole), hlief jekk tapplikahom fuq il-ġilda biss
- pilloli ketoconazole (jintużaw biex jitrattaw s-sindrome ta' Cushing - meta l-ġisem jipproduċi cortisol żejjed)
- xi mediċini għal infezzjonijiet ikkawżati minn batterja (eż. clarithromycin, erythromycin)
- xi mediċini kontra l-virus għall-HIV/AIDS (eż. ritonavir)
- mediċini oħrajn biex inaqqsu t-tagħqid tad-demem (eż. enoxaparin, clopidogrel jew antagonisti tal-vitamina K bħal warfarin u acenocoumarol, prasugrel u ticagrelor (ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet"))
- mediċini kontra l-infjammazzjoni u li jtaffu l-uġiġħ (eż. naproxen jew acetylsalicylic acid)
- dronedarone, mediċina biex tikkura rata ta' taħbit tal-qalb mhux normali
- xi mediċini biex jitrattaw id-depressjoni (inibituri selettivi ta' teħid mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs - *serotonin reuptake inhibitors*) jew inibituri ta' teħid mill-ġdid ta' serotonin norepinephrine (SNRIs - *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*)).

Jekk xi wiehed minn dawn ta' fuq japplika għalik, għid lit-tabib tiegħek

qabel ma tiegħu Rivaroxaban Accord, għax l-effett ta' Rivaroxaban Accord jista' jiġi miżjud. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tiġi kkurat b'din il-mediċina u jekk għandekx tinżamm taħt osservazzjoni aktar mill-qrib.

Jekk it-tabib tiegħek jahseb li għandek riskju akbar li tiżviluppa ulċeri fl-istonku jew fl-imsaren, jista' juża wkoll kura ta' prevenzjoni għall-ulċeri.

- Jekk qed tiegħu:

- xi mediċini għall-kura tal-epilessija (phenytoin, carbamazepine, phenobarbital)
- St John's Wort (*Hypericum perforatum*), prodott mill-ħxejjex użat għad-depressjoni
- rifampicin, antibijotiku

Jekk xi wiehed minn dawn ta' fuq japplika għalik, għid lit-tabib tiegħek

qabel tiegħu Rivaroxaban Accord, għax l-effett ta' Rivaroxaban Accord jista' jkun imnaqqas. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tiġi kkurat b'Rivaroxaban Accord u jekk għandekx tinżamm taħt osservazzjoni aktar mill-qrib.

Tqala u treddiġh

Tiħux Rivaroxaban Accord jekk inti tqila jew qed tredda'. Jekk hemm ċans li tista' toħroġ tqila, uża kontraċettiv affidabbli waqt li tkun qed tiegħu Rivaroxaban Accord. Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tiegħu din il-mediċina, għid lit-tabib tiegħek immedjatament, li mbagħad jiddeċiedi kif għandek tkun ikkurata.

Sewqan u thaddim ta' magni

Rivaroxaban Accord jista' jikkawża sturdament (effett sekondarju komuni) jew ħass ħazin (effett sekondarju mhux komuni) (ara sezzjoni 4, "Effetti sekondarji possibbli"). M'għandekx issuq, tirkeb rota jew tuża għodda jew magni jekk tkun affetwat minn dawn is-sintomi.

Rivaroxaban Accord fih lactose u sodium

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkrijiet, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu dan il-prodott mediċinali.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

3. Kif għandek tiehu Rivaroxaban Accord

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tiehu

Id-doża rakkomandata hija pillola waħda ta' 2.5 mg darbtejn kuljum. Hu Rivaroxaban Accord bejn wiehied u iehor fl-istess hin kuljum (per eżempju, pillola waħda filgħodu u waħda filgħaxija). Din il-mediċina tista' tittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel.

Jekk għandek diffikultà biex tiblà l-pillola sħiħa, kellem lit-tabib tiegħek dwar modi oħra biex tiehu Rivaroxaban Accord. Il-pillola tista' tiġi mfarrka u mhallta mal-ilma jew ma' purè tat-tuffieħ immedjatament qabel ma tehodha.

Jekk ikun meħtieġ, it-tabib tiegħek jista' wkoll jagħtik il-pillola Rivaroxaban Accord. mfarrka permezz ta' tubu fl-istonku.

Rivaroxaban Accord. mhux se jingħatalek waħdu.

It-tabib tiegħek se jgħidlek ukoll biex tiehu acetylsalicylic acid.

Jekk tiehu Rivaroxaban Accord. wara sindrome akut tal-koronarja, it-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tiehu wkoll ticlopidine.

Jekk tiehu Rivaroxaban Accord wara proċedura biex tinfetaħ arterja dejqa jew magħluqa f'riġle biex jerga' jingiebi il-fluss tad-dem, it-tabib tiegħek jista' wkoll jippreskrivilek clopidogrel biex tiehdu flimkien ma' acetylsalicylic acid għal żmien qasir.

It-tabib tiegħek se jgħidlek kemm għandek tiehu minn dawn (normalment minn 75 sa 100 mg kuljum ta' acetylsalicylic acid jew doża ta' kuljum ta' 75 sa 100 mg ta' acetylsalicylic acid flimkien ma' doża ta' kuljum ta' 75 mg clopidogrel jew doża standard ta' kuljum ta' ticlopidine).

Meta għandek tibda' Rivaroxaban Accord

Kura b'Rivaroxaban Accord wara sindrome akut tal-koronarja għandha tinbeda malajr kemm jista' jkun wara l-istabbilizzazzjoni tas-sindrome akut tal-koronarja, l-aktar kmieni 24 siegħa wara d-dhul l-isptar u fil-hin meta t-terapija parenterali (permezz ta' injezzjoni) kontra t-tagħqid tad-dem normalment tkun twaqqfet.

It-tabib tiegħek se jgħidlek meta għandek tibda t-trattament b'Rivaroxaban Accord jekk ġejt iddijanostikat b'marda tal-arterji koronarji jew b'marda tal-arterji periferali.

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kemm għandek iddum tiehu l-kura.

Jekk tiehu Rivaroxaban Accord aktar milli suppost

Ikkuntattja t-tabib tiegħek immedjatament jekk tkun ħadt pilloli Rivaroxaban Accord żejda. Jekk tiehu Rivaroxaban Accord żejjed iżżid ir-riskju ta' fsada.

Jekk tinsa tiehu Rivaroxaban Accord

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Jekk taqbez doża, hu d-doża l-jmiss fil-hin tas-soltu

Jekk tieqaf tiehu Rivaroxaban Accord

Hu Rivaroxaban Accord b'mod regolari u sa kemm it-tabib tiegħek jibqa' jippreskrivih.

Tiqafx tiehu Rivaroxaban Accord qabel ma tkellem lit-tabib tieghek. Jekk tieqaf tiehu din il-medicina, tista' żżid ir-riskju tieghek li jkollok attakk tal-qalb ieħor jew puplesija jew mewt minn marda relatata ma' qalbek jew mal-kanali tad-demmm tieghek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Bhal medicini ohra simili biex inaqqsu l-formazzjoni ta' emboli tad-demmm, Rivaroxaban Accord jista' jikkawża fsada li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja. Fsada eċċessiva tista' twassal għal tnaqqis f'daqq fil-pressure (xokk). F'xi każijiet, il-fsada tista' ma tkunx ovvja.

Għid it-tabib tieghek minnufih, jekk ikollok xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji:

- **Sinjali ta' fsada**

- fsada fil-moħħ jew fil-kranju (is-sintomi jistgħu jinkludu uġiġħ ta' ras, dgħjufija fuq naħa waħda tal-ġisem, rimettar, aċċessjonijiet, livell imnaqqas ta' koxjenza, u ebusija fl-għonq. Emergenza medika serja. Fittex attenzjoni medika minnufih!)
- fsada twila jew eċċessiva
- dgħjufija eċċezzjonali, gheja, sfurija fil-ġilda, sturdament, uġiġħ ta' ras, nefha mhux spjegata, qtugħ ta' nifs, uġiġħ fis-sider jew angina pectoris

It-tabib tieghek jista' jiddeċiedi li josservak aktar mill-qrib jew jibdel it-trattament.

- **Sinjali ta' reazzjonijiet severi tal-ġilda**

- raxx qawwi tal-ġilda li jkun qed jinfirx, infafet jew feriti fil-mukoza, eż. fil-ħalq jew l-għajnejn (sindrome ta' Stevens-Johnson/nekrolisi tossika tal-epidermide).
- reazzjoni għall-medicina li tikkawża raxx, deni, infjammazzjoni ta' organi interni, anormalitajiet fid-demmm u mard sistemiku (sindrome DRESS).

Il-frekwenza ta' dawn l-effetti sekondarji hija rari ħafna (sa persuna waħda minn kull 10,000).

- **Sinjali ta' reazzjonijiet allergiċi severi**

- nefha fil-wieċ, xufftejn, ħalq, ilsien jew gerżuma; diffikultà biex tibla'; urtikarja u diffikultajiet fit-teħid tan-nifs; tnaqqis f'daqq fil-pressure tad-demmm.
Il-frekwenzi ta' reazzjonijiet allergiċi severi huma rari ħafna (reazzjonijiet anafilattiċi, inkluż xokk anafilattiku; jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000 persuna) u mhux komuni (angjoedima u edima allergika; jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100).

Lista kompluta ta' effetti sekondarji possibbli

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli ħomor tad-demmm li jista' jikkawża ġilda pallida u dgħjufija jew qtugħ ta' nifs
- fsada fl-istonku jew fl-imsaren, fsada fil-partijiet urogenitali, (inkluż demmm fl-awrina u fsada mestrwali qawwija), fsada mill-imnieher, fsada mill-ħanek
- fsada fl-għajn (inkluż fsada mill-abjad tal-għajnejn)
- fsada f'tessut jew f'xi spazju fil-ġisem (ematoma, tbengil)
- tisgħol id-demmm
- fsada mill-ġilda jew taħt il-ġilda
- fsada wara kirurgija
- ħruġ ta' demmm jew fluwidu minn ferita kirurgika
- nefha fir-riġlejn u d-dirgħajn
- uġiġħ fir-riġlejn u d-dirgħajn
- funzjoni tal-kliewi indebolita (tista' tiġi osservata fit-testijiet imwettqa mit-tabib tieghek)
- deni

- uġiġh fl-istonku, indigestjoni, thossok se tirremetti jew rimettar, stitikezza, dijarea
- żieda fir-rata ta' taħbit tal-qalb
- pressjoni baxxa (sintomi jistgħu jinkludu thossok stordut jew hażen meta bilwieqfa)
- tnaqqis fis-saħħa u l-enerġija ġenerali (dgħufija, għeja), uġiġh ta' ras, sturdament
- raxx, haġk fil-ġilda
- it-testijiet tad-demem jistgħu juru żieda f'xi enzimi tal-fwied

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- fsada fil-moħħ jew fil-kranju (ara hawn fuq, sinjali ta' fsada)
- fsada f'gog li tikkawża uġiġh u nefħa
- tromboċitopenija (għadd baxx ta' plejtlits, li huma ċelluli li jgħinu d-demem jagħqad)
- reazzjonijiet allergiċi, inkluż reazzjonijiet allergiċi fil-ġilda
- funzjoni tal-fwied indebolita (tista' tiġi osservata f'testijiet imwettqa mit-tabib tiegħek)
- it-testijiet tad-demem jistgħu juru żieda fil-bilirubina, f'xi enzimi pankreatiċi jew tal-fwied jew fin-numru ta' plejtlits
- hażen
- thossok ma tiflaħx
- rata ta' taħbit tal-qalb aktar mgħaġġla
- haq xott
- ħorriqija

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000):

- fsada f'muskolu
- kolestasi (tnaqqis fil-fluss tal-bili), epatite inkluż ħsara epatoċellulari (fwied infjammat inkluż ħsara fil-fwied)
- il-ġilda u l-għajnejn jisfaru (suffeja)
- nefħa lokalizzata
- gabra ta' demem (ematoma) fl-irqiq ta' bejn iż-żaq u l-koxxa bħala kumplikazzjoni ta' proċedura li ssir fuq il-qalb fejn kateter jiġi mdaħħal fl-arterja ta' sieqek (pseudoneurisma)

Rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000)

- akkumulazzjoni ta' eosinofili, tip ta' ċelluli bojod tad-demem granuloċiti li jikkawżaw infjammazzjoni fil-pulmun (pneumonja eosinofilika)

Mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli):

- insuffiċenza tal-kliwi wara fsada severa
- fsada fil-kliwi kultant bil-preżenza ta' demem fl-awrina li twassal għal inkapaċità tal-kliwi li jaħdmu tajjeb (nepatija relatata ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem)
- żieda tal-pressjoni fil-muskoli tar-riġlejn jew tad-dirgħajn wara fsada, li twassal għall-uġiġh, nefħa, sensazzjoni mibdula, tneħħim jew paralisi (sindrome tal-kompartiment wara fsada)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Rivaroxaban Accord

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher kemm fuq il-kartuna kif ukoll fuq kull folja jew flixkun wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Pilloli mfarrka

Pilloli mfarrka huma stabbli fl-ilma jew f'purè tat-tuffieħ sa 4 sigħat.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jghinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Rivaroxaban Accord

- Is-sustanza attiva hi rivaroxaban. Kull pillola fiha 2.5 mg ta' rivaroxaban.
- Is-sustanzi l-oħra huma:

Il-qalba tal-pillola

Lactose monohydrate

Croscarmellose sodium (E468)

Sodium laurilsulfate (E487)

Hypromellose 2910 (viskożità nominali ta' 5.1 mPa.S) (E464)

Cellulose, microcrystalline (E460)

Silica, colloidal anhydrous (E551)

Magnesium stearate (E572)

Kisja b'rita

Macrogol 4000 (E1521)

Hypromellose 2910 (viskożità nominali ta' 5.1 mPa.S) (E464)

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide yellow (E172)

Kif jidher Rivaroxaban Accord u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita ta' Rivaroxaban Accord 2.5 mg huma pilloli miksija b'rita ta' kulur isfar ċar, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, b'dijametru ta' madwar 6.00 mm, imnaqqxa b'"IL4" fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra.

- Il-pilloli miksijin b'rita ta' Rivaroxaban Accord huma ppakkjati f'folji ċari tal-PVC/Aluminju disponibbli: f'folja ta' 28, 56, 98, 100, 168 jew 196 pillola, jew
- f'folji b'doża waħda mtaqqba ta' 10 x 1 jew 100 x 1 pilloli.

Il-pilloli miksijin b'rita ta' Rivaroxaban Accord huma disponibbli wkoll fi fliexken HDPE li fihom 30, 90 jew 500 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,

Barcelona, 08039

Spanja

Manifattur

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Ul. Lutomierska 50,

95-200 Pabianice, Il-Polonja

Pharmadox Healthcare Limited

KW20A Kordin Industrial Park, Paola

PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spanja

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
In-Netherlands

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Rivaroxaban Accord 10 mg pilloli miksija b'rita rivaroxaban

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Rivaroxaban Accord u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rivaroxaban Accord
3. Kif għandek tiehu Rivaroxaban Accord
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Rivaroxaban Accord
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Rivaroxaban Accord u għalxiex jintuża

Rivaroxaban Accord fih is-sustanza attiva rivaroxaban u jintuża fl-adulti biex

- jigu evitati emboli tad-demmi fil-vini wara kirurgija ta' sostituzzjoni tal-gembejn jew l-irkoppa. It-tabib tiegħek tak riċetta għal din il-medicina għax wara kirurgija tkun f'riskju miżjud li jkollok emboli tad-demmi.
- jikkura emboli tad-demmi fil-vini ta' saqajk (trombozi fil-vini tal-fond) u fil-kanali tad-demmi tal-pulmun tiegħek (emboliżmu pulmonari), u biex jipprevjeni emboli tad-demmi milli jerġgħu jseħħu fil-kanali tad-demmi ta' saqajk u/jew fil-pulmun.

Rivaroxaban Accord jappartjeni għall-grupp ta' medicini msejja sustanzi antitrombotiċi. Jahdem billi jimblokka fattur tat-tagħqid tad-demmi (fattur Xa) u b'hekk inaqqas it-tendenza li d-demmi jiffurma emboli.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rivaroxaban Accord

Tihux Rivaroxaban Accord

- jekk inti allergiku għal rivaroxaban jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek fsada (ħruġ ta' demmi) eċċessiva
- jekk għandek marda jew kondizzjoni f'organu tal-gisem li żżid ir-riskju ta' fsada serja (eż. ulċera fl-istonku, korrimment jew fsada fil-moħħ, kirurgija riċenti fil-moħħ jew l-għajnejn)
- jekk qed tiehu medicini biex jipprevjenu tagħqid tad-demmi (eż. warfarin, dabigatran, apixaban jew eparina), hlief meta tkun qed tbiddel il-kura kontra l-koagulazzjoni tad-demmi jew waqt li tkun qed tingħata eparina minn kateter f'vina jew f'arterja biex jinżamm miftuħ
- jekk għandek marda tal-fwied li twassal għal żjeda fir-riskju ta' fsada
- jekk inti tqila jew qed treda'

Tihux Rivaroxaban Accord u għid lit-tabib tiegħek jekk xi wiehed minn dawn japplika għalik.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Rivaroxaban Accord.

Oqghod attent hafna b'Rivaroxaban Accord

- jekk għandek riskju miżjud ta' fsada, kif jista' jkun il-każ f' situazzjonijiet bħal:
 - marda moderata jew severa tal-kliewi, peress li l-funzjoni tal-kliewi tiegħek jista' jkollha effett fuq l-ammont ta' mediċina li tahdem f'gismek
 - jekk qed tiehu mediċini oħra biex jipprevjenu t-tagħqid tad-demmm (eż. warfarin, dabigatran, apixaban jew eparina), meta tkun qed taqleb il-kura ta' kontra t-tagħqid tad-demmm jew waqt li tkun qed tiehu eparina minn kateter f'vina jew f'arterja biex dan jinżamm miftuħ (ara sezzjoni "Mediċini oħra u Rivaroxaban Accord")
 - disturbi ta' fsada
 - pressjoni tad-demmm għolja hafna, li ma tkunx ikkontrollata minn kura medika
 - mard tal-istonku jew tal-imsaren li jista' jwassal għal fsada, eż. infjammazzjoni tal-imsaren jew tal-istonku, jew infjammazzjoni tal-esofagu, eż. minhabba marda ta' rifluss gastroesofagali (marda fejn l-aċidu tal-istonku jitla' 'l fuq fl-esofagu) jew tumuri li jinsabu fl-istonku jew fl-imsaren jew fl-apparat ġenitali jew f'dak urinarju
 - problema fil-vini jew l-arterji fin-naħa ta' wara t'għajnejk (retinopatija)
 - marda tal-pulmun fejn il-bronki tiegħek jitwessgħu u jkunu mimlija bil-materja (bronkjektasi), jew fsada preċedenti mill-pulmun tiegħek
- jekk għandek valv prostetiku tal-qalb
- jekk it-tabib tiegħek jiddetermina li l-pressjoni tiegħek mhux stabbli jew huwa ppjanat trattament ieħor jew proċedura kirurġika biex jitneħħa embolu tad-demmm mill-pulmuni tiegħek.
- jekk taf li għandek marda msejha sindrome ta' kontra l-fosfolipidi (disturb tas-sistema immuni li jikkawża riskju akbar ta' emboli tad-demmm), għid lit-tabib tiegħek li se jiddeċiedi jekk jistax ikun hemm bżonn li t-trattament jinbidel.

Jekk xi wiehed minn dawn ta' fuq japplika għalik, għid lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Rivaroxaban Accord. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tiġi kkurat b'din il-mediċina u jekk għandekx tinżamm taht osservazzjoni aktar mill-qrib.

Jekk għandek bżonn tagħmel xi operazzjoni:

- Huwa importanti hafna li tiehu Rivaroxaban Accord qabel u wara l-operazzjoni eżattament fil-hinijiet li qallek it-tabib tiegħek.
- Jekk il-kirurġija tiegħek tinvolvi kateter jew injezzjoni fis-sinsla tad-dahar (eż. Għall-anestesija epidurali jew fis-sinsla tad-dahar jew għat-tnaqqis ta' l-uġigh):
 - huwa mportanti li tiehu Rivaroxaban Accord eżattament fil-hinijiet li jkun qallek it-tabib tiegħek
 - għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk ikollok tmewwit jew dgħjufija f'riglejk, jew problemi fl-imsaren jew fil-bużżieqa ta' l-awrina, wara li tgħaddi l-anestesija, għax tkun meħtieġa kura urġenti.

Tfal u adolexxenti

Rivaroxaban Accord **mhux irrakkomandat għall-persuni b'età inqas minn 18-il sena.** M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu tiegħu fit-tfal u l-adolexxenti.

Mediċini oħra u Rivaroxaban Accord

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

- Jekk qed tiehu

- xi mediċini għal infezzjonijiet tal-fungu (eż. fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole), hliet jekk tapplikahom fuq il-ġilda biss
- pilloli ketoconazole (jintużaw biex jitrattaw s-sindrome ta' Cushing - meta l-ġisem jipproduċi cortisol żejjed)
- xi mediċini għal infezzjonijiet ikkawżati minn batterja (eż. clarithromycin, erythromycin)
- xi mediċini kontra l-virus għall-HIV/AIDS (eż. ritonavir)

- mediċini oħrajn biex inaqqsu t-tagħqid tad-demm (eż. enoxaparin, clopidogrel jew antagonisti tal-vitamina K bħal warfarin u acenocoumarol)
- mediċini kontra l-infjammazzjoni u li jtaffu l-uġiġħ (eż. naproxen jew acetylsalicylic acid)
- dronedarone, mediċina biex tikkura rata ta' taħbit tal-qalb mhux normali
- xi mediċini biex jittrattaw id-depressjoni (inibituri selettivi ta' teħid mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs - *serotonin reuptake inhibitors*) jew inibituri ta' teħid mill-ġdid ta' serotonin norepinephrine (SNRIs - *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*))

Jekk xi wiehed minn dawn ta' fuq japplika għalik, għid lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu Rivaroxaban Accord, għax l-effett ta' Rivaroxaban Accord jista' jiġi miżjud. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tiġi kkurat b'din il-mediċina u jekk għandekx tinżamm taħt osservazzjoni aktar mill-qrib.

Jekk it-tabib tiegħek jaħseb li għandek riskju akbar li tiżviluppa ulċeri fl-istonku jew fl-imsaren, jista' juża wkoll kura ta' prevenzjoni għall-ulċeri.

- **Jekk qed tieħu:**

- xi mediċini għall-kura ta' l-epilessija (phenytoin, carbamazepine, phenobarbital)
- St John's Wort (*Hypericum perforatum*), prodott mill-ħxejjex użat għad-depressjoni
- rifampicin, antibijotiku

Jekk xi wiehed minn dawn ta' fuq japplika għalik, għid lit-tabib tiegħek qabel tieħu Rivaroxaban Accord, għax l-effett ta' Rivaroxaban Accord jista' jkun imnaqqas. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tiġi kkurat b'Rivaroxaban Accord u jekk għandekx tinżamm taħt osservazzjoni aktar mill-qrib.

Tqala u treddiġħ

Tiħux Rivaroxaban Accord, jekk inti tqila jew qed tredda'. Jekk hemm ċans li tista' toħroġ tqila, uża kontraċettiv affidabbli waqt li tkun qed tieħu Rivaroxaban Accord. Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina, għid lit-tabib tiegħek immedjatement, li mbagħad jiddeċiedi kif għandek tkun ikkurata.

Sewqan u thaddim ta' magni

Rivaroxaban Accord jista' jikkawża sturdament (effett sekondarju komuni) jew ħass ħażin (effett sekondarju mhux komuni) (ara sezzjoni 4, "Effetti sekondarji possibbli"). M'għandekx issuq. tirkeb rota jew tuża għodda jew magni jekk int affetwat minn dawn is-sintomi.

Rivaroxaban Accord fih lactose u sodium

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkrijiet, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu dan il-prodott mediċinali.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

3. Kif għandek tieħu Rivaroxaban Accord

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tieħu

- Għall-prevenzjoni ta' emboli tad-demmm fil-vini wara kirurġija ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa
Id-doża rakkomandata hija pillola waħda ta' Rivaroxaban Accord 10 mg darba kuljum.
- Għat-trattament ta' emboli tad-demmm fil-vini ta' saqajk u emboli tad-demmm fil-kanali tad-demmm tal-pulmun tiegħek, u għall-prevenzjoni ta' emboli tad-demmm milli jerġġhu jsehħu

Wara trattament għal embolu tad-demmm ta' mill-inqas 6 xhur, id-doża rakkomandata hija pillola waħda ta' 10 mg darba kuljum jew pillola waħda ta' 20 mg darba kuljum. It-tabib tiegħek ippreskrivielek Rivaroxaban Accord 10 mg darba kuljum.

Ibla' l-pillola preferibbilment ma' l-ilma.

Rivaroxaban Accord jista' jittiehed ma' l-ikel jew minghajr l-ikel.

Jekk għandek diffikultà biex tiblà l-pillola sħiħa, kellem lit-tabib tiegħek dwar modi oħra biex tieħu Rivaroxaban Accord. Il-pillola tista' tiġi mfarrka u mħallta mal-ilma jew ma' purè tat-tuffieħ immedjatament qabel ma teħodha.

Jekk ikun meħtieġ, it-tabib tiegħek jista' wkoll jagħtik il-pillola Rivaroxaban Accord mfarrka permezz ta' tubu fl-istonku.

Meta għandek tieħu Rivaroxaban Accord

Ħu l-pillola kuljum sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek biex tieqaf.

Ipprova hu l-pillola fl-istess hin kuljum. Dan jgħinek biex tiftakar.

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kemm għandek iddum tieħu t-trattament.

Għall-prevenzjoni ta' emboli tad-demmm fil-vini wara kirurġija ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa:

Ħu l-ewwel pillola 6 - 10 sigħat wara l-kirurġija tiegħek.

Jekk kellek operazzjoni maġġuri fil-ġenbejn, normalment ser tieħu l-pilloli għal 5 ġimgħat.

Jekk kellek operazzjoni maġġuri fl-irkoppa, normalment ser tieħu l-pilloli għal ġimgħatejn.

Jekk tieħu Rivaroxaban Accord aktar milli suppost

Ikkuntattja t-tabib tiegħek immedjatament jekk tkun ħadt pilloli Rivaroxaban Accord żejda. Li tieħu Rivaroxaban Accord żejjed iżid ir-riskju ta' fsada.

Jekk tinsa tieħu Rivaroxaban Accord

Jekk tinsa tieħu doża, ħudha hekk kif tiftakar. Ħu l-pillola li jmiss fil-jum ta' wara u mbagħad kompli hu pillola darba kuljum bħas-soltu.

M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Rivaroxaban Accord

Tiqafx tieħu Rivaroxaban Accord minghajr ma tkellem lit-tabib tiegħek l-ewwel, minhabba li Rivaroxaban Accord jimpedixxi l-iżvilupp ta' kundizzjoni serja.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Bħal medicini oħra simili biex inaqqsu l-formazzjoni ta' emboli tad-demmm, Rivaroxaban Accord jista' jikkawża fsada li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja. Fsada eċċessiva tista' twassal għal tnaqqis f'daqqa fil-pressjoni tad-demmm (xokk). F'xi każijiet, il-fsada tista' ma tkunx ovvja.

Għid it-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji:

- **Sinjal ta' fsada**

- fsada fil-moħħ jew fil-kranju (is-sintomi jistgħu jinkludu uġiġħ ta' ras, dgħjufija fuq naħa waħda tal-ġisem, rimettar, aċċessjonijiet, livell imnaqqas ta' koxjenza, u ebusija fl-għonq. Emergenza medika serja. Fittex attenzjoni medika minnufih!)
- fsada twila jew eċċessiva
- dgħjufija eċċezzjonali, għeja, sfurija fil-ġilda, sturdament, uġiġħ ta' ras, nefħa mhux spjegata, qtugħ ta' nifs, uġiġħ fis-sider jew angina pectoris

It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li josservak aktar mill-qrib jew jibdel it-trattament.

- **Sinjali ta' reazzjonijiet severi tal-ġilda**

- raxx qawwi tal-ġilda li jkun qed jinfirex, infafet jew feriti fil-mukoża, eż. fil-ħalq jew l-ġhajnejn (sindrome ta' Stevens-Johnson/nekrolisi tossika tal-epidermide).
- reazzjoni għall-medicina li tikkawża raxx, deni, infjammazzjoni ta' organi interni, anormalitajiet fid-demm u mard sistemiku (sindrome DRESS).

Il-frekwenza ta' dawn l-effetti sekondarji hija rari ħafna (sa persuna waħda minn kull 10,000 persuna).

- **Sinjal ta' reazzjonijiet allergiċi severi**

- nefha fil-wieċ, xufftejn, ħalq, ilsien jew gerżuma; diffikultà biex tibra'; urtikarja u diffikultajiet fit-tehid tan-nifs; tnaqqis f'daqqa fil-pressjoni tad-demm.

Il-frekwenzi ta' reazzjonijiet allergiċi severi huma rari ħafna (reazzjonijiet anafilattiċi, inkluż xokk anafilattiku; jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000 persuna) u mhux komuni (anġjoedima u edima allergika; jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100).

Lista kompluta ta' effetti sekondarji possibbli

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli ħomor tad-demm li jista' jikkawża ġilda pallida u dgħjufija jew qtugħ ta' nifs
- fsada fl-istonku jew fl-imsaren, fsada fil-partijiet urogenitali, (inkluż demm fl-awrina u fsada mestrwali qawwiya), fsada mill-imnieher, fsada mill-ħanek
- fsada fl-ġhajn (inkluż fsada mill-abjad tal-ġhajnejn)
- fsada f'tessut jew f'xi spazju fil-ġisem (ematoma, tbengil)
- tisgħol id-demm
- fsada mill-ġilda jew taħt il-ġilda
- fsada wara l-kirurgija
- ħruġ ta' demm jew fluwidu minn ferita kirurgika
- nefha fir-riġlejn u d-dirgħajn
- uġiġħ fir-riġlejn
- funzjoni tal-kliwi indebolita (tista' tiġi osservata fit-testijiet imwettqa mit-tabib tiegħek)
- deni
- uġiġħ fl-istonku, indigestjoni, thossok se tirremetti jew rimettar, stitikezza, dijarea
- pressjoni tad-demm baxxa (sintomi jistgħu jinkludu thossok stordut jew ħass ħażin meta bilwieqfa)
- tnaqqis fis-saħħa u l-enerġija ġenerali (dgħjufija, għeja), uġiġħ ta' ras, sturdament
- raxx, ħakk fil-ġilda
- it-testijiet tad-demm jistgħu juru żjieda f'xi enzimi tal-fwied

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- fsada fil-moħħ jew ġol-kranju (ara hawn fuq, sinjali ta' fsada)
- fsada f'gog li tikkawża uġiġħ u nefha
- tromboċitopenija (għadd baxx ta' plejtlits, li huma ċelluli li jgħinu d-demm jagħqad)
- reazzjonijiet allergiċi, inkluż reazzjonijiet allergiċi fil-ġilda
- funzjoni tal-fwied indebolita (tista' tiġi osservata f'testijiet imwettqa mit-tabib tiegħek)
- it-testijiet tad-demm jistgħu juru żieda fil-bilirubina, f'xi enzimi pankreatiċi jew tal-fwied jew fin-numru ta' plejtlits
- ħass ħażin
- thossok ma tiflaħx
- rata ta' taħbit tal-qalb aktar mgħaġġla
- ħalq xott
- ħorriqija

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

- fsada f'muskolu
- kolestasi (tnaqqis fil-fluss tal-bili), epatite inkluz ħsara epatoċellulari (fwied infjammat inkluz ħsara fil-fwied)
- il-ġilda u l-ġhajnejn jisfaru (suffejra)
- nefha lokalizzata
- ġabra ta' demm (ematoma) fl-irqiq ta' bejn iż-żaqq u l-koxxa bħala kumplikazzjoni ta' proċedura li ssir fuq il-qalb fejn kateter jiġi mdaħħal fl-arterja ta' sieqek (pseudoeanewriżma)

Rari hafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000)

- akkumulazzjoni ta' eosinofili, tip ta' ċelluli bojod tad-demm granuloċitiċi li jikkawżaw infjammazzjoni fil-pulmun (pnewmonja eosinofilika)

Mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli)

- insuffiċenza tal-kliwi wara fsada severa
- fsada fil-kliwi kultant bil-preżenza ta' demm fl-awrina li twassal għal inkapaċità tal-kliwi li jaħdmu tajjeb (nefropatija relatata ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm)
- żjieda tal-pressjoni fil-muskoli tar-riġlejn u d-dirġajin wara fsada, li twassal għall-uġiġħ, nefha, sensazzjoni mibdula, tnmnim jew paralizi (sindrome tal-kompartiment wara fsada)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Rivaroxaban Accord

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq kull folja jew flixkun wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Pilloli mfarrka

Pilloli mfarrka huma stabbli fl-ilma jew f'purè tat-tuffieħ sa 4 sigħat.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Rivaroxaban Accord

- Is-sustanza attiva hi rivaroxaban. Kull pillola fiha 10 mg ta' rivaroxaban.
- Is-sustanzi l-oħra huma:

Il-qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Croscarmellose sodium (E468)
Sodium laurilsulfate (E487)
Hypromellose 2910 (viskożità nominali ta' 5.1 mPa.S) (E464)
Cellulose, microcrystalline (E460)

Silica, colloidal anhydrous (E551)
Magnesium stearate (E572)

Kisja b'rita:

Macrogol 4000 (E1521)
Hypromellose 2910 (viskożità nominali ta' 5.1 mPa.S) (E464)
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide red (E172)

Kif jidher Rivaroxaban Accord u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita ta' Rivaroxaban Accord 10 mg huma ta' kulur roża għal roża ċar, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, b'dijametru ta' madwar 6.00 mm, imnaqqxa b'"IL1" fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra.

- Il-pilloli miksija b'rita ta' Rivaroxaban Accord huma ppakkjati f'folji ċari tal-PVC/Aluminju disponibbli: f'folja ta' 5, 10, 14, 28, 30, 98 jew 100 pillola, jew
- f'folji mtaqqba b'dozi uniċi ta' 10 x 1 jew 100 x 1 pilloli.

Il-pilloli miksija b'rita ta' Rivaroxaban Accord huma disponibbli wkoll fi fliexken HDPE li fihom 30, 90 jew 500 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

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

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spanja

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
In-Netherlands

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Rivaroxaban Accord 15 mg pilloli miksija b'rita

Rivaroxaban Accord 20 mg pilloli miksija b'rita

rivaroxaban

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Rivaroxaban Accord u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rivaroxaban Accord
3. Kif għandek tiehu Rivaroxaban Accord
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Rivaroxaban Accord
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Rivaroxaban Accord u għalxiex jintuża

Rivaroxaban Accord fih is-sustanza attiva rivaroxaban u jintuża fl-adulti biex:

- jipprevjeni emboli tad-demmi fil-moħħ (puplesija) u f'kanali tad-demmi oħrajn fil-gisem tiegħek jekk għandek forma ta' ritmu irregolari tal-qalb li tissejjaħ fibrillazzjoni tal-atrju mhux valvulari.
- jikkura emboli tad-demmi fil-vini ta' saqajk (trombozi fil-vini tal-fond) u fil-kanali tad-demmi tal-pulmun tiegħek (emboliżmu pulmonari), u biex jipprevjeni emboli tad-demmi milli jerġgħu jseħħu fil-kanali tad-demmi ta' saqajk u/jew fil-pulmun.

Rivaroxaban Accord jintuża fi tfal u adolesxenti taħt it-18-il sena u b'piż tal-gisem ta' 30 kg jew aktar biex:

- jittratta emboli tad-demmi u jipprevjeni l-okkorrenza mill-ġdid ta' emboli tad-demmi fil-vini jew fil-kanali tad-demmi tal-pulmun, wara trattament inizjali ta' mill-inqas 5 ijiem b'medicini li jiġu injettati li jintużaw biex jittrattaw emboli tad-demmi.

Rivaroxaban Accord jappartjeni għall-grupp ta' medicini msejja *sustanzi antitrombotiċi*. Jaħdem billi jimblokka fattur tat-tagħqid tad-demmi (fattur Xa) u b'hekk inaqqas it-tendenza li d-demmi jiffurma emboli.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rivaroxaban Accord

Tihux Rivaroxaban Accord

- jekk inti allergiku għal rivaroxaban jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6)
- jekk għandek fsada (ħruġ ta' demmi) eċċessiva
- jekk għandek marda jew kondizzjoni f'organu tal-gisem li żżid ir-riskju ta' fsada serja (eż. ulċera fl-istonku, korrimient jew fsada fil-moħħ, kirurġija riċenti fil-moħħ jew l-għajnejn)
- jekk qed tiehu medicini biex jipprevjenu tagħqid tad-demmi (eż. warfarin, dabigatran, apixaban jew eparina), ħlief meta tkun qed tbiddel il-kura kontra l-koagulazzjoni tad-demmi jew waqt li tkun qed tingħata eparina minn kateter f'vina jew f'arterja biex jinżamm miftuħ.
- jekk għandek marda tal-fwied li twassal għal żjieda fir-riskju ta' fsada,

- jekk inti tqila jew qed tredda'

Tihux Rivaroxaban Accord u għid lit-tabib tiegħek jekk xi wiehed minn dawn japplika għalik.

Twissijiet u prekawzzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tiehu Rivaroxaban Accord.

Oqgħod attent hafna b'Rivaroxaban Accord

- jekk għandek riskju miżjud ta' fsada, kif jista' jkun il-każ f'situazzjonijiet bħal:
 - marda sever tal-kliwi għall-adulti, u marda moderata jew severa tal-kliwi għat-tfal u l-adolessenti, peress li l-funzjoni tal-kliwi tiegħek jista' jkollha effett fuq l-ammont ta' medicina li taħdem f'gismek
 - jekk qed tiehu medicini oħra biex jipprevjenu tagħqid tad-demem (eż. warfarin, dabigatran etexilate, apixaban jew eparina), meta tkun qed taqleb il-kura ta' kontra t-tagħqid tad-demem jew waqt li tkun qed tiehu eparina minn kateter f'vina jew f'arterja biex dan jinżamm miftuħ (ara sezzjoni "Medicini oħra u Rivaroxaban Accord")
 - disturbi ta' fsada
 - pressjoni tad-demem għolja hafna, li ma tkunx ikkontrollata minn kura medika
 - mard tal-istonku jew tal-imsaren li jista' jwassal għal fsada, eż. infjammazzjoni tal-imsaren jew tal-istonku, jew infjammazzjoni tal-esofagu, eż. minħabba marda ta' rifluss gastroesofagali (marda fejn l-aċidu tal-istonku jitla' 'l fuq fl-esofagu)
 - problema fil-vini jew l-arterji fin-naħa ta' wara t'għajnejk (retinopatija)
 - marda tal-pulmun fejn il-bronki tiegħek jitwessgħu u jkunu mimlija bil-materja (bronkjektasi), jew fsada preċedenti mill-pulmun tiegħek
- jekk għandek valv prostetiku tal-qalb
- jekk it-tabib tiegħek jiddetermina li l-pressjoni tiegħek mhux stabbli jew hija ppjanata kura oħra jew proċedura kirurġika biex jitneħħa embolu tad-demem mill-pulmuni tiegħek.
- jekk taf li għandek marda msejha sindrome ta' kontra l-fosfolipidi (disturb tas-sistema immuni li jikkawża riskju akbar ta' emboli tad-demem), għid lit-tabib tiegħek li se jiddeċiedi jekk jistax ikun hemm bżonn li t-trattament jinbidel.

Jekk xi wiehed minn dawn ta' fuq japplika għalik, għid lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Rivaroxaban Accord. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tiġi kkurat b'din il-medicina u jekk għandekx tinżamm taħt osservazzjoni aktar mill-qrib.

Jekk għandek bżonn tagħmel xi operazzjoni

- huwa importanti hafna li tiehu Rivaroxaban Accord qabel u wara l-operazzjoni eżattament fil-ħinijiet li qallek it-tabib tiegħek.
- Jekk l-operazzjoni tiegħek tinvolvi kateter jew injezzjoni fis-sinsla tad-dahar (eż. għall-anestesija epidurali jew fis-sinsla tad-dahar jew biex jitnaqqas l-uġiġħ):
 - huwa importanti hafna li tiehu Rivaroxaban Accord qabel u wara l-injezzjoni jew it-tneħħija tal-kateter fil-ħinijiet eżatti li qallek it-tabib tiegħek
 - għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok tnemnim jew dgħjufija f'riġlejk jew problemi bil-musrana jew bil-bużżieqa tal-awrina tiegħek wara li tghaddi l-anestesija, għax tkun meħtieġa kura urgenti.

Tfal u adolexxenti

Rivaroxaban Accord **mhux irrakkomandat għal tfal b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 30 kg.**

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' Rivaroxaban Accord fit-tfal u l-adolessenti fl-indikazzjonijiet għall-adulti.

Medicini oħra u Rivaroxaban Accord

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

- **Jekk qed tiehu**
 - xi mediċini għal infezzjonijiet tal-fungu (eż. fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole), hliet jekk tapplikahom fuq il-ġilda biss
 - pilloli ketoconazole (jintużaw biex jitrattaw s-sindrome ta' Cushing - meta l-ġisem jipproduċi cortisol żejjed)
 - xi mediċini għal infezzjonijiet ikkawżati minn batterja (eż. clarithromycin, erythromycin)
 - xi mediċini kontra l-virus għall-HIV/AIDS (eż. ritonavir)
 - mediċini oħrajn biex inaqqsu t-tagħqid tad-demem (eż. enoxaparin, clopidogrel jew antagonisti tal-vitamina K bħal warfarin u acenocoumarol)
 - mediċini kontra l-infjammazzjoni u li jtaffu l-uġiġħ (eż. naproxen jew acetylsalicylic acid)
 - dronedarone, mediċina biex tikkura rata ta' taħbit tal-qalb mhux normali
 - xi mediċini biex jitrattaw id-depressjoni (inibituri selettivi ta' teħid mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs - *serotonin reuptake inhibitors*) jew inibituri ta' teħid mill-ġdid ta' serotonin norepinephrine (SNRIs - *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*))

Jekk xi wieħed minn dawn ta' fuq japplika għalik, għid lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Rivaroxaban Accord, għax l-effett ta' Rivaroxaban Accord jista' jiġi miżjud. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tiġi kkurat b'din il-mediċina u jekk għandekx tinżamm taħt osservazzjoni aktar mill-qrib. Jekk it-tabib tiegħek jahseb li għandek riskju akbar li tiżviluppa ulċeri fl-istonku jew fl-imsaren, jista' juża wkoll kura ta' prevenzjoni għall-ulċeri.

- **Jekk qed tiehu**
 - xi mediċini għall-kura ta' l-epilessija (phenytoin, carbamazepine, phenobarbital)
 - St John's Wort (*Hypericum perforatum*), prodott mill-hxejjex użat għad-depressjoni
 - rifampicin, antibijotiku

Jekk xi wieħed minn dawn ta' fuq japplika għalik, għid lit-tabib tiegħek qabel tiehu Rivaroxaban Accord, għax l-effett ta' Rivaroxaban Accord jista' jkun imnaqqas. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tiġi kkurat b'Rivaroxaban Accord u jekk għandekx tinżamm taħt osservazzjoni aktar mill-qrib.

Tqala u treddiġħ

Tihux Rivaroxaban Accord jekk inti tqila jew qed tredda'. Jekk hemm ċans li tista' toħroġ tqila, uża kontraċettiv affidabbli waqt li tkun qed tiehu Rivaroxaban Accord. Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tiehu din il-mediċina, għid lit-tabib tiegħek immedjatament, li mbagħad jiddeċiedi kif għandek tkun ikkurata.

Sewqan u thaddim ta' magni

Rivaroxaban Accord jista' jikkawża sturdament (effett sekondarju komuni) jew ħass ħażin (effett sekondarju mhux komuni) (ara sezzjoni 4, "Effetti sekondarji possibbli"). M'għandekx issuq, tirkeb rota jew tuża għodda jew magni jekk int affetwat minn dawn is-sintomi.

Rivaroxaban Accord fih lactose u sodium

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkrijiet, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu dan il-prodott mediċinali.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

3. Kif għandek tiehu Rivaroxaban Accord

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Trid tiehu Rivaroxaban Accord flimkien ma' ikla.

Ibla' l-pillola(i) preferibbilment mal-ilma.

Jekk għandek diffikultà biex tibra' l-pillola shiha, kellek lit-tabib tiegħek dwar modi oħra kif tista' tiehu Rivaroxaban Accord. Il-pillola tista' tiġi mfarrka u mħallta mal-ilma jew ma' purè tat-tuffieħ immedjatament qabel ma teħodha. Din it-taħlita għandha tiġi segwita minnufih mill-ikel.

Jekk meħtieġ, it-tabib tiegħek jista' jagħtik ukoll il-pillola Rivaroxaban Accord. mfarrka minn go tubu li jwassal l-ikel fl-istonku.

Kemm għandek tiehu

• Adulti

- Għall-prevenzjoni ta' emboli tad-demmi fil-moħħ (puplesija) u f'kanali tad-demmi oħrajn fil-ġisem tiegħek
Id-doża rakkomandata hija pillola ta' Rivaroxaban Accord 20 mg waħda darba kuljum.
Jekk għandek problemi tal-kliewi, id-doża tista' titnaqqas għal pillola waħda ta' Rivaroxaban Accord 15 mg darba kuljum.

Jekk teħtieġ proċedura biex tittratta kanali tad-demmi imblukkati fil-qalb tiegħek (imsejha intervent koronarju perkutanju - PCI [*percutaneous coronary intervention*] bi tqegħid ta' stent), hemm evidenza limitata biex tnaqqas id-doża għal pillola waħda ta' Rivaroxaban Accord 15 mg darba kuljum (jew għal pillola waħda Rivaroxaban Accord 10 mg darba kuljum f'każ li l-kliewi tiegħek ma jaħdmux sew) flimkien ma' prodott mediċinali kontra l-plejtlits bħal clopidogrel.

- Għall-kura ta' emboli tad-demmi fil-vini ta' saqajk u emboli tad-demmi fil-kanali tad-demmi tal-pulmun tiegħek, u għall-prevenzjoni ta' emboli tad-demmi milli jerġgħu jseħħu
Id-doża rakkomandata hija pillola waħda ta' Rivaroxaban Accord 15 mg darbtejn kuljum għall-ewwel 3 ġimgħat. Għall-kura wara 3 ġimgħat, id-doża rakkomandata hija pillola waħda ta' Rivaroxaban Accord 20 mg darba kuljum.
Wara mill-inqas 6 xhur ta' trattament għall-embolu tad-demmi it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jkompli t-trattament b'pillola waħda ta' 10 mg darba kuljum jew pillola waħda ta' 20 mg darba kuljum.
Jekk għandek problemi tal-kliewi u tiehu pillola waħda ta' Rivaroxaban Accord 20 mg darba kuljum, it-tabib tiegħek għandu mnejn jiddeċiedi li jnaqqas id-doża tal-kura wara 3 ġimgħat għall-pillola waħda ta' Rivaroxaban Accord 15 mg darba kuljum jekk ir-riskju ta' fsada huwa akbar mir-riskju li jkollok embolu tad-demmi ieħor.

• Tfal u adolexxenti

Id-doża ta' Rivaroxaban Accord tiddependi mill-piż tal-ġisem, u ser tiġi kkalkulata mit-tabib.

- Id-doża rakkomandata għal tfal u adolexxenti b' **piż tal-ġisem minn 30 kg sa inqas minn 50 kg** hija pillola waħda ta' **Rivaroxaban Accord 15 mg** darba kuljum.
- Id-doża rakkomandata għal tfal u adolexxenti b' **piż tal-ġisem ta' 50 kg jew aktar** hija pillola waħda ta' **Rivaroxaban Accord 20 mg** darba kuljum.

Hu kull doża ta' Rivaroxaban Accord ma' xarba (eż. ilma jew meraq tal-frott) waqt ikla. Hu l-pilloli kuljum bejn wiehied u ieħor fl-istess hin. Ikkunsidra li tissettja allarm biex ifakkrek.

Għall-ġenituri jew persuni li jieħdu ħsieb lill-pazjenti: jekk jogħġbok osserva lit-tifel/tifla biex tiżgura li tittiehed id-doża shiha.

Peress li d-doża ta' Rivaroxaban Accord hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem, huwa importanti li żżomm il-visti skedati tat-tabib minhabba li d-doża jista' jkollha bżonn tiġi aġġustata hekk kif il-piż jinbidel.

Qatt m'għandek taġġusta d-doża ta' Rivaroxaban Accord waħdek. It-tabib ser jaġġusta d-doża jekk dan ikun meħtieġ.

Taqsamx il-pillola biex tipprova tipprovdi frazzjoni tad-doża tal-pillola. Jekk tkun meħtieġa doża aktar baxxa, jekk jogħġbok uża l-preżentazzjoni alternattiva ta' granijiet ta' rivaroxaban għal suspensjoni orali.

Għal tfal u adolexxenti li ma jistgħux jibilgħu l-pilloli shaħ, jekk jogħġbok uża granijiet ta' rivaroxaban għal suspensjoni orali.

Jekk is-suspensjoni orali ma tkunx disponibbli, tista' tfarrak il-pillola Rivaroxaban Accord u tħallatha mal-ilma jew ma' purè tat-tuffieħ immedjatament qabel tittieħed. Għandek tiekol wara li tieħu din it-taħlita. Jekk meħtieġ, it-tabib tiegħek jista' wkoll jagħti l-pillola Rivaroxaban Accord mfarrka permezz ta' tubu fl-istonku.

Jekk tobżoq id-doża jew tirremetti

- inqas minn 30 minuta wara li tkun ħadt Rivaroxaban Accord, ħu doża ġdida.
- aktar minn 30 minuta wara li tkun ħadt Rivaroxaban Accord, tihux doża ġdida. F'dan il-każ, ħu d-doża ta' Rivaroxaban Accord li jmiss fil-ħin tas-soltu.

Ikkuntattja lit-tabib jekk b'mod ripetut tobżoq id-doża jew tirremetti wara li tieħu Rivaroxaban Accord.

Meta għandek tieħu Rivaroxaban Accord

Ħu l-pillola (pilloli) kuljum sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek biex tieqaf.

Ipprova ħu l-pillola(pilloli) fl-istess ħin kuljum għax dan jgħinek biex tiftakar.

It-tabib tiegħek se jiddeċidi t-tul ta' żmien li għandek tkompli bil-kura.

Biex jiġu evitati emboli tad-demmi fil-moħħ (puplesija) u f'kanali oħrajn tad-demmi fil-ġisem tiegħek: Jekk ir-rata ta' taħbit ta' qalbek teħtieġ li tingieb lura għan-normal permezz ta' proċedura li tissejjah kardjoverżjoni, ħu Rivaroxaban Accord fil-ħinijiet li jgħidlek it-tabib tiegħek.

Jekk tieħu Rivaroxaban Accord aktar milli suppost

Ikkuntattja t-tabib tiegħek immedjatament jekk tkun ħadt pilloli Rivaroxaban Accord żejda. Li tieħu Rivaroxaban Accord żejded iżid ir-riskju ta' fsada.

Jekk tinsa tieħu Rivaroxaban Accord

Adulti, tfal u adolexxenti:

Jekk qed tieħu pillola waħda ta' 20 mg jew pillola waħda ta' 15 mg darba kuljum u tinsa tieħu doża, ħudha hekk kif tiftakar. M'għandekx tieħu aktar minn pillola waħda kuljum biex tpatti għal doża li tkun insejt tieħu. Ħu l-pillola li jmiss fil-jum ta' wara u mbagħad kompli ħu pillola waħda darba kuljum bħas-soltu.

Adulti:

Jekk qed tieħu pillola waħda ta' 15 mg darbtejn kuljum u tinsa tieħu doża, ħudha hekk kif tiftakar. M'għandekx tieħu aktar minn żewġ pilloli ta' 15 mg kuljum. Jekk insejt tieħu doża tista' tieħu żewġ pilloli ta' 15 mg fl-istess ħin biex tieħu total ta' żewġ pilloli (30 mg) f'gurnata waħda. Fil-gurnata ta' wara għandek tkompli tieħu pillola waħda ta' 15 mg darbtejn kuljum.

Jekk tieqaf tieħu Rivaroxaban Accord

Tiqafx tieħu Rivaroxaban Accord qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek, għax Rivaroxaban Accord jikkura u jipprevjeni kundizzjonijiet serji.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Bħal medicini oħra simili biex inaqqsu l-formazzjoni ta' emboli tad-demmi, Rivaroxaban Accord jista' jikkawża fsada li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja. Fsada eċċessiva tista' twassal għal tnaqqis f'daqqa fil-pressure tad-demmi (xokk). F'xi każijiet, il-fsada tista' ma tkunx ovvja.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk inti jew it-tifel/tifla ikolkom xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

• **Sinjali ta' fsada**

- fsada fil-moħħ jew fil-kranju (is-sintomi jistgħu jinkludu uġiġħ ta' ras, dgħjufija fuq naħa waħda tal-ġisem, rimettar, aċċessjonijiet, livell imnaqqas ta' koxjenza, u ebusija fl-ghonq. Emergenza medika serja. Fittex attenzjoni medika minnufih!)
- fsada twila jew eċċessiva
- dgħjufija eċċezzjonali, gheja, sferija fil-ġilda, sturdament, uġiġħ ta' ras, nefha mhux spjegata, qtugħ ta' nifs, uġiġħ fis-sider jew angina pectoris

It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li josservak aktar mill-qrib jew jibdel it-trattament.

• **Sinjali ta' reazzjonijiet severi tal-ġilda**

- raxx qawwi tal-ġilda li jkun qed jinfirex, infafet jew feriti fil-mukoza, eż. fil-ħalq jew l-ġhajnejn (sindrome ta' Stevens-Johnson/nekrolisi tossika tal-epidermide).
- reazzjoni għall-medicina li tikkawża raxx, deni, infjammazzjoni ta' organi interni, anormalitajiet fid-demm u mard sistemiku (sindrome DRESS).
- Il-frekwenza ta' dawn l-effetti sekondarji hija rari ħafna (sa persuna waħda minn kull 10,000).

Sinjali ta' reazzjonijiet allergiċi severi

nefha fil-wiċċ, xufftejn, ħalq, ilsien jew gerżuma; diffikultà biex tibra'; urtikarja u diffikultajiet fit-teħid tan-nifs; tnaqqis f'daqqa fil-pressjoni tad-demm.

Il-frekwenzi ta' reazzjonijiet allergiċi severi huma rari ħafna (reazzjonijiet anafilattiċi, inkluż xokk anafilattiku; jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000 persuna) u mhux komuni (anġjoedima u edima allergika; jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100).

Lista kompleta ta' effetti sekondarji possibbli osservati fl-adulti, fit-tfal u fl-adolesxenti

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli ħomor tad-demm li jista' jikkawża ġilda pallida u dgħjufija jew qtugħ ta' nifs
- fsada fl-istonku jew fl-imsaren, fsada fil-partijiet urogenitali, (inkluż demm fl-awrina u fsada mestrwali qawwija), fsada mill-imnieher, fsada mill-ħanek
- fsada fl-ġhajn (inkluż fsada mill-abjad tal-ġhajnejn)
- fsada f'tessut jew f'xi spazju fil-ġisem (ematoma, tbenġil)
- tisgħol id-demm
- fsada mill-ġilda jew taħt il-ġilda
- fsada wara operazzjoni
- ħruġ ta' demm jew fluwidu minn ferita kirurgika
- nefha fir-riglejn u d-dirġhajn
- uġiġħ fir-riglejn
- funzjoni tal-kliwi indebolita (tista' tiġi osservata fit-testijiet imwettqa mit-tabib tiegħek)
- deni
- uġiġħ fl-istonku, indigestjoni, thossok se tirremetti jew rimettar, stitikezza, dijarea
- pressjoni tad-demm baxxa (sintomi jistgħu jinkludu thossok stordut jew ħass ħażin meta bilwieqfa)
- tnaqqis fis-saħħa u l-enerġija ġenerali (dgħjufija, gheja), uġiġħ ta' ras, sturdament
- raxx, ħakk fil-ġilda
- testijiet tad-demm jistgħu juru żjieda f'xi enzimi tal-fwied

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- fsada fil-moħħ jew ġol-kranju (ara hawn fuq, sinjali ta' fsada)
- fsada f'gog li tikkawża uġiġħ u nefha
- trombocitopenija (ghadd baxx ta' plejtlits, li huma ċelluli li jgħinu d-demm jagħqad)
- reazzjonijiet allergiċi, inkluż reazzjonijiet allergiċi fil-ġilda
- funzjoni tal-fwied indebolita (tista' tiġi osservata f'testijiet imwettqa mit-tabib tiegħek)
- it-testijiet tad-demm jistgħu juru żieda fil-bilirubina, f'xi enzimi pankreatiċi jew tal-fwied jew fin-numru ta' plejtlits

- hażż hażżin
- thossok ma tiflaħx
- rata ta' taħbit tal-qalb aktar mgħaġġla
- haq xott
- horriqija

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

- fsada f' muskolu
- kolestasi (tnaqqis fil-fluss tal-bili), epatite inkluzi ħsara epatoċellulari (fwied infjammat inkluzi ħsara fil-fwied)
- il-ġilda u l-ġajnejn jisfaru (suffejra)
- nefha lokalizzata
- akkumulazzjoni ta' demm (ematoma) fl-irqiq ta' bejn iż-żaqq u l-koxxa bħala kumplikazzjoni tal-proċedura tal-qalb fejn jiddaħhal kateter fl-arterja ta' saqajk (pseudoneurisma)

Rari hafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000)

- akkumulazzjoni ta' eosinofili, tip ta' ċelluli bojod tad-demm granulocitiċi li jikkawżaw infjammazzjoni fil-pulmun (pneumonja eosinofilika)

Mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli)

- insuffiċenza tal-kliwi wara fsada severa
- fsada fil-kliwi kultant bil-preżenza ta' demm fl-awrina li twassal għal inkapaċità tal-kliwi li jaħdmu tajjeb (nepatija relatata ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm)
- pressjoni fil-muskoli tas-saqajn jew tad-dirgħajn miżjuda wara fsada, li twassal għall-uġiġħ, nefha, bidla fis-sensazzjoni, tneħħim jew paraliżi (sindrome tal-kompartiment wara fsada)

Effetti sekondarji fi tfal u adolexxenti

B'mod globali, l-effetti sekondarji osservati fi tfal u adolexxenti ttrattati b'Rivaroxaban Accord kienu simili fit-tip għal dawk osservati fl-adulti u fil-biċċa l-kbira kienu ħfief sa moderati fis-severità.

Effetti sekondarji li kienu osservati b'mod aftar frekwenti fit-tfal u l-adolexxenti:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- uġiġħ ta' ras
- deni
- fsada mill-immieher
- rimettar

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- taħbit tal-qalb aktar mgħaġġel
- testijiet tad-demm jistgħu juru żieda fil-bilirubina (pigment tal-bili)
- trombocitopenija (numru baxx ta' plejtlits li huma ċelluli li jgħinu d-demm biex jagħqad)
- fsada menstrwali qawwija

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- testijiet tad-demm jistgħu juru żieda f'subkategorija ta' bilirubina (bilirubina diretta, pigment tal-bili)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fulett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Rivaroxaban Accord

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq kull folja jew flixkun wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Pilloli mfarrka

Pilloli mfarrka huma stabbli fl-ilma jew f'purè tat-tuffieħ sa 4 sigħat.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Rivaroxaban Accord

- Is-sustanza attiva hi rivaroxaban. Kull pillola fiha 15 mg jew 20 mg ta' rivaroxaban.
- Is-sustanzi l-oħra huma:

Il-qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Croscarmellose sodium (E468)
Sodium laurilsulfate (E487)
Hypromellose 2910 (viskożità nominali ta' 5.1 mPa.S) (E464)
Cellulose, microcrystalline (E460)
Silica, colloidal anhydrous (E551)
Magnesium stearate (E572)

Kisja b'rita

Macrogol 4000 (E1521)
Hypromellose 2910 (viskożità nominali ta' 5.1 mPa.S) (E464)
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide red (E172)

Kif jidher Rivaroxaban Accord u l-kontenut tal-pakkett

Rivaroxaban Accord 15 mg: Pilloli miksija b'rita ta' kulur aħmar, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, b'dijametru ta' madwar 5.00 mm, imnaqqxa b'"IL" fuq naħa waħda, u bin-numru "2" fuq in-naħa l-oħra.

- Il-pilloli miksija b'rita ta' Rivaroxaban Accord 15 mg huma ppakkjati f'folji ċari tal-PVC/Aluminju disponibbli: f'folja ta' 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 jew 100 pillola, jew f'folji mtaqqbin b'dożi uniċi ta' 10 x 1 jew 100 x 1 pillola.
Il-pilloli miksija b'rita ta' Rivaroxaban Accord 15 mg huma disponibbli wkoll fi fliexken HDPE li fihom 30, 90 jew 500 pillola.

Rivaroxaban Accord 20 mg: Pilloli miksija b'rita huma ta' kulur aħmar skur, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, b'dijametru ta' madwar 6.00 mm, imnaqqxa b'"IL3" fuq naħa waħda, u b'xejn fuq in-naħa l-oħra.

- Il-pilloli miksija b'rita ta' Rivaroxaban Accord 20 mg huma ppakkjati f'folji ċari tal-PVC/Aluminju disponibbli: f'folja ta' 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 jew 100 pillola jew f'folji mtaqqbin b'dożi uniċi ta' 10 x 1 jew 100 x 1 pillola.
Il-pilloli miksija b'rita ta' Rivaroxaban Accord 20 mg huma disponibbli wkoll fi fliexken HDPE li fihom 30, 90 jew 500 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomska 50,
95-200 Pabianice, Il-Polonja

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

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spanja

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
In-Netherlands

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Rivaroxaban Accord 15 mg pilloli miksija b'rita

Rivaroxaban Accord 20 mg pilloli miksija b'rita

Pakkett Biex Tibda t-Trattament

Mhux għall-użu fit-tfal.

rivaroxaban

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Rivaroxaban Accordu għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rivaroxaban Accord
3. Kif għandek tiehu Rivaroxaban Accord
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Rivaroxaban Accord
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Rivaroxaban Accord u għalxiex jintuża

Rivaroxaban Accord fih is-sustanza attiva rivaroxaban u jintuża fl-adulti biex:

- jikkura emboli tad-demem fil-vini ta' saqajk (trombozi fil-vini tal-fond) u fil-kanali tad-demem tal-pulmun tiegħek (emboliżmu pulmonari), u biex jipprevjeni emboli tad-demem milli jergħu jseħħu fil-kanali tad-demem ta' saqajk u/jew fil-pulmun.

Rivaroxaban Accord jappartjeni għall-grupp ta' medicini msejja *sustanzi antitrombotiċi*. Jaħdem billi jimblokka fattur tat-tagħqid tad-demem (fattur Xa) u b'hekk inaqas it-tendenza li d-demem jifforma emboli.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rivaroxaban Accord

Tihux Rivaroxaban Accord

- jekk inti allergiku għal rivaroxaban jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6)
- jekk għandek fsada (ħruġ ta' demem) eċċessiva
- jekk għandek marda jew kondizzjoni f'organu tal-ġisem li żżid ir-riskju ta' fsada serja (eż. ulċera fl-istonku, korrimment jew fsada fil-moħħ, kirurġija riċenti fil-moħħ jew l-għajnejn)
- jekk qed tiehu medicini biex jipprevjenu tagħqid tad-demem (eż. warfarin, dabigatran, apixaban jew eparina), ħlief meta tkun qed tbiddel il-kura kontra l-koagulazzjoni tad-demem jew waqt li tkun qed tingħata eparina minn kateter f'vina jew f'arterja biex jinżamm miftuħ.
- jekk għandek marda tal-fwied li twassal għal żjieda fir-riskju ta' fsada,
- jekk inti tqila jew qed treda'

Tihux Rivaroxaban Accord u għid lit-tabib tiegħek jekk xi wiehed minn dawn japplika għalik.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiegħu Rivaroxaban Accord.

Oqghod attent hafna b'Rivaroxaban Accord

- jekk għandek riskju miżjud ta' fsada, kif jista' jkun il-każ f'situazzjonijiet bħal:
 - marda sever tal-kliwi, peress li l-funzjoni tal-kliwi tiegħek jista' jkollha effett fuq l-ammont ta' mediċina li taħdem f'gismek
 - jekk qed tiegħu mediċini oħra biex jipprevjenu tagħqid tad-demm (eż. warfarin, dabigatran etexilate, apixaban jew eparina), meta tkun qed taqleb il-kura ta' kontra t-tagħqid tad-demm jew waqt li tkun qed tiegħu eparina minn kateter f'vina jew f'arterja biex dan jinżamm miftuħ (ara sezzjoni "Mediċini oħra u Rivaroxaban Accord")
 - disturbi ta' fsada
 - pressjoni tad-demm għolja hafna, li ma tkunx ikkontrollata minn kura medika
 - mard tal-istonku jew tal-imsaren li jista' jwassal għal fsada, eż. infjammazzjoni tal-imsaren jew tal-istonku, jew infjammazzjoni tal-esofagu eż. minhabba marda ta' rifluss gastroesofagali (marda fejn l-aċidu tal-istonku jitle' l fuq fl-esofagu) jew tumuri li jinsabu fl-istonku jew fl-imsaren jew fl-apparat ġenitali jew f'dak urinarju
 - problema fil-vini jew l-arterji fin-naħa ta' wara t'għajnejk (retinopatija)
 - marda tal-pulmun fejn il-bronki tiegħek jitwessgħu u jkunu mimlija bil-materja (bronjektasi), jew fsada preċedenti mill-pulmun tiegħek
- jekk għandek valv prostetiku tal-qalb
- jekk it-tabib tiegħek jiddetermina li l-pressjoni tiegħek mhux stabbli jew hija ppjanata kura oħra jew proċedura kirurġika biex jitneħħa embolu tad-demm mill-pulmuni tiegħek.
- jekk taf li għandek marda msejha sindrome ta' kontra l-fosfolipidi (disturb tas-sistema immuni li jikkawża riskju akbar ta' emboli tad-demm), għid lit-tabib tiegħek li se jiddeċiedi jekk jistax ikun hemm bżonn li t-trattament jinbidel.

Jekk xi wiehed minn dawn ta' fuq japplika għalik, għid lit-tabib tiegħek qabel ma tiegħu Rivaroxaban Accord. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tiġi kkurat b'din il-mediċina u jekk għandekx tinżamm taht osservazzjoni aktar mill-qrib.

Jekk għandek bżonn tagħmel xi operazzjoni:

- huwa importanti hafna li tiegħu Rivaroxaban Accord qabel u wara l-operazzjoni eżattament fil-ħinijiet li qallek it-tabib tiegħek.
- Jekk l-operazzjoni tiegħek tinvolvi kateter jew injezzjoni fis-sinsla tad-dahar (eż. għall-anestesija epidurali jew fis-sinsla tad-dahar jew biex jitnaqqas l-uġiġħ):
 - huwa importanti hafna li tiegħu Rivaroxaban Accord qabel u wara l-injezzjoni jew it-tneħħija tal-kateter fil-ħinijiet eżatti li qallek it-tabib tiegħek
 - għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok tnemnim jew dgħjufija f'riglejk jew problemi bil-musrana jew bil-bużżieqa tal-awrina tiegħek wara li tgħaddi l-anestesija, għax tkun meħtieġa kura urgenti.

Tfal u adolexxenti

Rivaroxaban Accord pakkett biex tibda t-trattament mhuwiex irrakkomandat għall-persuni b'età inqas minn 18-il sena peress li huwa ddisinjat speċifikament biex jinbeda t-trattament f'pazjenti adulti u mhux xieraq biex jintuża fi tfal u adolexxenti.

Mediċini oħra u Rivaroxaban Accord

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiegħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

- **Jekk qed tiehu:**
 - xi mediċini għal infezzjonijiet tal-fungu (eż. fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole), hlief jekk tapplikahom fuq il-ġilda biss
 - pilloli ketoconazole (jintużaw biex jitrattaw s-sindrome ta' Cushing - meta l-ġisem jipproduċi cortisol żejjed)
 - xi mediċini għal infezzjonijiet ikkawżati minn batterja (eż. clarithromycin, erythromycin)
 - xi mediċini kontra l-virus għall-HIV/AIDS (eż. ritonavir)
 - mediċini oħrajn biex inaqqsu t-tagħqid tad-demem (eż. enoxaparin, clopidogrel jew antagonisti tal-vitamina K bħal warfarin u acenocoumarol)
 - mediċini kontra l-infjammazzjoni u li jtaffu l-uġiġħ (eż. naproxen jew acetylsalicylic acid)
 - dronedarone, mediċina biex tikkura rata ta' taħbit tal-qalb mhux normali
 - xi mediċini biex jitrattaw id-depressjoni (inibituri selettivi ta' teħid mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs - *serotonin reuptake inhibitors*) jew inibituri ta' teħid mill-ġdid ta' serotonin norepinephrine (SNRIs - *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*))

Jekk xi wieħed minn dawn ta' fuq japplika għalik, għid lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu Rivaroxaban Accord, għax l-effett ta' Rivaroxaban Accord jista' jiġi miżjud. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tiġi kkurat b'din il-mediċina u jekk għandekx tinżamm taħt osservazzjoni aktar mill-qrib. Jekk it-tabib tiegħek jahseb li għandek riskju akbar li tiżviluppa ulċeri fl-istonku jew fl-imsaren, jista' juża wkoll kura ta' prevenzjoni għall-ulċeri.

- **Jekk qed tiehu:**
 - xi mediċini għall-kura ta' l-epilessija (phenytoin, carbamazepine, phenobarbital)
 - St John's Wort (*Hypericum perforatum*), prodott mill-hxejjex użat għad-depressjoni
 - rifampicin, antibijotiku

Jekk xi wieħed minn dawn ta' fuq japplika għalik, għid lit-tabib tiegħek qabel tieħu Rivaroxaban Accord, għax l-effett ta' Rivaroxaban Accord jista' jkun imnaqqas. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tiġi kkurat b'Rivaroxaban Accord u jekk għandekx tinżamm taħt osservazzjoni aktar mill-qrib.

Tqala u treddiġħ

Tiħux Rivaroxaban Accord jekk inti tqila jew qed tredda'. Jekk hemm ċans li tista' toħroġ tqila, uża kontraċettiv affidabbli waqt li tkun qed tieħu Rivaroxaban Accord. Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina, għid lit-tabib tiegħek immedjatament, li mbagħad jiddeċiedi kif għandek tkun ikkurata.

Sewqan u thaddim ta' magni

Rivaroxaban Accord jista' jikkawża sturdament (effett sekondarju komuni) jew ħass ħażin (effett sekondarju mhux komuni) (ara sezzjoni 4, "Effetti sekondarji possibbli"). M'għandekx issuq, tirkeb rota jew tuża għodda jew magni jekk int affetwat minn dawn is-sintomi.

Rivaroxaban Accord fih lactose u sodium

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkrijiet, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu dan il-prodott mediċinali.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "ħieles mis-sodium".

3. Kif għandek tieħu Rivaroxaban Accord

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Trid tieħu Rivaroxaban Accord flimkien ma' ikla.

Ibla' l-pillola(i) preferibbilment mal-ilma.

Jekk għandek diffikultà biex tibra' l-pillola shiha, kellek lit-tabib tiegħek dwar modi oħra kif tista' tiehu Rivaroxaban Accord. Il-pillola tista' tiġi mfarrka u mħallta mal-ilma jew ma' purè tat-tuffieħ immedjatement qabel ma teħodha. Din it-taħlita għandha tiġi segwita minnufih mill-ikel.

Jekk meħtieġ, it-tabib tiegħek jista' jagħtik ukoll il-pillola Rivaroxaban Accord mfarrka minn go tubu li jwassal l-ikel fl-istonku.

Kemm għandek tiehu

Id-doża rakkomandata hija pillola waħda ta' Rivaroxaban Accord 15 mg darbtejn kuljum għall-ewwel 3 ġimgħat. Għall-kura wara 3 ġimgħat, id-doża rakkomandata hija pillola waħda ta' Rivaroxaban Accord 20 mg darba kuljum.

Dan il-pakkett biex tibda t-trattament ta' Rivaroxaban Accord 15 mg u 20 mg huwa għall-ewwel 4 ġimgħat ta' trattament biss. Wara li jitlesta dan il-pakkett it-trattament se jtkompla b'Rivaroxaban Accord 20 mg darba kuljum kif qallek it-tabib tiegħek.

Jekk għandek problemi tal-kliwi, it-tabib tiegħek għandu mnejn jiddeċiedi li jnaqqas id-doża tal-kura wara 3 ġimgħat għall-pillola waħda ta' Rivaroxaban Accord 15 mg darba kuljum jekk ir-riskju ta' fsada huwa akbar mir-riskju li jkollok embolu tad-demm iehor.

Meta għandek tiehu Rivaroxaban Accord

Hu l-pillola (pilloli) kuljum sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek biex tieqaf.

Ipprova hu l-pillola(pilloli) fl-istess hin kuljum għax dan jgħinek biex tiftakar.

It-tabib tiegħek se jiddeċidi t-tul ta' żmien li għandek tkompli bil-kura.

Jekk tiehu Rivaroxaban Accord aktar milli suppost

Ikkuntattja t-tabib tiegħek immedjatement jekk tkun haadt pilloli Rivaroxaban Accord żejda. Li tiehu Rivaroxaban Accord żejjed iżid ir-riskju ta' fsada.

Jekk tinsa tiehu Rivaroxaban Accord

- Jekk qed tiehu pillola waħda ta' 15 mg darbtejn kuljum u tinsa tiehu doża, ħudha hekk kif tiftakar. M'għandekx tiehu aktar minn żewġ pilloli ta' 15 mg kuljum. Jekk insejt tiehu doża tista' tiehu żewġ pilloli ta' 15 mg fl-istess hin biex tiehu total ta' żewġ pilloli (30 mg) f'ġurnata waħda. Fil-ġurnata ta' wara għandek tkompli tiehu pillola waħda ta' 15 mg darbtejn kuljum.
- Jekk qed tiehu pillola waħda ta' 20 mg darba kuljum u tinsa tiehu doża, ħudha hekk kif tiftakar. M'għandekx tiehu aktar minn pillola waħda kuljum biex tpatti għal doża li tkun insejt tiehu. Hu l-pillola li jmiss fil-jum ta' wara u mbagħad kompli hu pillola waħda darba kuljum bħas-soltu.

Jekk tieqaf tiehu Rivaroxaban Accord

Tiqafx tiehu Rivaroxaban Accord qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek, għax Rivaroxaban Accord jikkura u jipprevjeni kundizzjonijiet serji.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Bħal medicini oħra simili biex inaqqsu l-formazzjoni ta' emboli tad-demm, Rivaroxaban Accord jista' jikkawża fsada li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja. Fsada eċċessiva tista' twassal għal tnaqqis f'daqqa fil-pressjoni tad-demm (xokk). F'xi każijiet, il-fsada tista' ma tkunx ovvja.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji:

- **Sinjali ta' fsada**

- fsada fil-mohħ jew fil-kranju (is-sintomi jistgħu jinkludu uġiġħ ta' ras, dgħjufija fuq naħa waħda tal-ġisem, rimettar, aċċessjonijiet, livell imnaqqas ta' koxjenza, u ebusija fl-ghonq. Emergenza medika serja. Fittex attenzjoni medika minnufih!)
 - fsada twila jew eċċessiva
 - dgħjufija eċċezzjonali, għeja, sfurija fil-ġilda, sturdament, uġiġħ ta' ras, nefha mhux spjegata, qtugħ ta' nifs, uġiġħ fis-sider jew aġina pectoris
- It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li josservak aktar mill-qrib jew jibdel it-trattament.

• **Sinjali ta' reazzjonijiet severi tal-ġilda**

- raxx qawwi tal-ġilda li jkun qed jinfirx, infafet jew feriti fil-mukoza, eż. fil-ħalq jew l-ġhajnejn (sindrome ta' Stevens-Johnson/nekrolisi tossika tal-epidermide).
- reazzjoni għall-mediċina li tikkawża raxx, deni, infjammazzjoni ta' organi interni, anormalitajiet fid-demm u mard sistemiku (sindrome DRESS).

Il-frekwenza ta' dawn l-effetti sekondarji hija rari ħafna (sa persuna waħda minn kull 10,000).

Sinjali ta' reazzjonijiet allergiċi severi

- nefha fil-wiċċ, xufftejn, ħalq, ilsien jew gerżuma; diffikultà biex tibra'; urtikarja u diffikultajiet fit-tehid tan-nifs; tnaqqis f'daqqa fil-pressjoni tad-demm.

Il-frekwenzi ta' reazzjonijiet allergiċi severi huma rari ħafna (reazzjonijiet anafilattiċi, inkluż xokk anafilattiku; jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000 persuna) u mhux komuni (aġjoedima u edima allergika; jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100).

Lista kompleta ta' effetti sekondarji possibbli

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli ħomor tad-demm li jista' jikkawża ġilda pallida u dgħjufija jew qtugħ ta' nifs
- fsada fl-istonku jew fl-imsaren, fsada fil-partijiet urogenitali, (inkluż demm fl-awrina u fsada mestrwali qawwija), fsada mill-imnieher, fsada mill-ħanek
- fsada fl-ġhajn (inkluż fsada mill-abjad tal-ġhajnejn)
- fsada f'tessut jew f'xi spazju fil-ġisem (ematoma, tbengil)
- tisgħol id-demm
- fsada mill-ġilda jew taht il-ġilda
- fsada wara operazzjoni
- ħruġ ta' demm jew fluwidu minn ferita kirurgika
- nefha fir-riglejn u d-dirġhajn
- uġiġħ fir-riglejn
- funzjoni tal-kliewi indebolita (tista' tiġi osservata fit-testijiet imwettqa mit-tabib tiegħek)
- deni
- uġiġħ fl-istonku, indigestjoni, thossok se tirremetti jew rimettar, stitikezza, dijarea
- pressjoni tad-demm baxxa (sintomi jistgħu jinkludu thossok stordut jew hass ħażin meta bilwieqfa)
- tnaqqis fis-saħħa u l-enerġija ġenerali (dgħjufija, għeja), uġiġħ ta' ras, sturdament
- raxx, ħakk fil-ġilda
- testijiet tad-demm jistgħu juru żjieda f'xi enzimi tal-fwied

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- fsada fil-mohħ jew ġol-kranju (ara hawn fuq, sinjali ta' fsada)
- fsada f'gog li tikkawża uġiġħ u nefha
- trombocitopenija (għadd baxx ta' plejtlits, li huma ċelluli li jgħinu d-demm jagħqad)
- reazzjonijiet allergiċi, inkluż reazzjonijiet allergiċi fil-ġilda
- funzjoni tal-fwied indebolita (tista' tiġi osservata f'testijiet imwettqa mit-tabib tiegħek)
- it-testijiet tad-demm jistgħu juru żieda fil-bilirubina, f'xi enzimi pankreatiċi jew tal-fwied jew fin-numru ta' plejtlits
- hass ħażin
- thossok ma tiflaħx
- rata ta' taħbit tal-qalb aktar mgħaġġla
- ħalq xott

- horriqija

Rari (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1,000)

- fsada f'muskolu
- kolestasi (tnaqqis fil-fluss tal-bili), epatite inkluz ħsara epatoċellulari (fwied infjammat inkluz ħsara fil-fwied)
- il-ġilda u l-ġhajnejn jisfaru (suffejra)
- nefħa lokalizzata
- akkumulazzjoni ta' demm (ematoma) fl-irqiq ta' bejn iż-żaqq u l-koxxa bħala kumplikazzjoni tal-proċedura tal-qalb fejn jiddaħħal kateter fl-arterja ta' saqajk (pseudonewriżmu)

Rari ħafna (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10,000)

- akkumulazzjoni ta' eosinofili, tip ta' ċelluli bojod tad-demm granuloċitiċi li jikkawżaw infjammazzjoni fil-pulmun (pnewmonja eosinofilika)

Mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli):

- insuffiċenza tal-kliwi wara fsada severa
- fsada fil-kliwi kultant bil-preżenza ta' demm fl-awrina li twassal għal inkapaċità tal-kliwi li jaħdmu tajjeb (nepatija relatata ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm)
- pressjoni fil-muskoli tas-saqajn jew tad-dirġajn miżjuda wara fsada, li twassal għall-uġiġħ, nefħa, bidla fis-sensazzjoni, tnevmim jew paralizi (sindrome tal-kompartiment wara fsada)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħżen Rivaroxaban Accord

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Pilloli mfarrka

Pilloli mfarrka huma stabbli fl-ilma jew f'purè tat-tuffieħ sa 4 sigħat.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Rivaroxaban Accord

- Is-sustanza attiva hi rivaroxaban. Kull pillola fiha 15 mg jew 20 mg ta' rivaroxaban, rispettivament.
- Is-sustanzi l-oħra huma:

Il-qalba tal-pillola

Lactose monohydrate

Croscarmellose sodium (E468)

Sodium laurilsulfate (E487)

Hypromellose 2910 (viskożità nominali ta' 5.1 mPa.S) (E464)

Cellulose, microcrystalline (E460)
Silica, colloidal anhydrous (E551)
Magnesium stearate (E572)

Kisja b'rita

Macrogol 4000 (E1521)
Hypromellose 2910 (viskożità nominali ta' 5.1 mPa.S) (E464)
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide red (E172)

Kif jidher Rivaroxaban Accord u l-kontenut tal-pakkett

Rivaroxaban Accord 15 mg: Pilloli miksija b'rita ta' kulur aħmar, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, b'dijametru ta' madwar 5.00 mm, imnaqqxa b'"IL" fuq naħa waħda, u bin-numru "2" fuq in-naħa l-oħra.

Rivaroxaban Accord 20 mg: Pilloli miksija b'rita ta' kulur aħmar skur, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, b'dijametru ta' madwar 6.00 mm, imnaqqxa b'"IL3" fuq naħa waħda, u b'xejn fuq in-naħa l-oħra.

Pakkett biex tibda t-trattament għall-ewwel 4 ġimgħat: kull pakkett ta' 49 pillola miksija b'rita għall-ewwel 4 ġimgħat ta' trattament fih: 42 pillola miksija b'rita ta' 15 mg rivaroxaban u 7 pilloli miksija b'rita ta' 20 mg rivaroxaban f'portafoll.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomska 50,
95-200 Pabianice, Il-Polonja

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

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spanja

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
In-Netherlands

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>