

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rivaroxaban Koanaa 10 mg Films li jinħallu fil-ħalq

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull rita li tinħall fil-ħalq fiha 10 mg ta' Rivaroxaban

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull rita li tinħall fil-ħalq fiha 0.125 mg macrogolglycerol hydroxystearate, ara sezzjoni 4.4.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Films li jinħallu fil-ħalq

Film irqiq aħmar ċar b'forma rettangolari, li jinħall mill-ħalq. Kull film huwa madwar 20 x 28 mm u ħxuna 0.080 mm

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Prevenzjoni ta' tromboemboliżmu venuż (VTE) f'pazjenti adulti li qed jagħmlu kirurġija mhux obbligatorja tas-sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa.

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

It-tul tat-trattament 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, huwa rakkomandat trattament li jdum 5 ġimgħat.
- Għall-pazjenti li jkollhom kirurġija maġġuri fl-irkoppa, huwa rakkomandat trattament li jdum ġimagħtejn.

Jekk tintnesa doża, l-pazjent għandu jiehu Rivaroxaban Koanaa immedjatament 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' riskji 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' riskji 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 Koanaa 10 mg darba kuljum, għandha tiġi kkunsidrata doża ta' Rivaroxaban Koanaa 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

Jekk tinqabeż xi doża waqt il-fażi ta' trattament ta' 15 mg darbtejn kuljum (jum 1 - 21), il-pazjent għandu jiehu Rivaroxaban Koanaa immedjatament sabiex jiġi żgurat tehid ta' 30 mg Rivaroxaban Koanaa kuljum. F'dan il-każ żewġ pilloli ta' 15 mg jistgħu jittiehdu f'daqqa. 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 Koanaa 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 Koanaa

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

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

Bidla minn Rivaroxaban Koanaa għall-Antagonisti tal-Vitamina K (VKA)

Hemm potenzjal ta' attività kontra l-koagulazzjoni inadegwata matul bidla minn Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa jista' jikkontribwixxi għal INR elevat. F'pazjenti li qed jaqilbu minn Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa 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 Koanaa. Ladarba jitwaqqaf Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa

Għall-pazjenti li bħalissa qed jirċievu sustanza parenterali kontra l-koagulazzjoni, waqqaf is-sustanza parenterali kontra l-koagulazzjoni u ibda Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa 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 Koanaa.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

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

- Għall-prevenzjoni ta' VTE f'pazjenti adulti li qed jagħmlu kirurġija ppjanata ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa, l-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment renali hafif (tnehhija tal-krejinina ta' 50 - 80 ml/min) jew b'indeboliment renali moderat (tnehhija tal-krejinina 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 hafif (tnehhija tal-krejinina ta' 50 - 80 ml/min) (ara sezzjoni 5.2).

F'pazjenti b'indeboliment renali moderat (tnehhija tal-krejinina ta' 30 - 49 ml/min) jew sever (tnehhija tal-krejinina 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 Koanaa 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

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rivaroxaban Koanaa pilloli ta' 10 mg fit-tfal b'età mit-twelid sa 18-il sena għandhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli. Għalhekk, Rivaroxaban Koanaa pilloli ta' 10 mg mhux irrakkomandat għall-użu fit-tfal taħt it-18-il sena.

Metodu ta' kif għandu jinġhata

Rivaroxaban Koanaa 10 mg Films li jinħallu fil-ħalq huma għall-użu orali u jistgħu jittieħdu kemm mal-ikel kif ukoll mingħajr ilma (ara sezzjoni 5.2). Ir-rita għandha tithalla tinħall f'ħalq il-pazjent qabel ma tinbela' mal-bżieq.

- a) Biex tiftaħ il-qartas, għandha tinzamm bil-ġenb l-iqsar iħares'il fuq, li huwa mmarkat bi vlegġa.
- b) Il-qartas imbagħad irid jinfetaħ billi jitqaxxar bil-mod iż-żewġ partijiet fuq il-marka tal-vlegġa. Kull parti għandha tinzamm bejn is-saba' l-kbir u l-werrej, b'id waħda għal kull parti.
- c) Iż-żewġ partijiet tal-qartas għandhom jitqattgħu f'direzzjonijiet opposti sakemm jiġu sseparati għal kollox. Ir-rita li tinħall fil-ħalq se tiġi esposta u titqiegħed fuq wieħed min-nofsijiet tal-qartas.
- d) Ir-rita li tinħall fil-ħalq għandha titneħħa mill-qartas billi tuża swaba' xotti u titpoġġa direttament fuq l-ilsien. Ħalq il-pazjent għandu jkun vojt. Ir-rita li tinħall fil-ħalq għandha tittieħed immedjatament ladarba l-qartas ikun miftuħ.

Importanti: Ir-rita li tinħall fil-ħalq m'għandhiex tiġi mmanigġjata b'idejn imxarrba.

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, korriment 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.

Trattament 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 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 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 Koanaa 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 Koanaa 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-vagina jew zieda ta' fsada menstruwali) 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 jidherx 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 tat-trattament (ara sezzjoni 4.8). F'pazjenti li jirċievu Rivaroxaban Koanaa għal prevenzjoni ta' VTE wara kirurgija 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 kirurgika u kejl perjodiku ta' l-emoglobina.

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

Għalkemm trattament b'rivaroxaban ma jteħtieġx 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-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 Koanaa 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 Koanaa 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-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' rivaroxaban (ara sezzjoni 4.5).

Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra

L-użu ta' Rivaroxaban Koanaa mhux irrakkomandat f'pazjenti li jkunu qed jirċievu trattament sistemiku 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-koncentrazzjonijiet 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 ttrattati fl-istess waqt bi prodotti mediċinali li jaffettwaw l-emostasi bħall-prodotti mediċinali anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs), acetylsalicylic acid (ASA) u inibituri ta' l-aggregazzjoni tal-platelets 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 jista' jiġi kkunsidrat trattament profilattiku xieraq (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 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, 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 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 kontraindikant (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 Koanaa ma' għewx studjati f'pazjenti b'valvs tal-qalb prostetiċi; għalhekk, m'hemmx data li ssostni li Rivaroxaban Koanaa jipprovdha attività kontra l-koagulazzjoni adegwata f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti. Trattament b'Rivaroxaban Koanaa mhux irrakkomandat 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 m'humiex irrakkomandati għal pazjenti bi storja ta' trombozi 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.

Kirurġija tal-ksur tal-ġenbejn

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

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

Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa ma gewx 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 ttrattati 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' jiżdied bl-użu ta' kateters epidurali indwelling wara l-kirurġija, jew bl-użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li jaffettwaw l-emostasi. Ir-riskju jista' jiżdied 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 (e.ż. tmewwit jew dgħjufija fir-riglejn, funzjoni mhux normali tal-imsaren jew tal-bużżieqa ta' l-awrina). Jekk ikun osservat kompromess newroloġiku, ikunu mehtieġa dijanjosi u trattament 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 anestesija newroassjali (epidurali/fis-sinsla tad-dahar) jew titqiba fis-sinsla tad-dahar, ikkunsidra l-profil farmakokinetiku ta' rivaroxaban. Tqegħid jew tnehhija 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-tnehhija ta' kateter epidurali. Wara t-tnehhija 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 mehtieġa proċedura invażiva jew intervent kirurġiku, Rivaroxaban Koanaa 10 mg għandu jitwaqqaf mill-inqas 24 siegħa qabel l-intervent, jekk ikun possibbli u skont il-ġudizzju kliniku tat-tabib.

Jekk il-proċedura ma tistax tiġi ttardjata, iż-żieda fir-riskju ta' fsada għandha tiġi vvalutata kontra l-urġenza tal-intervent.

Rivaroxaban Koanaa għandu jerġa' jinbeda mill-aktar fis possibbli wara l-proċedura invażiva jew l-intervent kirurġiku sakemm is-sitwazzjoni klinika tippermetti u emostasi adegwata tkun għet stabbilita kif determinat mit-tabib li qed jikkura (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni anzjana

Żieda fl-età tista' iżzid 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 ssehħ fl-ewwel ġimgħat ta' trattament. Rivaroxaban għandu jitwaqqaf mal-ewwel dehra ta' raxx sever tal-ġilda (e.ż. 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

Macrogolglycerol hydroxystearate jista' jikkawża taqlib fl-istonku u dijarea.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, 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 ghal 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' Cmax ta' rivaroxaban, b'żidiet sinifikanti fl-effetti farmakodinamiċi li jistgħu jwasslu ghal żjieda fir-riskju ta' fsada. Għalhekk, l-użu ta' Rivaroxaban Koanaa mhux irrakkomandat fpazjenti li jkunu qed jirċievu trattament sistemiku 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 ghal żjieda ta' 1.5 darbiet fil-medja ta' l-AUC ta' rivaroxaban u żjieda ta' 1.4 darbiet f'Cmax. 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 ghal żjieda ta' 1.3 darbiet fil-medja ta' l-AUC u Cmax 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 ghal żieda ta' 1.8 darbiet fl-AUC medja ta' rivaroxaban u żieda ta' 1.6 darbiet fis-Cmax meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni renali normali. F'individwi b'indeboliment renali moderat, erythromycin wassal ghal żieda ta' darbtejn fl-AUC medja ta' rivaroxaban u żieda ta' 1.6 darbiet fis-Cmax 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 ghal żjieda ta' 1.4 darbiet fl-AUC medja ta' rivaroxaban u żjieda ta' 1.3 darbiet f'Cmax 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 jigi evitat.

Sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm

Wara l-ghoti 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 ohrajn 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 ttrattati fl-istess hin b'xi sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demmi 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-ghoti 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 ttrattati 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-demmi 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 magħguri jew mhux magħguri 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-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 (e.ż. phenytoin, carbamazepine, phenobarbital jew St. John's Wort (Hypericum perforatum)), jista' jwassal ukoll għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet 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 oħrajn fl-istess waqt

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 magħguri 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-demmi (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 Koanaa 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 Koanaa huwa kontra-indikat waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3). Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jevitaw li joħorġu tqal waqt trattament b'rivaroxaban.

Treddigh

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rivaroxaban Koanaa ma ġewx stabbiliti f'nisa li jkunu qed iredgħu. Tagħrif mill-annimali jindika li rivaroxaban jitneħħa fil-ħalib. Għalhekk, Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa 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 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 tat-trattament fi studji ta' fażi III fuq pazjenti adulti u pedjatriċi

Indikazzjoni	Numru ta' pazjenti*	Doża totali ta' kuljum	Tul massimu ta' trattament
Prevenzjoni ta' tromboemboliżmu fil-vini (VTE) 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
Trattament ta' DVT, PE u prevenzjoni ta' rikorrenza	6,790	Jum 1 - 21: 30 mg	21 xahar
Indikazzjoni	Numru ta' pazjenti*	Doża totali ta' kuljum	Tul massimu ta' trattament
		Jum 22 u 'l quddiem: 20 mg Wara mill-inqas 6 xhur: 10 mg jew 20 mg	
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-demem	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 - acute coronary syndrome)	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 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' 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 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 agġudikati.
 ** 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 rrappurtati b'Rivaroxaban Koanaa 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 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 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, angjoedima 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	
Disturbi gastro-intestinali				

Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghruf
Fsada mill- ħanek,emorraġija fl- aparat gastro- intestinali (li tinkludi emorraġija mir-rektum), uġiġħ gastro-intestinali u addominali, dispepsja, tqalligh, stitikezza ^A , dijarea, rimettar ^A	Ħalq 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 (inkluz 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/Nekrolis i 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 esaġerata ^B), indeboliment renali (li jinkludi żieda tal- krejatinina fid- demm, żieda tal- urea fid-demm) ^A				Insuffiċjenza tal- kliewi/insuffiċjen za 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				

Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghruf
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				
	Żjieda fl-LDH ^A , żjieda fil-lipase ^A , żjieda fl- amylase ^A			

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

B: osservata fit-trattament 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-ġbir ta' avvenimenti avversi fi studji magħżula ta' fażi III. L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ma żdieditx u ma giet 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 Koanaa jista' jkun assoċjat ma' żjieda fir-riskju ta' fsada moħbija 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-muġu (jiġifieri epistassi, mill-hanek, gastro-intestinali, sistema ġenitali u tal-awrina inklużi fsada mhux normali mill-vaġina jew żieda ta' fsada menstrwali) 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 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' jżied f'ċertu gruppi ta' pazjenti, eż. dawk il-pazjenti bi pressjoni arterjali għolja severa mhux ikkontrollata u/jew trattament fl-istess waqt li għandu effett fuq l-emostasi (ara sezzjoni 4.4 "Riskju ta' emorraġija"). Fsada mestrwali 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. 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 Koanaa. 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 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 imniżzla 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 b'attenzjoni għal kumplikazzjonijiet ta' fsada jew reazzjonijiet avversi oħra (ara s-sezzjoni "Immaniġġar ta' fsada"). 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. 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'

Immaniġġar ta' fsada

Jekk issejtni kumplikazzjoni ta' fsada f'pazjent li qed jirċievi rivaroxaban, l-ghoti li jmiss ta' rivaroxaban għandu jiġi ttardjat jew it-trattament għandu jitwaqqaf 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-emorragija. Trattament sintomatiku 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-demem (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 kkontrollata permezz tal-miżuri msemmija fuq, għandu jiġi kkunsidrat l-ghoti ta' sustanza speċifika li tregġa' lura lill-inibitur tal-fattur Xa (andexanet alfa), li tantagonizza l-effett farmakodinamiku ta' rivaroxaban, jew l-ghoti 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'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 hafna tal-fattur Xa b'biodisponibilità orali. Inibizzjoni tal-fattur Xa jinterrompi r-rotta intrinsika u ekstrasinsika 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 ġewx 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 $r = 0.98$). Reaġenti 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' 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 endoġenimill-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 trattament

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 kirurgija 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 kirurgija ortopedika maġġuri fir-riġlejn. Aktar minn 9,500 pazjent (7,050 li kellhom kirurgija ta' bdil totali tal-ġenbejn u 2,531 pazjent li kellhom kirurgija 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-kirurgija, tqabbel ma' enoxaparin 40 mg darba kuljum li nbeda 12-sieġha qabel l-kirurgija.

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 ttrattati b'rivaroxaban meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati b'enoxaparin.

Il-mira ewlenija tas-sigurtà, fsada maġġuri, wriet rati komparabbli għal pazjenti li kienu ttrattati 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		
Popolazzjoni studjata	4,541 pazjent li kellhom kirurgija ta' bdil totali tal-ġenbejn			2,509 pazjent li kellhom kirurgija ta' bdil totali tal-ġenbejn			2,531 pazjent li kellhom kirurgija ta' bdil totali ta' l-irkoppa		
Id-doża tat-trattament u t-tul ta' żmien wara l-kirurgija	Rivaroxaba 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%)	0.001
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, twestaq studju wara l-awtorizzazzjoni, mhux ta' intervent, open-label, ta' ko-orti (XAMOS) fi 17,413-il pazjent li kienu għaddejjin minn kirurgija ortopedika maġġuri tal-ġenbejn jew tal-irkoppa, biex iqabbel rivaroxaban ma' tromboprofilassi farmakoloġika oħra(trattament 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' trattament 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' trattament standard (HR 1.10; CI ta' 95% 0.67-1.80). Għalhekk, ir-riżultati kienu konsistenti mar-riżultati tal-istudji piviali 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-istudju Einstein DVT u Einstein PE. It-tul totali tat-trattament ikkombinat fl-istudju 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 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 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 ġimgħat. 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 oħra 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-ħin għat-tul medju ta' trattament ta' 189 jum, u 55.4%, 60.1%, u 62.8% tal-ħin 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 (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-oġġla 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 taħt 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 ġimghat 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 ġimghat 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-istudju 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

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 oghla 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 oghla għall-pazjenti ttrattati b'rivaroxaban 20 mg darba kuljum meta mqabbel mal-placebo.

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	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 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. (0.661 - 1.186)

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 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, tliet taq 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 jiġi aġġustati differenzi mkejla fil-linja bażi, izda minkejja dan tfixkil residwu jista' jinfluwenza ir-riżultati. HRs aġġustati li jkabbli rivaroxaban u trattament 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 mhux intervenzjonali wara l-awtorizzazzjoni, f'aktar minn 40,000 pazjent mingħajr storja medika ta' kanċer minn erba' pajjiżi, rivaroxaban ġie preskritt għat-trattament jew il-prevenzjoni ta' DVT u PE. Ir-rati ta' avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent għal avveniment ta' VTE/tromboemboliċi sintomatiċi/klinikament evidenti li wasslu għal dħul l-isptar varjaw minn 0.64 (CI ta' 95% 0.40 - 0.97) fir-Renju Unit għal 2.30 (CI ta' 95% 2.11 - 2.51) għall-Ġermanja. Fsada li wasslet għal dħul l-isptar seħħet b'rati ta' avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent ta' 0.31 (CI ta' 95% 0.23 - 0.42) għal fsada fil-kranju, 0.89 (CI ta' 95% 0.67 - 1.17) għal fsada gastrointestinali, 0.44 (CI ta' 95% 0.26 - 0.74) għal fsada uroġenitali u 0.41 (CI ta' 95% 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 centru wiehed b'agħgudikazzjoni 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). L-istudju ntemm 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-Medicini irrinunzjat l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Rivaroxaban Koanaa

f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-prevenzjoni ta' avvenimenti tromboemboliċi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Rivaroxaban huwa assorbit malajr b'koncentrazzjonijiet massimi (Cmax) 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 Cmax 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'żjeda 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-kirurgija 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 Cmax 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 Cmax) 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-iehor tiġi eliminata mir-rota 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/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 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 ta' l-AUC madwar 1.5 darbiet oġhla, primarjament minhabba 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 (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-kliwi mnaqqsa, 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 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)

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-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 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' 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).

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 wiehed 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-ġħoti 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' Emax. 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. 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-indikazzjonijiet ta' prevenzjoni primarja ta' VTE għal tfal u adolexxenti b'e'tà 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.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Ċelluloża Mikrokristallina
Hypromellose
Povidone K30
Macrogolglycerol hydroxystearate
Sulfat tal-lawril tas-sodju
Sucralose
Maltodestrina
Ossidu tal-Ħadid Aħmar
Togħma Ta' Peppermint
Ċitrat Tat-Trietil
Glicerol

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

18-il xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Il-prodott għandu jinħażen fil-pakkett oriġinali u dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna f'temperatura speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih <u apparat speċjali għall-użu, għall-amministrazzjoni jew għall-impjant>

Kull rita li tinhall fil-ħalq hi ppakkjata f'pakkett laminat b'4 saffi (i.e. karta/PET/Alu/PE-sachet)

Daqs tal-pakkett

10 films li jinħallu fil-ħalq

30 film li jinħallu fil-ħalq

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniggar iehor

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.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
number 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Spain

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

EU/1/25/1994/001

EU/1/25/1994/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 September 2025

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Rivaroxaban Koanaa 15 mg Films li jinħallu fil-ħalq

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull rita li tinħall fil-ħalq fiha 15 mg ta' Rivaroxaban

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull rita li tinħall fil-ħalq fiha 0.125 mg macrogolglycerol hydroxystearate, ara sezzjoni 4.4.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Films li jinħallu fil-ħalq

Film irqi ahmar ċar b'forma rettangolari, li jinħall mill-ħalq Kull film huwa madwar 20 x 28 mm u ħxuna 0.080 mm

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 wiehed jew aktar, bħal insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, pressjoni għolja, età ta' ≥ 75 sena, dijabete mellitus, puplesija minn qabel jew attakk iskemiku temporanju.

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.)

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-demm 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 Koanaa 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 Koanaa 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 rrakkomandata 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 Koanaa 10 mg darba kuljum, għandha tiġi kkunsidrata doża ta' Rivaroxaban Koanaa 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

Jekk tinqabeż xi doża waqt il-fażi ta' trattament ta' 15 mg darbtejn kuljum (jum 1 - 21), il-pazjent għandu jiehu Rivaroxaban Koanaa immedjatament sabiex jiġi żgurat tehid ta' 30 mg Rivaroxaban Koanaa 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 irrakkomandat fil-jum ta' wara.

Jekk tinqabeż xi doża waqt il-fażi ta' trattament ta' darba kuljum, il-pazjent għandu jiehu Rivaroxaban Koanaa 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.

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

It-trattament b'Rivaroxaban Koanaa 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' Rivaroxaban Koanaa granijiet għal suspensjoni orali.

Il-piż tat-tifel/tifla għandu jiġi mmonitorjat u d-doża għandha tiġi riveduta b'mod regolari. Dan biex jiġi żgurat li tinżamm 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-adolexxenti. 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' trombozi 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 gurnata biss. Jekk dan ma jkunx possibbli, il-pazjent għandu jaqbez 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 Koanaa

- Prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku:

Kura b'VKA għandha titwaqqaf u terapija b'Rivaroxaban Koanaa għandha tinbeda meta l-Proporzjon Normalizzat 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:

Kura b'VKA għandha titwaqqaf u terapija b'Rivaroxaban Koanaa għandha tinbeda ladarba l-INR ikun ≤ 2.5 .

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

Bidla minn Rivaroxaban Koanaa għall-Antagonisti tal-Vitamina K (VKA)

Hemm possibbiltà ta' attività kontra l-koagulazzjoni inadegwata matul bidla minn Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa jista' jikkontribwixxi għal INR elevat. F'pazjenti li qed jaqilbu minn Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa 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 Koanaa. Ladarba jitwaqqaf Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa għal VKA jehtieġ li jkomplu Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa. L-għoti ta' Rivaroxaban Koanaa flimkien ma' VKA huwa rakkomandat li jitkompla sakemm l-INR ikun ≥ 2.0 . Ladarba Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa

Għall-pazjenti adulti u pedjatriċi li bħalissa qed jirċievu sustanza parenterali kontra l-koagulazzjoni, waqqaf is-sustanza parenterali kontra l-koagulazzjoni u ibda Rivaroxaban Koanaa 0 sa saġhtejn 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 Koanaa għal sustanzi parenterali kontra l-koagulazzjoni

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

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 Koanaa 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 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 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 gietx 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-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 pedjatriki (ara sezzjoni 5.2).
- Tfal u adolexxenti b'indeboliment renali moderat jew sever (rata ta' filtrazzjoni glomerulari < 50 mL/min/1.73 m²): Rivaroxaban Koanaa mhux rakkomandat peress li mhix disponibbli data klinika (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment epatiku

Rivaroxaban Koanaa 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). Mhix 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 pedjatriki 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 Koanaa jista' jinbeda jew jitkompla f'pazjenti li għandhom mnejn jeħtieġu kardjoverżjoni. Għal kardjoverżjoni iggwidata minn eko-kardjogramma transesofagali (TEE - transesophageal echocardiogram) f'pazjenti li ma kinux ttrattati qabel b'sustanzi kontra l-koagulazzjoni, trattament b'Rivaroxaban Koanaa għandu jinbeda 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 Koanaa kif preskritt. Deċiżjonijiet dwar il-bidu u t-tul tat-trattament għandhom jikkunsidraw ir-rakkomandazzjonijiet ta' linja gwida stabbilita għat-trattament b'sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm 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 Koanaa darba kuljum (jew 10 mg Rivaroxaban Koanaa darba

kuljum għal pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi [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 Koanaa fit-tfal b'età minn 0 sa < 18-il sena għadhom ma gewx 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 jinġhata

Rivaroxaban Koanaa 10 mg Films li jinħallu fil-ħalq huma għall-użu orali u jistgħu jittieħdu kemm mal-ikel kif ukoll mingħajr ilma (ara sezzjoni 5.2). Ir-rita għandha tithalla tinħall f'ħalq il-pazjent qabel ma tinbela' mal-bżieq.

- a) Biex tiftaħ il-qartas, għandha tinzamm bil-ġenb l-iqsar iħares' il fuq, li huwa mmarkat bi vleġġa.

- b) Il-qartas imbagħad irid jinfetħ billi jitqaxxar bil-mod iż-żewġ partijiet fuq il-marka tal-vleġġa. Kull parti għandha tinżamm bejn is-saba' l-kbir u l-werrej, b'id waħda għal kull parti.
- c) Iż-żewġ partijiet tal-qartas għandhom jitqattgħu f'direzzjonijiet opposti sakemm jiġu sseparati għal kollox. Ir-rita li tinħall fil-ħalq se tiġi esposta u titqiegħed fuq wieħed min-nofsijiet tal-qartas.
- d) Ir-rita li tinħall fil-ħalq għandha titneħħa mill-qartas billi tuża swaba' xotti u titpoġġa direttament fuq il-lisien. Ħalq il-pazjent għandu jkun vojt. Ir-rita li tinħall fil-ħalq għandha tittieħed immedjatement ladarba l-qartas ikun miftuħ.

Importanti: Ir-rita li tinħall fil-ħalq m'għandhiex tiġi mmanigġjata b'idejn imxarrba.

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, varici esofagali magħrufa jew issuspettati, malformazzjonijiet fl-arterji u/jew fil-vini, aneurizmi vaskulari jew anormalitajiet vaskulari maġġuri fis-sinsla tad-dahar jew intracerebrali.

Trattament flimkien ma' kwalunkwe sustanza oħra kontra l-koagulazzjoni tad-demem, eż. eparina mhux frazzjonata (UFH), eparina b'piż molekulari baxx (enoxaparin, dalteparin, eċċ), derivattivi tal-eparina (fondaparinux, eċċ), sustanzi orali kontra l-koagulazzjoni tad-demem (warfarin, dabigatran etexilate, apixaban, eċċ) mhux irrakkomandat hlief f'ċirkustanzi speċifiċi ta' bidla tat-terapija kontra 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 ċirrosi 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 rrakkomandata matul il-perijodu kollu ta' trattament.

Riskju ta' emorraġija

Bħal b'sustanzi oħra kontra l-koagulazzjoni tad-demem, pazjenti li jkunu qed jieħdu Rivaroxaban Koanaa għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal sinjali ta' fsada. Huwa rrakkomandat li jintuża b'kawtelam f'kundizzjonijiet b'riskju oġġla ta' emorraġija. L-għoti ta' Rivaroxaban Koanaa 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 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 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.

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 tat-trattament (ara sezzjoni 4.8).

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

Għalkemm trattament b'rivaroxaban ma jeħtieġx monitoraġġ ta' rutina tal-esponiment, il-livelli ta'

rivaroxaban imkejlja 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 kirurgija ta' emerġenza (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Hemm data limitata fi tfal bi trombozi 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 Koanaa 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 Koanaa 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 Koanaa mhux irrakkomandat 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 Koanaa mhux irrakkomandat f'pazjenti li jkunu qed jirċievu trattament 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 ttrattati fl-istess waqt bi prodotti mediċinali li jaffettwaw l-emostasi bħall-prodotti mediċinali anti-infjammatorji mhux steroidi (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 jista' jiġi kkunsidrat trattament profilattiku xieraq (ara sezzjoni 4.5).

Fatturi oħra ta' riskju ta' emorragija

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' rifluss gastroesofagali)
- retinopatija vaskulari
- bronkiektasi jew passat ta' fsada mill-pulmun

Pazjenti bil-kanċer

Pazjenti b'mard malinn jistgħu jkunu f'riskju oghla 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 kontraindikant (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 Koanaa ma ġewx studjati f'pazjenti b'valvs tal-qalb prostetiċi; għalhekk,

m'hemmx data li ssostni li Rivaroxaban Koanaa jipprovdi attività kontra l-koagulazzjoni adegwata f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti. Trattament b'Rivaroxaban Koanaa 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 miżjudi ta' avvenimenti trombotiċi rikorrenti mqabbla ma' terapija ta' antagonisti tal-vitamina K.

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 Koanaa 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 Koanaa ma ġewx 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 ttrattati 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' jizzied bl-użu wara operazzjonita' kateters epidurali indwelling jew bl-użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li jaffettwaw l-emostasi. Ir-riskju jista' jizzied 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 compromess newroloġiku, ikunu meħtieġa dijanjosi u trattament 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-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 generali 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-għoti 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 Koanaa. F'dawn il-każijiet, waqqaf rivaroxaban u kkunsidra sustanza parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demm li taġixxi għal żmien qasir.

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

Jekk tkun meħtieġa proċedura invażiva jew intervent kirurġiku, Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa għandu jerġa' jinbeda malajr kemm jista' jkun jekk il-qagħda klinika tippermetti u tkun ġiet stabbilita emostasi adegwata kif determinat mit-tabib li qed jittratta (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 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' lezzjonijiet fil-mukoża.

Informazzjoni dwar sustanzi mhux attivi

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

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

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

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

Inibituri ta' CYP3A4 u ta' P-gp

L-ġhoti 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' Cmax ta' rivaroxaban, b'żidiet sinifikanti fl-effetti farmakodinamiċi li jistgħu jwasslu għal żjieda fir-riskju ta' fsada. Għalhekk, l-użu ta' Rivaroxaban Koanaa mhux irrakkomandat f'pazjenti li jkun qad jirċievu trattament sistemiku 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 ta' l-AUC ta' rivaroxaban u żjieda ta' 1.4 darbiet f'Cmax. 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 Cmax 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-Cmaxmeta 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-Cmaxmeta 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, ġhoti flimkien ma' rivaroxaban għandu jiġi evitat.

Sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm

Wara l-ghoti 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 ttrattati 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-ghoti 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 ttrattati 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 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'Ctrough 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-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' 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 bhal CYP3A4.

Parametri tal-laboratorju

Il-parametri tat-tagħqid tad-demm (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 Koanaa ma ġewx stabbiliti f'nisa tqal. Studji fl-annimali wrew toossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Minhabba l-potenzjal ta' toossiċità riproduttiva, r-riskju intrinsiku ta' fsada u l-evidenza li rivaroxaban jgħaddi mill-plaċenta, Rivaroxaban Koanaa huwa kontra-indikat waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

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

Treddigh

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rivaroxaban Koanaa ma ġewx stabbiliti f'nisa li qed ireddgħu. Tagħrif mill-annimali jindika li rivaroxaban jitneħħa fil-ħalib. Għalhekk, Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa 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 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 tat-trattament fi studji ta' fażi III fuq pazjenti adulti u pedjatriċi

Indikazzjoni	Numru ta' pazjenti*	Doża totali ta' kuljum	Tul massimu ta' trattament
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
Trattament ta' DVT, 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-demem	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

Indikazzjoni	Numru ta' pazjenti*	Doża totali ta' kuljum	Tul massimu ta' trattament
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 wahedhom	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 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' 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 l-koagulazzjoni tad-demem	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 rrappurtati b'Rivaroxaban Koanaa 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-frekwenza hija definita b'hekk:

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 rrappurtati 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-ghadd tal-plejtlits) ^A , tromboċitopenija			
Disturbi fis-sistema immuni				
	Reazzjoni allergika, dermatite allergika, angjoedima 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-immieher, 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			
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				

Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna	Mhux magħruf
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				
Ugħigh 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 għeja, astenja)	Ma tħossokx 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 magħruf
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura				
Emorraġġja wara xi proċedura (li tinkludi anemija wara kirurġġja, u emorraġġja minn ferita), tbengil, tnixxiġja mill-ferita ^A	Tnixxiġja mill-ferita ^A	Psewdoanewriżma vaskulari ^C		

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

B: osservat waqt it-trattament 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)

* Gie 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 Koanaa jista' jkun assoċjat ma' żjieda fir-riskju ta' fsada moħbija jew li tidher minn kull tessut jew organu, li tista' tirriżulta f'anemija wara l-emorraġġja. Is-sinjali, sintomi, u s-severità (inkluz 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 inkluzi fsada mhux normali mill-vaġina jew zieda 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 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. dawk il-pazjenti bi pressjoni arterjali għolja severa mhux ikkontrollata u/jew trattament fl-istess waqt li għandha effett fuq l-emostasi (ara sezzjoni 4.4 "Riskju ta' emorraġġja"). 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-kliewi kkawżati minn perfużjoni baxxa, jew nefropatija relatata ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demmi kienu rrapportati b'Rivaroxaban Koanaa. Għalhekk, il-possibbiltà ta' emorraġġja għandha tkun ikkunsidrata fl-evalwazzjoni tal-kondizzjoni f'kull pazjent li jkun ingħata sustanza kontra l-koagulazzjoni tad-demmi.

Popolazzjoni pedjatrika

Trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' 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 trattati 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 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, menorraġġja

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 pedjatriċi. Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina f'pazjenti pedjatriċi kienu primarjament h'ief sa moderati fis-severità.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

Għall-adulti hemm disponibbli sustanza speċifika li treġġa' lura (andexanet alfa) li tantagonizza l-effett farmakodinamiku ta' rivaroxaban, 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 isseħħ kumplikazzjoni ta' fsada fl-pazjent li qed jirċievi rivaroxaban, l-għoti li jmiss ta' rivaroxabangħandu jiġi ttardjat jew it-trattament għandu jitwaqqaf kif jixraq. Fl-adulti rivaroxaban għandu half-lifeta' madwar 5 sa 13-il siegħa. 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-immanniġġar għandu jkun individwalizzat skont is-severità u l-post tal-emorragija. Trattament sintomatiku xieraq, bħalkompressjoni mekkanika (eż. għall-epistassi severa), emostasi kirurgika flimkien ma' proċeduri ta' kontroll ta' fsada, sostituzzjoni ta' fluwidu u appoġġ emodinamiku, prodotti tad-dem (ċelluli homor 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 kkontrollata permezz tal-miżuri msemmija fuq, għandu jiġi kkunsidrat l-għoti ta' sustanza speċifika li treġġa' 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 haħna bl-użu ta' dawn il-prodotti medicinali 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 ttitrat 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'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 selektiv hafna tal-fattur Xa b'biodisponibiltà 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 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 jkunu qed jirċievu rivaroxaban għat-trattament 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-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 ttrattati b'20 mg darba kuljum varja minn 14 sa 40 s u f'pazjenti b'indeboliment renali moderat ttrattati 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 ttrattati b'20 mg darba kuljum varjaw minn 12 sa 26 s u f'pazjenti b'indeboliment renali moderat ttrattati 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 endoġenumill-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 trattament b'rivaroxaban f'rutina klinika. Madankollu, jekk klinikament indikat il-livelli ta' rivaroxaban jistgħu jiġu mkejila permezz ta' testijiet kwantitattivi kkalibrati li jkejlu 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 jseħhu diskrepanzi individwali b'valuri ta' anti-Xa oghla 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 jitkejlu 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 ġie 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-hin medjan fuq it-trattament kien ta' 19-il xahar u t-tul globali tat-trattament kien sa 41-il xahar. 34.9% tal-pazjenti kienu ttrattati b'acetylsalicylic acid u 11.4% kienu ttrattati 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 trattament 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-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 għallinterazzjoni). 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' incidenza għar-riżultat prinċipali ta' sigurtà (avvenimenti ta' fsada klinikament rilevanti maġġuri u mhux maġġuri) kienu simili għaž-żewġ gruppi ta' trattament (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 għat-trattament	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)	HR (95% CI) valur p, test għal superjorità
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 tat-trattament	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 minhabba fsada*	27 (0.24)	55 (0.48)	0.50 (0.31 - 0.79) 0.003
Popolazzjoni taht studju	Pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari^{a)}		
Dożaġġ tat-trattament	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
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 homor 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 trattament

* 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 inklużi 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 mhux intervenzjonali wara l-awtorizzazzjoni, f'aktar minn 162,000 pazjent minn erba' pajjiżi, rivaroxaban gie preskritt għall-prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari. Ir-rata ta' avveniment għal puplesija iskemika kienet ta' 0.70 (CI ta' 95% 0.44 - 1.13) għal kull 100 sena ta' pazjent. Fsada li wasslet għal dħul l-isptar sehhiet b'rati ta' avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent ta' 0.43 (CI ta' 95% 0.31 - 0.59) għal fsada fil-kranju, 1.04 (CI ta' 95% 0.65 - 1.66) għal fsada gastrointestinali, 0.41 (CI ta' 95% 0.31 - 0.53) għal fsada urogenitali u 0.40 (CI ta' 95% 0.25 - 0.65) għal fsada ohra.

Pazjenti li se jagħmlu kardjoverżjoni

Twettaq studju esploratorju prospettiv, randomised, open-label, multicentriku, b'evalwazzjoni blinded fil-punt finali (X-VERT) fuq 1504 pazjenti (li qatt ma kinux sustanzi orali kontra l-koagulazzjoni tad-demem u ttrattati minn qabel) b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari skedati għal kardjoverżjoni biex iqabbel rivaroxaban ma' VKA agġustati għad-doża (randomised 2:1), għall-prevenzjoni ta' episodji kardjovaskulari. Intużaw strategiji ta' kardjoverżjoni ggwidata minn TEE (1 - 5 ijiem ta' trattament minn qabel) jew konvenzjonali (mill-inqas tliet ġimgħat ta' trattament 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) sehhew 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) sehh 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' trattament b'rivaroxaban u dawk 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 wiehded (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 wiehded 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-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] jigiġifieri 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-krejinina ta' 30 - 49 ml/min) darba kuljum flimkien ma' ASA ta' doża baxxa. Grupp 3 irċieva VKA agġustat għad-doża flimkien ma' DAPT għal 1, 6 jew 12-il xahar segwit minn VKA agġustat għad-doża flimkien ma' ASA ta' doża baxxa.

Il-punt finali primarju tas-sigurtà, avvenimenti ta' fsada klinikament sinifikanti, sehh 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) sehh f'41 (5.9%), 36 (5.1%), u 36 (5.2%) individwi fi grupp 1, grupp 2 u grupp 3, rispettivament. Kull wiehded 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 (inkluz avvenimenti tromboemboliċi) f'din il-popolazzjoni hija limitata.

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 kombinat 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 ppreżentaw 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' paragon kien jikkonsisti minn enoxaparin mogħti għal mill-inqas 5t ijiem flimkien ma' trattament b'antagonist ta' 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 oħra 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-plaċebo.

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' trattament ta' 189 jum, u 55.4%, 60.1%, u 62.8% tal-hin fil-gruppi ta' trattament 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 (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' trattament.

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 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 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-hin għat-tul medju ta' trattament ta' 215-il jum, u 57%, 62%, u 65% tal-hin fil-gruppi ta' trattament 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 (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' 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 (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 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 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

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 ġimghat 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' inċidenza numerikament oghla 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 oghla għall-pazjenti ttrattati 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 it-trattament u l-prevenzjoni ta' tromboemboliżmu rikorrenti fil-vini	
Doża u tul tat-trattament	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 sintomatiku 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, twestaq studju prospettiv, minghajr 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-kliewi. 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 trattament 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 mhux intervenzjonali wara l-awtorizzazzjoni, f'aktar minn 40,000 pazjent minghajr storja medika ta' kanċer minn erba' pajjiżi, rivaroxaban ġie preskritt għat-trattament jew il-prevenzjoni ta' DVT u PE. Ir-rati ta' avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent għal avvenimenti ta' VTE/tromboemboliċi sintomatiċi/klinikament evidenti li wasslu għal dħul l-isptar varjaw minn 0.64 (CI ta' 95% 0.40 - 0.97) fir-Renju Unit għal 2.30 (CI ta' 95% 2.11 - 2.51) għall-Ġermanja. Fsada li wasslet għal dħul l-isptar seħhet b'rati ta' avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent ta' 0.31 (CI ta' 95% 0.23 - 0.42) għal fsada fil-kranju, 0.89 (CI ta' 95% 0.67 - 1.17) għal fsada gastrointestinali, 0.44 (CI ta' 95% 0.26 - 0.74) għal fsada urogenitali u 0.41 (CI ta' 95% 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 wiehed. 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 wiehed 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 inkluzi 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 reivew trattament inizjali b'dożi terapewtiċi ta' UFH, LMWH, jew fondaparinux għal mill-inqas 5 ijiem, u kienu randomised 2:1 biex jirċievu 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 tmiem 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'kolloxx.

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 murija fit-Tabelli 11 u 12 hawn taħt.

VTEs rikorrenti sehhew 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 sehhew 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 harget 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 immagħni 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 immagħni 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%)
Emboliżmu 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 sħiħa, it-tfal kollha li ġew randomised

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

	Rivaroxaban N=329*	Paragun 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 rievew 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 ogħla 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). L-istudju ntemm 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 sehhew 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 sehhew 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 b'Rivaroxaban Koanaa 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

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 tittieħed 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 innaqqas ta' assorbiment kienet determinata bijodisponibilità orali ta' 66% għall-pillola ta' 20 mg taht kundizzjonijiet ta' sawm. Meta pilloli rivaroxaban 20 mg jittieħdu mal-ikel kienu

osservati żjiddiet fl-AUC medja ta' 39% meta mqabbla ma' tehid tal-pillola taht kundizzjonijiet ta' sawm, u dan jindika assorbiment kwazi 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 kwazi lineari sa madwar 15 mg darba kuljum. Wara l-ikel pilloli rivaroxaban 10 mg, 15 mg u 20 mg urew proporzjonalità mad-doża. F'dożi 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 Cmax 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 Cmax) 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 dożi 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 dożagg 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 għet 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 dożi dejjem jżjiedu (f mg/kg ta' piż tal-ġisem), li jissuggerixxi limitazzjonijiet ta' assorbiment għal dożi oghla, anke meta jittiehed flimkien mal-ikel.

Il-pilloli rivaroxaban 15 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' V_{ss} ta' madwar 50 litru.

Popolazzjoni pedjatrika

Data in vitro ma tindikax differenzi rilevanti fl-irbit ta' rivaroxaban mal-proteini tal-plażma fi tfal fi gruppi ta' etajiet differenti u meta mqabbla mal-adulti. M'hemm l-ebda data disponibbli dwar il-PK wara l-għoti ta' rivaroxaban ġol-vini lit-tfal. V_{ss} 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-ġisem u tista' tiġi deskritta b'funzjoni allometrika, b'medja ta' 1.13 L għal individwu b'piż tal-ġisem 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-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 magħguri 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 magħguri 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 sieġha. 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 sieġha f'individwi żgħażaġh, u b'half-lives terminali ta' 11 sa 13-il sieġha 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-ġħoti 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 ġħoti orali ta' rivaroxaban hija dipendenti fuq il-piż tal-ġisem u tista' tigi deskritta b'funzjoni allometrika, b'medja ta' 8 L/siegħa għal individwu b'piż tal-ġisem ta' 82.8 kg. Il-valuri ġeometriċi medji għall-half-lives ($t_{1/2}$) tad-dispożizzjoni stmata permezz ta' mmudellar tal-PK tal-popolazzjoni jonqsu b'età li tonqos u kienu jvarjaw minn 4.2 sigħat fl-adolesxenti 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 daww femminili. Analizi esploratorja ma żvelatx differenzi rilevanti fl-esponiment għal rivaroxaban bejn tfal bniet u subien.

Popolazzjoni anzjana

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

Kategoriji ta' piż differenti

Fl-adulti, 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.

Fit-tfal, rivaroxaban huwa ddożat abbażi tal-piż tal-ġisem. 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 (żjeda 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'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 żjeda 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-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).

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 għat-trattament 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' dożagġ u l-età

Intervalli ta' ħin								
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 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' Emax. 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-analizi 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, 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 esaġerata 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 effett 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.

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Ċelluloża Mikrokristallina
Hypromellose
Povidone K30
Macrogolglycerol hydroxystearate
Sulfat tal-lawril tas-sodju
Sucralose
Maltodestrina
Ossidu tal-Ħadid Aħmar
Togħma Ta' Peppermint
Ċitrat Tat-Trietil
Glicerol

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

18-il xahar

6.4 Prekawzzjonijiet speċjali għall-ħażna

Il-prodott għandu jinħażen fil-pakkett originali u dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna f'temperatura speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih <u apparat speċjali għall-użu, għall-amministrazzjoni jew għall-impjant>

Kull rita li tinħall fil-ħalq hi ppakkjata f'pakkett laminat b'4 saffi (i.e. karta/PET/Alu/PE-sachet)

Daqs tal-pakkett

10 films li jinħallu fil-ħalq
30 film li jinħallu fil-ħalq

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniggar iehor

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.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
number 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Spain

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

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 September 2025

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Rivaroxaban Koanaa 20 mg Films li jinħallu fil-ħalq

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull rita li tinħall fil-ħalq fiha 20 mg ta' Rivaroxaban

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull rita li tinħall fil-ħalq fiha 0.250 mg macrogolglycerol hydroxystearate, ara sezzjoni 4.4.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Films li jinħallu fil-ħalq

Film irqiq aħmar ċar b'forma rettangolari, li jinħall mill-ħalq Kull film huwa madwar 20 x 28 mm u ħxuna 0.080 mm

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 wiehed jew aktar, bħal insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, pressjoni għolja, età ta' ≥ 75 sena, dijabete mellitus, puplesija minn qabel jew attakk iskemiku temporanju.

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.)

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-demm 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 Koanaa 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 Koanaa immedjatament u jkompli fil-jum ta' wara b'tehid ta' darba kuljum kif irrakkomandat. Id-doża m'għandhiex tkun irduppjata fl-istess jum biex tptatti 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 Koanaa 10 mg darba kuljum, għandha tiġi kkunsidrata doża ta' Rivaroxaban Koanaa 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

Jekk tinqabeż xi doża waqt il-fażi ta' trattament ta' 15 mg darbtejn kuljum (jum 1 - 21), il-pazjent għandu jiehu Rivaroxaban Koanaa immedjatement sabiex jiġi żgurat tehid ta' 30 mg Rivaroxaban Koanaa 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 irrakkomandat fil-jum ta' wara. Jekk tinqabeż xi doża waqt il-fażi ta' trattament ta' darba kuljum, il-pazjent għandu jiehu Rivaroxaban Koanaa immedjatement, 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.

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

It-trattament b'Rivaroxaban Koanaa 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' Rivaroxaban Koanaa granijiet għal suspensjoni orali.

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-adolexxenti. It-trattament jista' jiġi estiz sa 12-il xahar meta jkun mehtieg 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' tkomplija 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 gurnata biss. Jekk dan ma jkunx possibbli, il-pazjent għandu jaqbez 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 Koanaa

- Prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku:
trattament b'VKA għandu jitwaqqaf u terapija b'Rivaroxaban Koanaa għandha tinbeda meta l-Proporzjoni

Normalizzat Internazzjonali (INR - International Normalized 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 Koanaa għandha tinbeda meta l-INR ikun ≤ 2.5 .

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

Bidla minn Rivaroxaban Koanaa għall-Antagonisti tal-Vitamina K (VKA)

Hemm possibbiltà ta' attività kontra l-koagulazzjoni inadegwata matul bidla minn Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa jista' jikkontribwixxi għal INR elevat. F'pazjenti li qed jaqilbu minn Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa 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 Koanaa. Ladarba jitwaqqaf Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa għal VKA jehtieġ li jkomplu Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa. L-għoti ta' Rivaroxaban Koanaa flimkien ma' VKA huwa rakkomandat li jitkompla sakemm l-INR ikun ≥ 2.0 . Ladarba Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa

Għall-pazjenti adulti u pedjatriċi li bħalissa qed jirċievu sustanza parenterali kontra l-koagulazzjoni, waqqaf is-sustanza parenterali kontra l-koagulazzjoni u ibda Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa għal sustanzi parenterali kontra l-koagulazzjoni

Waqqaf Rivaroxaban Koanaa u agħti l-ewwel doża tas-sustanza parentali kontra l-koagulazzjoni fil-hin li fih kellha tittiehed id-doża li jmiss ta' Rivaroxaban Koanaa.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

Adulti:

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

F'pazjenti b'indeboliment renali moderat (tnehhija tal-krejinina ta' 30 - 49 ml/min) jew sever (tnehhija 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 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 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 gietx 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 mehtieg aġġustament fid-doża mid-doża rakkomandata.

Mhux mehtieg 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 mehtieg aġġustament fid-doża, abbażi ta' data fl-adulti u data limitata f'pazjenti pedjatriki (ara sezzjoni 5.2).
- Tfal u adolexxenti b'indeboliment renali moderat jew sever (rata ta' filtrazzjoni glomerulari < 50 mL/min/1.73 m²): Rivaroxaban Koanaa mhux rakkomandat peress li mhix disponibbli data klinika (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment epatiku

Rivaroxaban Koanaa 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). Mhix 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 pedjatriki 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 Koanaa jista' jinbeda jew jitkompla f'pazjenti li għandhom mnejn jehtiegu kardjoverżjoni.

Għal kardjoverżjoni iggwidata minn ekokardjogramma transesofagali (TEE - transesophageal echocardiogram) f'pazjenti li ma kinux ittrattati qabel b'sustanzi kontra l-koagulazzjoni, trattament b'Rivaroxaban Koanaa għandu jinbeda 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 Koanaa kif preskritt. Deċiżjonijiet dwar il-bidu u t-tul tat-trattament għandhom jikkunsidraw ir-rakkomandazzjonijiet ta' linja gwida stabbilita għat-trattament b'sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm 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 Koanaa darba kuljum (jew 10 mg Rivaroxaban Koanaa darba

kuljum għal pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi [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 jehtiegu 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 Koanaa 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

Rivaroxaban Koanaa 10 mg Films li jinhallu fil-ħalq huma għall-użu orali u jistgħu jittieħdu kemm mal-ikel kif ukoll mingħajr ilma (ara sezzjoni 5.2). Ir-rita għandha tithalla tinhall f'ħalq il-pazjent qabel ma tinbela' mal-bżieq.

- a) Biex tiftaħ il-qartas, għandha tinzamm bil-ġenb l-iqsar iħares' il fuq, li huwa mmarkat bi vleġġa.

- b) Il-qartas imbagħad irid jinfetħ billi jitqaxxar bil-mod iż-żewġ partijiet fuq il-marka tal-vleġġa. Kull parti għandha tinżamm bejn is-saba' l-kbir u l-werrej, b'id waħda għal kull parti.
- c) Iż-żewġ partijiet tal-qartas għandhom jitqattgħu f'direzzjonijiet opposti sakemm jiġu sseparati għal kollox. Ir-rita li tinħall fil-ħalq se tiġi esposta u titqiegħed fuq wieħed min-nofsijiet tal-qartas.
- d) Ir-rita li tinħall fil-ħalq għandha titneħħa mill-qartas billi tuża swaba' xotti u titpoġġa direttament fuq l-ilsien. Ħalq il-pazjent għandu jkun vojta. Ir-rita li tinħall fil-ħalq għandha tittieħed immedjatement ladarba l-qartas ikun miftuħ.

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, varici esofagali magħrufa jew issuspettati, malformazzjonijiet fl-arterji u/jew fil-vini, aneurizmi vaskulari jew anormalitajiet vaskulari maġġuri fis-sinsla tad-dahar jew intracerebrali.

Trattament flimkien ma' kwalunkwe sustanza oħra kontra l-koagulazzjoni tad-demm, eż. eparina mhux frazzjonata (UFH), eparina b'piż molekulari baxx (enoxaparin, dalteparin, eċċ), derivattivi tal-eparina (fondaparinux, eċċ), sustanzi orali kontra l-koagulazzjoni tad-demm (warfarin, dabigatran etexilate, apixaban, eċċ) mhux rakkomandat 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 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 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' trattament.

Riskju ta' emorraġija

Bħal b'sustanzi oħra kontra l-koagulazzjoni tad-demm, pazjenti li jkunu qed jieħdu Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa 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 trattament fit-tul b'rivaroxaban meta mqabbla ma' trattament 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.

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 tat-trattament (ara sezzjoni 4.8).

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

Għalkemm trattament b'rivaroxaban ma jteħtieġ 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 taġġir 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 trombozi 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 jiżiedu b'mod sinifikanti (medja ta' 1.6 darbiet), u dan jista' jwassal għal żjieda fir-riskju ta' fsada. Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa 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 Koanaa mhux irrakkomandat 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 Koanaa mhux irrakkomandat f'pazjenti li jkunu qed jirċievu trattament sistemiku 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 ttrattati fl-istess waqt bi prodotti mediċinali li jaffettwaw l-emostasi bħall-prodotti mediċinali anti-infjammatorji mhux steroidi (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 jista' jiġi kkunsidrat trattament profilattiku xieraq (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 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 kontraindikant (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 Koanaa ma' għewx studjati f'pazjenti b'valvs tal-qalb prostetiċi; għalhekk, m'hemmx data li ssostni li Rivaroxaban Koanaa jipprovdni attività kontra l-koagulazzjoni adegwata

f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti. Trattament b'Rivaroxaban Koanaa 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 mhumix 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.

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 Koanaa mhux irrakkomandat bħala alternattiv għall-eparina mhux frazzjonizzata f'pazjenti b'embolezmpulmonari li huma emodinamikament instabbli jew li jistgħu jirċievu trombolisi jew embolektomija pulmonari peress li s-sigurtà u l-effikaċja ta' Rivaroxaban Koanaa ma ġewx 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 ttrattati 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 operazzjonita' 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-bużżieqa tal-awrina). Jekk jiġi osservat compromess newroloġiku, ikunu meħtieġa dijanjosi u trattament urġenti. Qabel l-interventnewroassjali 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' 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 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-għoti 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 Koanaa. F'dawn il-każijiet, waqqaf rivaroxaban u kkunsidra sustanza parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demm li taġixxi għal żmien qasir.

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

Jekk tkun meħtieġa proċedura invażiva jew intervent kirurġiku, Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa għandu jerġa' jinbeda malajr kemm jista' jkun jekk il-qagħda klinika tippermetti u tkun ġiet stabbilita emostasi adegwata kif determinat mit-tabib li qed jittratta (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-tqeghid 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 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 Koanaa fih lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, defiċjenza totali ta' lactase jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose, m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

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

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

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

Inibituri ta' CYP3A4 u ta' P-gp

L-ġhoti 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' Cmax ta' rivaroxaban, b'żidiet sinifikanti fl-effetti farmakodinamiċi li jistghu jwasslu għal żjieda fir-riskju ta' fsada. Għalhekk, l-użu ta' Rivaroxaban Koanaa mhux irrakkomandat f'pazjenti li jkun qad jirċievu trattament sistemiku 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 ta' l-AUC ta' rivaroxaban u żjieda ta' 1.4 darbiet f'Cmax. 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 Cmax 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 haġif 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-Cmaxmeta 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-Cmaxmeta 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, ġhoti flimkien ma' rivaroxaban għandu jiġi evitat.

Sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demmi

Wara l-ghoti 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-żjeda fir-riskju ta' fsada, għandha tingħata attenzjoni jekk il-pazjenti jkunu ttrattati fl-istess hin b'xi sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demmi 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-ghoti 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 żjeda 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 ttrattati 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-demmi 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'Ctrough 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-demmi (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 Koanaa 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 Koanaa huwa kontra-indikat waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

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

Treddigh

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rivaroxaban Koanaa ma ġewx stabbiliti f'nisa li qed ireddgħu. Tagħrif mill-annimali jindika li rivaroxaban jitneħħa fil-ħalib. Għalhekk, Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa 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 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 tat-trattament fi studji ta' fażi III fuq pazjenti adulti u pedjatriċi

Indikazzjoni	Numru ta' pazjenti*	Doża totali ta' kuljum	Tul massimu ta' trattament
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
Trattament ta' DVT, 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

Indikazzjoni	Numru ta' pazjenti*	Doża totali ta' kuljum	Tul massimu ta' trattament
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, moghti 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 moghtija flimkien ma' ASA jew 10 mg waħedhom	47 xahar
	3,256**	5 mg moghtija flimkien ma' ASA	42 xahar

* Pazjenti 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' 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 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 rrappurtati b'Rivaroxaban Koanaa 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 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, angjoedima 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	
Disturbi gastro-intestinali				

Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghruf
Fsada mill-ħanek, emorraġija fl-apparat gastro-intestinali (li tinkludi emorraġija mir-rektum), uġiġh gastro-intestinali u addominali, dispepsja, tqalligh, stitikezza ^A , dijarea, rimettar ^A	Halq 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 (inkluz ħsara epatoċellulari)		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda				
Ħakk (li jinkludi każijiet mhux komuni ta' ħakk ġeneralizzat), raxx, ekimozi, 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				
Uġiġh fl-estrematajiet ^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 jinghata				

Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghruf
Deni, edima periferali, tnaqqis fis-sahha 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			

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

B: osservat waqt it-trattament 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)

* Gie 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 Koanaa jista' jkun assoċjat ma' żjieda fir-riskju ta' fsada moħbija jew li tidher minn kull tessut jew organu, li tista' tirriżulta f'anemija wara l-emorraġija. Is-sinjali, sintomi, u s-severità (inkluz 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 inkluzi fsada mhux normali mill-vaġina jew zieda ta' fsada menstruwali) 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 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 trattament fl-istess waqt li għandu effett fuq l-emostasi (ara sezzjoni 4.4 "Riskju ta' emorraġija"). Fsada mestrwali tista' tkun intensifikata u/jew imtawwla. Komplikazzjonijiet emorraġiċi jistgħu jidhru bħala dgħujfija, 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 Koanaa. 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

Trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' 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-adolesxenti nisa wara l-ewwel mestrwazzjoni. Tromboċitopenija kif osservata fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid 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 b'attenzjoni għal kumplikazzjonijiet ta' fsada jew reazzjonijiet avversi oħra (ara s-sezzjoni "Immaniġġar ta' fsada"). Hemm data limitata disponibbli fit-tfal. Minhabba assorbiment limitat, fl-adulti huwa mistenni effett massimu bl-ebda żjieda oħra fl-esponiment medju fil-plażma b'doži supratherapewtiċi ta' 50 mg rivaroxaban jew aktar, madankollu, m'hemm l-ebda data disponibbli b'doži supratherapewtiċi fit-tfal.

Għall-adulti hemm disponibbli sustanza speċifika li treġġa' lura (andexanet alfa) li tantagonizza l-effett farmakodinamiku ta' rivaroxaban, 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 inaqas 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 it-trattament għandu jitwaqqaf kif jixraq. Fl-adulti rivaroxaban għandu half-life ta' madwar 5 sa 13-il siegħa. 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-immanniġġar għandu jkun individwalizzat skont is-severità u l-post tal-emorraġija. Trattament sintomatiku xieraq, 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 ffriżata, skont l-anemija assoċjata jew koagulopatija) jew plejtlis, jistgħu jintużaw skont il-htieġa.

Jekk il-fsada ma tkunx tista' tiġi kkontrollata permezz tal-miżuri msemmija fuq, għandu jiġi kkunsidrat l-għoti ta' sustanza speċifika li treġġa' 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'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 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'hemm 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 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 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 jkunu qed jirċievu rivaroxaban għat-trattament 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 ttrattati b'20 mg darba kuljum varja minn 14 sa 40 s u f'pazjenti b'indeboliment renali moderat ittrattati 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 ttrattati b'20 mg darba kuljum varjaw minn 12 sa 26 s u f'pazjenti b'indeboliment renali moderat ittrattati 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 endoġenumill-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 trattament 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 jseħħu diskrepanzi individwali b'valuri ta' anti-Xa oġhla 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-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 ġie 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-atrju 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-atrju mhux valvulari. Fl-istudju pivali 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-hin medjan fuq it-trattament kien ta' 19-il xahar u t-tul globali tat-trattament kien sa 41-il xahar. 34.9% tal-pazjenti kienu ttrattati b'acetylsalicylic acid u 11.4% kienu ttrattati 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 trattament 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-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-hin (medjan, 58%; firxa interquartile, 43 sa 71). L-effett ta' rivaroxaban ma varjax tul il-livell ta' TTR ċentrali (Hin 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' incidenza għar-riżultat prinċipali ta' sigurtà (avvenimenti ta' fsada klinikament rilevanti maġġuri u mhux maġġuri) kienu simili għaž-żewġ gruppi ta' trattament (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 għat-trattament	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)	HR (95% CI) valur p, test għal superjorità
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 tat-trattament	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 minhabba fsada*	27 (0.24)	55 (0.48)	0.50 (0.31 - 0.79) 0.003

Popolazzjoni taht studju	Pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari^{a)}		
Dożaġġ tat-trattament	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
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 trattament

* Nominalment sinifikanti

Minbarra l-istudju ta' fażi III ROCKET AF, tliet studju prospettiv, bi grupp wieħed, wara l-awtorizzazzjoni, mingħajr intervent, open-label, ta' ko-orti (XANTUS) b'aġġudikazzjoni tar-riżultati ċentrali inklużi 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 mhux intervenzjonali wara l-awtorizzazzjoni, f'aktar minn 162,000 pazjent minn erba' pajjiżi, rivaroxaban gie preskritt għall-prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari. Ir-rata ta' avveniment għal puplesija iskemika kienet ta' 0.70 (CI ta' 95% 0.44 - 1.13) għal kull 100 sena ta' pazjent. Fsada li wasslet għal dħul l-isptar sehhiet b'rati ta' avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent ta' 0.43 (CI ta' 95% 0.31 - 0.59) għal fsada fil-kranju, 1.04 (CI ta' 95% 0.65 - 1.66) għal fsada gastrointestinali, 0.41 (CI ta' 95% 0.31 - 0.53) għal fsada urogenitali u 0.40 (CI ta' 95% 0.25 - 0.65) għal fsada ohra.

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 kienet sustanzi orali kontra l-koagulazzjoni tad-demem u ttrattati minn qabel) b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari skedati għal kardjoverżjoni biex iqabbel rivaroxaban ma' VKA agġustati għad-doża (randomised 2:1), għall-prevenzjoni ta' episodji kardjovaskulari. Intużaw strategiji ta' kardjoverżjoni ggwidata minn TEE (1 - 5 ijiem ta' trattament minn qabel) jew konvenzjonali (mill-inqas tliet ġimgħat ta' trattament 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) sehhew 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) sehh 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' trattament b'rivaroxaban u dawk 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 wiehed (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 wiehed 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 tnehhija 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] jġigifieri 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 tnehhija tal-krejinina ta' 30 - 49 ml/min) darba kuljum flimkien ma' ASA ta' doża baxxa. Grupp 3 irċieva VKA agġustat għad-doża flimkien ma' DAPT għal 1, 6 jew 12-il xahar segwit minn VKA agġustat għad-doża flimkien ma' ASA ta' doża baxxa.

Il-punt finali primarju tas-sigurtà, avvenimenti ta' fsada klinikament sinifikanti, sehh 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) sehh f'41 (5.9%), 36 (5.1%), u 36 (5.2%) individwi fi grupp 1, grupp 2 u grupp 3, rispettivament. Kull wiehed 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.

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 kombinat 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 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 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 ġimgħat. Dan kien segwit minn 20 mg rivaroxaban darba kuljum.

Kemm fl-istudju Einstein DVT kif ukoll f'Einstein PE, il-kors ta' trattament ta' paragon kien jikkonsisti minn enoxaparin mogħti għal mill-inqas 5t ijiem flimkien ma' trattament b'antagonist ta' 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 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' trattament ta' 189 jum, u 55.4%, 60.1%, u 62.8% tal-hin fil-gruppi ta' trattament 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-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' trattament.

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 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 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' trattament ta' 215-il jum, u 57%, 62%, u 65% tal-ħin fil-gruppi ta' trattament 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 (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' 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 (95% CI: 0.308 - 0.789).

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

Popolazzjoni taħt 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 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-istudju 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 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 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' inċidenza 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-placebo.

Tabella 9: 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	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 II

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'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 trattament 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 mhux intervenzjonali wara l-awtorizzazzjoni, f'aktar minn 40,000 pazjent mingħajr storja medika ta' kanċer minn erba' pajjiżi, rivaroxaban ġie preskritt għat-trattament jew il-prevenzjoni ta' DVT u PE. Ir-rati ta' avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent għal avvenimenti ta'

VTE/tromboemboliċi sintomatiċi/klinikament evidenti li wasslu għal dħul l-isptar varjaw minn 0.64 (CI ta' 95% 0.40 - 0.97) fir-Renju Unit għal 2.30 (CI ta' 95% 2.11 - 2.51) għall-Ġermanja. Fsada li wasslet għal dħul l-isptar seħħet b'rati ta' avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent ta' 0.31 (CI ta' 95% 0.23 - 0.42) għal fsada fil-kranju, 0.89 (CI ta' 95% 0.67 - 1.17) għal fsada gastrointestinali, 0.44 (CI ta' 95% 0.26 - 0.74) għal fsada uroġenitali u 0.41 (CI ta' 95% 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 irċievew 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 rċievew trattament inizjali b'dożi terapewtiċi ta' UFH, LMWH, jew fondaparinux għal mill-inqas 5 ijiem, u kienu randomised 2:1 biex jirċievu 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 murija fit-Tabelli 11 u 12 hawn taht.

VTEs rikorrenti sehhew 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 tmien 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 immaġni 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%)
Emboliżmu 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' analizi sħiħa, it-tfal kollha li ġew randomised

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

	Rivaroxaban N=329*	Paragun 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%)	46 27.8%)

* SAF (safety analysis set) = sett ta' analizi 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). L-istudju ntemm 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 jiġi ppreżentati riżultati tal-istudji b'Rivaroxaban Koanaa f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-prevenzjoni ta' avvenimenti tromboemboliċi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Assorbiment

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

Rivaroxaban huwa assorbit malajr b'koncentrazzjonijiet 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, irrilevament 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 żjodiet 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-ghoti 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 shiha. 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 irċiew pillola ta' rivaroxaban jew suspensjoni orali waqt jew eżatt wara l-ghoti ta' ikel jew it-tehid tal-ikel flimkien ma' ammont tipiku ta' likwidu biex jiġi żgurat dożaġġ affidabbli fit-tfal. Bhal 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 doži dejjem jżiedu ($f'_{mg/kg}$ ta' piż tal-ġisem), li jissuggerixxi limitazzjonijiet ta' assorbiment għal doži ogħla, anke meta jittiehed flimkien mal-ikel.

Il-pilloli rivaroxaban 20 mg għandhom jittiehdu mal-ghoti 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' V_{ss} ta' madwar 50 litru.

Popolazzjoni pedjatrika

Data in vitro ma tindikax differenzi rilevanti fl-irbit ta' rivaroxaban mal-proteini tal-plażma fi tfal fi gruppi ta' etajiet differenti u meta mqabbla mal-adulti. M'hemm l-ebda data disponibbli dwar il-PK wara l-ghoti ta' rivaroxaban ġol-vini lit-tfal. V_{ss} 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-ġisem u tista' tiġi deskritta b'funzjoni allometrika, b'medja ta' 113 L għal individwu b'piż tal-ġisem 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-kliwi 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 magħġuri 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 magħġuri jew attivi fiċ-ċirkulazzjoni. Bi tneħħija sistemika ta' madwar 10 l/siegħa,

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.

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-ġisem u tista' tiġi deskritta b'funzjoni allometrika, b'medja ta' 8 L/siegħa għal individwu b'piż tal-ġisem 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 minhabba tneħħija totali u renali mnaqqsa (apparenti). L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ.

Kategoriji ta' piż differenti

Fl-adulti, 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.

Fit-tfal, rivaroxaban huwa ddożat abbażi tal-piż tal-ġisem. Analizi esploratorja ma żvelatx impatt rilevanti

ta' piż baxx jew ħxuna 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 imwahhal żdied b'2.6 darbiet. Dawn il-pazjenti kellhom ukoll eliminazzjoni ta' rivaroxaban millkliewi 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 sensittivi 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'cirrozi, b'Child Pugh B u C (ara sezzjoni 4.3).

M'hemm l-ebda data klinika disponibbli fi tfal b'indeboliment tal-fwied.

Indeboliment renali Fl-adulti, kien hemm żjeda 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 ħafif (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-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 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-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).

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 għat-trattament ta' trombozi akuta fil-vini l-fondi (DVT) il-koncentrazzjoni ġeometrika medja (intervall ta' tbassir ta' 90%) 2 - 4 sigħat u madwar 24 siegħa wara doża (bejn wiehed u ieħor jirrappreżentaw il-koncentrazzjonijiet 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-koncentrazzjonijiet ġeometriċi medji (intervall ta' 90%) f'intervalli ta' ħin meta ttieħdu l-kampjuni li bejn

wiehed 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-koncentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fi stat fiss fil-plażma (mcg/L) skont il-kors ta' dożaġġ u l-età

Intervalli ta' ħin								
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' Emax. 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 frieħ għal tul ta' trattament sa tliet xhur b'bidu minn jum 4 wara t-twelid li turi żieda mhux relatata mad-doża fl-emorraġija periinsulari. Ma ġiet osservata l-ebda evidenza ta' tossiċità speċifika għall-organu fil-mira.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Ċelluloża Mikrokristallina
Hypromellose
Povidone K30
Macrogolglycerol hydroxystearate
Sulfat tal-lawril tas-sodju
Sucralose
Maltodestrina
Ossidu tal-Ħadid Aħmar
Togħma Ta' Peppermint
Ċitrat Tat-Trietil
Glicerol

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

18-il xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Il-prodott għandu jinħażen fil-pakkett oriġinali u dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna f'temperatura speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih <u apparat speċjali għall-użu, għall-amministrazzjoni jew għall-impjant>

Kull rita li tinħall fil-ħalq hi ppakkjata f'pakkett laminat b'4 saffi (i.e. karta/PET/Alu/PE-sachet)

Daqs tal-pakkett

10 films li jinħallu fil-ħalq

30 film li jinħallu fil-ħalq

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.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
number 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Spain

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

EU/1/25/1994/005

EU/1/25/1994/006

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 September 2025

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għar-rilaxx tal-lott:

APIS Labor GmbH
Triq Ressler 9
9065 Ebenthal, Awstrija

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali suġġett għal riċetta medika ristretta (ara l-Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, taqsim 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti għall-preżentazzjoni tar-Rapporti ta' Aġġornament ta' Sigurtà Perjodiċi (PSURs) għal dan il-prodott mediċinali huma stabbiliti fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew għall-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Il-ħażin tad-dritt għall-kummerċjalizzazzjoni (Marketing Authorisation Holder - MAH) għandu jwettaq l-attivitàjiet u l-interventi meħtieġa relatati mal-farmaċovijilanza kif dettaljati fil-Pjan ta' Ġestjoni tar-Riskju (RMP) miftiehem, ippreżentat f'Modulu 1.8.2 tad-dokumentazzjoni għall-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni, kif ukoll f'kull aġġornament sussegwenti tal-RMP li jkun għe miftiehem.

RMP aġġornat għandu jiġi sottomess:

- Fuq talba mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini (EMA);
- Kull meta s-sistema ta' ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata, b'mod partikolari bħala riżultat ta' informazzjoni ġdida li tkun waslet u li tista' twassal għal tibdil sinifikanti fil-profil ta' benefiċċju/ħsara, jew bħala riżultat li jintlaħaq milestone importanti (ta' farmaċovijilanza jew ta' minimizzazzjoni tar-riskju).

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Il-MAH għandu jipprovdi pakkett edukattiv qabel it-tnedija, immirar lejn tabib kollha li huma mistennija jippreskrivu jew jużaw Rivaroxaban Koanaa. Il-pakkett edukattiv għandu l-għan li jżid l-għarfien dwar ir-riskju potenzjali ta' fsied waqt it-trattament b'Rivaroxaban Koanaa u li jipprovdi gwida dwar kif għandu jiġi ġestit dan ir-riskju. It-tabib il-pakkett edukattiv għandu fih

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Gwida għal min jippreskrivi
- Kards ta' Twissija għall-Pazjenti [It-test inkluż fl-Anness III].

Il-MAH għandu jaqbel mal-awtorità nazzjonali kompetenti f'kull Stat Membru dwar il-kontenut u l-format tal-Gwida għall-Preskrizzjoni, flimkien ma' pjan ta' komunikazzjoni, qabel id-distribuzzjoni tal-pakkett edukattiv fit-territorju tagħhom. Il-Gwida għall-Preskrizzjoni għandha tinkludi l-messaġġi ewlenin ta' sigurtà li ġejjin:

- Dettalji tal-popolazzjonijiet li potenzjalment ikunu f'riskju oghla ta' fsied
- Rakkomandazzjonijiet għat-tnaqqis tad-doża f'popolazzjonijiet f'riskju
- Gwida dwar kif għandu jsir it-tibdil minn jew għal trattament b'rivaroxaban
- Il-ħtieġa li d-doži ta' 15 mg u 20 mg jittiehdu mal-ikel
- Ġestjoni ta' sitwazzjonijiet ta' doża żejda
- L-użu tat-testijiet tal-koagulazzjoni u l-interpretazzjoni tagħhom
- Li l-pazjenti kollha għandhom jiġu infurmati dwar:

- Sinjali jew sintomi ta' fsied u meta għandhom ifittxu attenzjoni minn professjonist tas-saħħa
- L-importanza li josservaw it-trattament b'mod korrett
- Il-ħtieġa li d-doži ta' 15 mg u 20 mg jittiehdu mal-ikel
- In-neċessità li jgħorru magħhom il-Kard ta' Twissija tal-Pazjent, li tinsab f'kull pakkett, f'kull hin
- Il-ħtieġa li jinformat lill-professjonisti tas-saħħa li qed jiehdu Rivaroxaban Koanaa jekk ikollhom bżonn kirurġija jew proċedura invażiva

Il-MAH għandu wkoll jipprovdi Kard ta' Twissija għall-Pazjent f'kull pakkett tal-medicina, bit-test tagħha inkluż fl-Anness III.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rivaroxaban Koanaa 10 mg film orodispersibbli film
Rivaroxaban

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull film orodispersibbli fiha 10 mg rivaroxaban.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Jinkludi Macrogolglycerol hydroxystearate. Ara l-leaflet tal-pakkett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Orodispersibbli film

10 orodispersibbli film
30 orodispersibbli film

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. 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**

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Triq Nazzjonali 340,
numru 122, 4° 4a,

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1994/001 – 10 x 1 film (doża waħda)
EU/1/25/1994/002 – 30 x 1 film (doża waħda)

13. NUMRU TAL-LOTT <, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

LOT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rivaroxaban Koanaa 10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

BARRA kartun

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rivaroxaban Koanaa 15 mg film orodispersibbli film
Rivaroxaban

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull film orodispersibbli fiha 15 mg rivaroxaban.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Jinkludi Macrogolglycerol hydroxystearate. Ara l-leaflet tal-pakkett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Orodispersibbli film

10 orodispersibbli film

30 orodispersibbli film

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. 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**

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Triq Nazzjonali 340,
numru 122, 4° 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcellona),
Spanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1994/001 – 10 x 1 film (doża waħda)

EU/1/25/1994/002 – 30 x 1 film (doża waħda)

13. NUMRU TAL-LOTT <, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

LOT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rivaroxaban Koanaa 15 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rivaroxaban Koanaa 20 mg film orodispersibbli
Rivaroxaban

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull film orodispersibbli fiha 20 mg rivaroxaban.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Jinkludi Macrogolglycerol hydroxystearate. Ara l-leaflet tal-pakkett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Orodispersibbli film

10 orodispersibbli film
30 orodispersibbli film

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. 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**

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Triq Nazzjonali 340,
numru 122, 4° 4a,

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1994/001 – 10 x 1 film (doża waħda)
EU/1/25/1994/002 – 30 x 1 film (doża waħda)

13. NUMRU TAL-LOTT <, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

LOT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rivaroxaban Koanaa 20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI Blisters jew Strips

Sakksijiet

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Rivaroxaban Koanaa 10 mg film orodispersibbli
Rivaroxaban

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT <, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

LOT

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI Blisters jew Strips

Sakksijiet

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rivaroxaban Koanaa 15 mg film orodispersibbli
Rivaroxaban

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT <, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

LOT

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI Blisters jew Strips

Sakksijiet

2. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Rivaroxaban Koanaa 20 mg film orodispersibbli
Rivaroxaban

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT <, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>
--

LOT

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent
Shilpa (logo)

Rivaroxaban Koanaa 10 mg (immarka kaxxa biex timmarka d-doża preskritta)

Rivaroxaban Koanaa 15 mg (immarka kaxxa biex timmarka d-doża preskritta)

Rivaroxaban Koanaa 20 mg (immarka kaxxa biex timmarka d-doża preskritta)

♦ **Żomm din il-kartuna miegħek il-hin kollu**

♦ **Ippreżenta din il-kartuna lil kull tabib jew dentist qabel it-trattament**

Qed niehu kura kontra l-koagulazzjoni tad-demmm ma' Rivaroxaban Koanaa (rivaroxaban)

Isem:

Indirizz:

Data tat-twelid:

Piż:

Mediċini/kundizzjonijiet oħra:

F'każ ta' emergenza, jekk jogħġbok avża:

Isem it-tabib:

Telefown tat-tabib:

Timbru tat-tabib:

Jekk jogħġbok avża wkoll:

Isem:

Telefown:

Relazzjoni:

Informazzjoni għall-fornituri tal-kura tas-saħħa:

♦ Il-valuri tal-INR m'għandhomx jintużaw għax mhumieks kejl affidabbli tal-attività kontra l-koagulazzjoni tad-demmm ta' Rivaroxaban Koanaa.

X'għandi nkun naf dwar Rivaroxaban Koanaa?

♦ Rivaroxaban Koanaa jraqqaq id-demmm, li ma jhallix tagħqid tad-demmm perikoluż.

♦ Rivaroxaban Koanaa għandu jittiehed eżatt kif preskritt mit-tabib tiegħek. Biex tiżgura l-aħjar protezzjoni mill-emboli tad-demmm, qatt m'għandek taqbeż doża.

♦ M'għandekx tieqaf tiehu Rivaroxaban Koanaa 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 qed tiehu, haġt dan l-aħħar jew beħsiebek tibda tiehu, qabel tibda Rivaroxaban Koanaa.

♦ Għid lill-professjonist fil-kura tas-saħħa tiegħek li qed tiehu Rivaroxaban Koanaa qabel kwalunkwe kirurġija jew proċedura invażiva.

Meta għandi nfittex parir mingħand il-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħi?

Meta tiehu mediċina li traqqaq id-demmm bħal Rivaroxaban Koanaa, huwa importanti li tkun konxju tal-effetti sekondarji possibbli tagħha. Il-fsada hija l-aktar effett sekondarju komuni. Tibdiex tiehu Rivaroxaban Koanaa jekk taf li għandek riskju ta' fsada, qabel ma tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek. Għid lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek minnufih jekk ikollok xi sinjali jew sintomi ta' ħruġ ta' demm bħal dawn li ġejjin:

♦ uġiġħ

♦ nefha jew skumdità

♦ uġiġħ ta' ras, sturdament jew dgħufija

♦ tbenġil mhux tas-soltu, tinfaṡ, fsada mill-ħanek, qtugħ li jiehu żmien twil biex iwaqqaf il-fsada

♦ fluss mestrwali jew ħruġ ta' demm vaginali li jkun itqal min-normal

♦ demm fl-awrina tiegħek li jista' jkun roża jew kannella, ippurgar aħmar jew iswed

♦ tisgħol id-demmm, jew tirremetti d-demmm jew materjal li jidher qisu kafè mithun

Kif għandi niehu Rivaroxaban Koanaa?

♦ Biex tiġi żgurata l-aħjar protezzjoni, Rivaroxaban Koanaa

- 10 mg jistghu jittieħdu ma' l-ikel jew mingħajr ikel
- 15 mg għandhom jittieħdu mal-ikel
- 20 mg għandhom jittieħdu mal-ikel

**Rivaroxaban Koanaa 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 bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. Tgħaddihex lil haddiehor. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk is-sinjali ta' mard tagħhom huma l-istess bħal tiegħek..
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

X'hemm f'dan il-fuljett

1. X'inhum Rivaroxaban Koanaa u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rivaroxaban Koanaa
3. Kif għandek tiehu Rivaroxaban Koanaa
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Rivaroxaban Koanaa
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Rivaroxaban Koanaa u għalxiex jintuża

Rivaroxaban Koanaa fih is-sustanza attiva rivaroxaban u jintuża fl-adulti biex

- jiġu evitati emboli tad-demmi fil-vini wara kirurġija ta' sostituzzjoni tal-ġembejn jew l-irkoppa. It-tabib tiegħek tak riċetta għal din il-medicina għax wara kirurġija tkun friskju miżjud li jkollok emboli tad-demmi.
- jittratta emboli tad-demmi fil-vini ta' saqajk (trombozi fil-vini tal-fond) u fil-kanali tad-demmi tal-pulmun tiegħek (embolizmu pulmonari), u biex jipprevjeni emboli tad-demmi milli jerġghu jseħħu fil-kanali tad-demmi ta' saqajk u/jew fil-pulmun.

Rivaroxaban Koanaa 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 jiffirma emboli.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rivaroxaban Koanaa

Tihux Rivaroxaban Koanaa

- 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-ġisem 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), hlief meta tkun qed tbiddel it-trattament 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 Koanaa 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 Koanaa.

Oqghod attent hafna b' Rivaroxaban Koanaa

- 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' medicina li taħdem f'gismek

- jekk qed tiehu mediċini oħra biex jipprevjenu t-tagħqid tad-demmm (eż. warfarin, dabigatran, apixaban jew eparina), meta tkun qed taqleb it-trattament 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 Koanaa")
- disturbi ta' fsada
- pressjoni tad-demmm għolja hafna, li ma tkunx ikkontrollata minn trattament mediku
- 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' riflussgastroesofagali (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 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 it-tabib tiegħek jiddetermina li l-pressjoni tiegħek mhix stabbli jew huwa ppjanat trattament ieħor jew proċedura kirurgika biex jitneħħa embolu tad-demmm mill-pulmuni tiegħek.

Jekk xi wiehed minn dawn ta' fuq japplika għalik, għid lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Rivaroxaban Koanaa. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tiġi ttrattat b'din il-mediċina u jekk għandekx tinżamm taħt osservazzjoni aktar mill-qrib.

Jekk għandek bżonn tagħmel xi operazzjoni:

- Huwa importanti hafna li tiehu Rivaroxaban Koanaa qabel u wara l-operazzjoni eżattament fil-hinijiet li qallek it-tabib tiegħek.
- Jekk il-kirurgija tiegħek tinvolvi kateter jew injezzjoni fis-sinsla tad-dahar (e.ż. Għall-anestesija epidurali jew fis-sinsla tad-dahar jew għat-tnaqqis ta' l-uġiġħ):
 - huwa importanti li tiehu Rivaroxaban Koanaa eżattament fil-hinijiet li jkun qallek it-tabib tiegħek
 - għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok tmewwit jew dgħujfija f'riġlejk, jew problemi fl-imsaren jew fil-bużżieqa ta' l-awrina, wara li tgħaddi l-anestesija, għax ikun meħtieġ trattament urġenti.

Tfal u adolexxenti

Rivaroxaban Koanaa 10 mg Film li jinhall fil-ħalq **mhux rakkomandat għal persuni taħt 18-il sena.** M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu tagħhom fit-tfal u l-adolexxenti.

Mediċini oħra u Rivaroxaban Koanaa

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), ħlief jekk tapplikahom fuq il-ġilda biss
- pilloli ketoconazole (jintużaw biex jittrattaw 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-demmm (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 tittratta 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 tiehu Rivaroxaban Koanaa, għax l-effett ta' Xarelto jista' jiġi miżjud. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tiġi ttrattat 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 trattament ta' prevenzjoni għall-ulċeri.

- Jekk qed tieħu

- xi mediċini għat-trattament 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 Koanaa, għax l-effett ta' Xarelto jista' jkun imnaqqas. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tiġi ttrattat b' Rivaroxaban Koanaa u jekk għandekx tinżamm taħt osservazzjoni aktar mill-qrib.

Tqala u treddigh

Tihux Rivaroxaban Koanaa, jekk inti tqila jew qed tredda'. Jekk hemm ċans li tista' toħroġ tqila, uża kontraċettiv affidabbli waqt li tkun qed tieħu Rivaroxaban Koanaa. Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina, għid lit-tabib tiegħek immedjatament, li mbagħad jiddeċiedi kif għandek tkun ittrattata.

Sewqan u thaddim ta' magni

Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa fih macroglycerol hydroxystearate u sodium

Macroglycerol hydroxystearate jista' jikkawża taqlib fl-istonku u dijarea.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull rita, jiġifieri essenzjalment "ħieles mis-sodium".

3. Kif għandek tieħu Rivaroxaban Koanaa

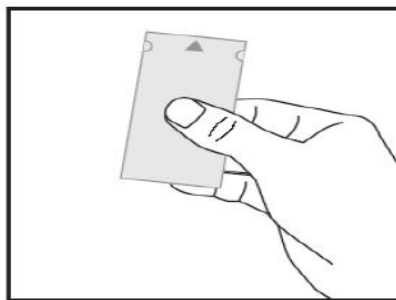
Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Rivaroxaban Koanaa 10 mg Films li jinħallu fil-ħalq huma għall-użu orali u jistgħu jittieħdu mal-ikel jew mingħajr ikel kif ukoll mal-ilma jew mingħajr ilma. Ħalli r-rita tinħall f'ħalqek qabel ma tiblagħha bil-bżieq.

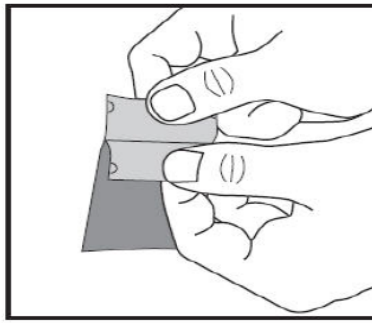
Istruzzjonijiet dwar l-immaniġġjar ta' Rivaroxaban Koanaa

Importanti: Timmaniġġjax ir-rita li tinħall fil-ħalq b'idejn imxarrbin.

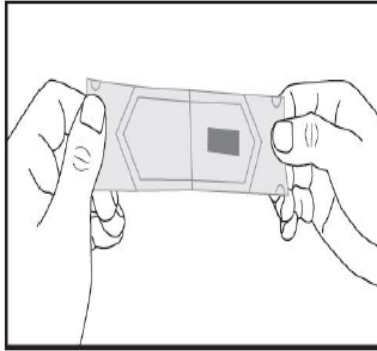
- a) Hu qartas, sib il-marka tal-vleġġa f'wahda mill-ġnub l-iqsar u żomm il-qartas b'din in-naħa thares'il fuq.



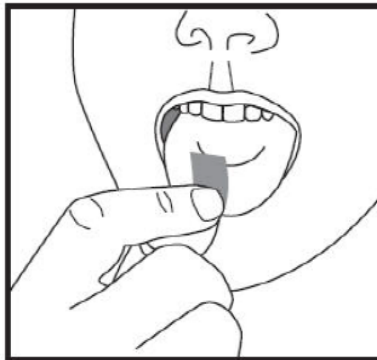
- b) Bil-mod qaxxar iż-żewġ partijiet tal-qartas'il bogħod minn xulxin fejn hemm il-marka tal-vleġġa. Issa tista' iżżomm kull parti bejn sebgħek il-kbir u sebgħek il-werrej billi tuża id waħda għal kull parti



- c) B'attenzjoni ċarrat iż-żewġ partijiet tal-qartas f' direzzjonijiet opposti sakemm jinfirdu. Ir-rita li tinħall fil-ħalq issa hija viżibbli u mqieghda fuq waħda mill-partijiet separati tal-qartas.



- d) Ohroġ ir-rita li tinħall fil-ħalq b' swaba' xotti mill-qartas u poġġiha f' ħalqek direttament fuq ilsienek. Dan jinfirx malajr, sabiex ikun jista' jinbela' faċilment.



Ir-rita li tinħall fil-ħalq għandha titpoġġa fil-ħalq, fuq l-ilsien. Ħalqek għandu jkun vojta u subgħajk xotti qabel ma tpoġġi rita li tinħall fil-ħalq fuq l-ilsien. Għandu jittiehed immedjatament ladarba l-qartas ikun miftuħ.

Kemm għandek tiehu

- Biex jiġi evitati emboli tad-demmi fil-vini wara operazzjoni ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa, id-doża rakkomandata hija ta' rita waħda li tinħall fil-ħalq ta' Rivaroxaban Koanaa 10 mg darba kuljum.
- Għall-kura ta' emboli tad-demmi fil-vini ta' riġlejk u emboli tad-demmi fil-vini jew arterji tal-pulmun tiegħek, u għall-prevenzjoni ta' emboli tad-demmi milli jergħu jseħhu

Wara mill-inqas 6 xhur ta' kura għall-embolu tad-demmi, id-doża rakkomandata hija jew rita waħda li tinħall fil-ħalq ta' 10 mg darba kuljum jew rita waħda li tinħall fil-ħalq ta' 20 mg darba kuljum. It-tabib tiegħek tak riċetta għal Rivaroxaban Koanaa 10 mg rita li tinħall fil-ħalq darba kuljum.

Rivaroxaban Koanaa 10 mg Rita li tinħall fil-ħalq tista' tittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel.

Meta għandek tiehu Rivaroxaban Koanaa

Hu r-rita li tinħall fil-ħalq kuljum sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek biex tieqaf. Ipprova hu l-film li jinħall fil-ħalq fl-istess hin kuljum biex jgħinek tiftakar. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi għal kemm żmien għandek tkompli l-kura.

Għall-prevenzjoni ta' emboli tad-demmi fil-vini wara operazzjoni ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa:

Hu l-ewwel rita li tinhall fil-halq 6 - 10 sigħat wara l-operazzjoni tiegħek.

Jekk kellek operazzjoni magġuri tal-ġenbejn normalment se tiegħu r-rita li tinhall fil-halq għal 5 ġimgħat.

Jekk kellek operazzjoni magġuri fl-irkoppa normalment ser tiegħu r-rita li tinhall fil-halq għal 2 ġimgħat.

Jekk tiegħu Rivaroxaban Koanaa aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tkun haadt wisq Rivaroxaban Koanaa rita li tinhall fil-halq. Jekk tiegħu wisq Rivaroxaban Koanaa jizdied ir-riskju ta' fsada.

Jekk tinsa tiegħu Rivaroxaban Koanaa

Jekk tkun insejt tiegħu doża, hudha malli tiftakar. Hu l-film li jinhall fil-halq li jmiss l-ghada u mbagħad kompli hu film li jinhall fil-halq darba kuljum bħas-soltu.

M'għandekx tiegħu doża doppja biex tpatti għal rita li tinhall fil-halq li tkun insejt tiegħu.

Jekk tiegħaf tiegħu Rivaroxaban Koanaa

Tiqafx tiegħu Rivaroxaban Koanaa mingħajr ma l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek, minhabba li Rivaroxaban Koanaa jipprevjeni 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

Bhal kull medicina oħra, Rivaroxaban Koanaa jista' jikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Bhal medicini oħra simili biex inaqqsu l-formazzjoni ta' emboli tad-demmi, Rivaroxaban Koanaa jista' jikkawża fsada li tista' tkun ta' periklu għall-hajja. Fsada eċċessiva tista' twassal għal tnaqqis f'daqqa fil-pressjoni (xokk). F'xi każijiet, il-fsada tista' ma tkunx ovvja.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk ikollok 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, sfurija 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 jinfirx, infafet jew feriti fil-mukoza, eż. fil-halq jew l-ghajnejn (sindrome ta' Stevens-Johnson/nekrolisi tossika tal-epidermide).
- reazzjoni għall-medicina li tikkawża raxx, deni, infjammazzjoni ta' organi interni, anormalitajiet fid-demmi u mard sistemiku (sindrome DRESS). Il-frekwenza ta' dawn l-effetti sekondarji huma rari ħafna (sa persuna waħda minn kull 10,000).

• Sinjali ta' reazzjonijiet allergiċi severi

- nefha fil-wieċ, xufftejn, halq, ilsien jew gerżuma; diffikultà biex tibra'; urtikarja u diffikultajiet fit-teħid tan-nifs; tnaqqis f'daqqa fil-pressjoni tad-demmi.

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 (anġioedima 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-ghadd ta' ċelluli ħomor tad-demmi li jista' jikkawża ġilda pallida u dgħjufija jew qtugħ ta' nifs
- fsada fl-istonku jew fl-imsaren, fsada fil-partijiet urogenitali, (inkluż demmi fl-awrina u fsada mestrwali qawwija), fsada mill-immieher, fsada mill-hanek

- fsada fl-ghajn (inkluż fsada mill-abjad tal-ghajnejn)
- fsada f'tessut jew f'xi spazju fil-ġisem (ematoma, tbengil)
- tisgħol id-demm
- fsada mill-ġilda jew taħt il-ġilda
- fsada wara kirurġija
- ħruġ ta' demm jew fluwidu minn ferita kirurġika
- nefha fir-riglejn u d-dirgħajn
- uġiġħ fir-riglejn u d-dirgħajn
- funzjoni tal-kliwi indebolita (tista' tiġi osservata fit-testijiet imwettqa mit-tabib tiegħek)
- deni
- uġiġħ fl-istonku, indigestjoni, tħossok se tirremetti jew rimettar, stitikezza, dijarea
- żieda fir-rata ta' taħbit tal-qalb
- pressjoni baxxa (sintomi jistgħu jinkludu tħossok stordut jew ħass ħażin meta bilwieqfa)
- tnaqqis fis-saħħa u l-enerġija ġenerali (dgħufija, għeja), uġiġħ ta' ras, sturdament
- raxx, ħakk fil-ġilda
- it-testijiet tad-demm 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 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
- tħossok ma tiflaħx
- rata ta' taħbit tal-qalb aktar mgħagġla
- ħalq xott
- ħorriqija

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000):

- fsada f'muskoli
- kolestasi (tnaqqis fil-fluss tal-bili), epatite inkluż ħsara epatoċellulari (fwied infjammat inkluż ħsara fil-fwied)
- il-ġilda u l-ghajnejn jisfaru (suffeja)
- 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 (pseudoneurisma)

Rari hafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000)

- akkumulazzjoni ta' eosinofili, tip ta' ċelluli bojod granulocitiċi tad-demm 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 jahdmu tajjeb (nefropatija relatata ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm)
- żieda tal-pressjoni fil-muskoli tar-riglejn jew tad-dirgħajn wara fsada, li twassal għall-uġiġħ, nefha, sensazzjoni mibdula, tnmnim jew paralisi (sindrome tal-kompartiment wara fsada)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi kwalunkwe effett sekondarju possibbli mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali elenkata fl-Appendiċi V. Billi tirrapporta effetti sekondarji tista' tgħin biex tipprovi aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Rivaroxaban Koanaa

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 qartas wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar jum ta' dak ix-xahar.

Il-prodott għandu jinħażen fil-pakkett oriġinali u dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn hażna f'temperatura speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri se jgħinu biex jiproteġu l-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Rivaroxaban Koanaa

- Is-sustanza attiva hi rivaroxaban. Kull pillola fiha 10 mg ta' rivaroxaban.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
- Microcrystalline Cellulose, Hypromellose, Povidone K30, Macrogolglycerol hydroxystearate, Sodium lauryl sulfate, Sucralose, Maltodextrin, Red Iron Oxide, Toghma Ta' Peppermint, Triethyl Citrate, Glijoċerol.

-

Kif jidher Rivaroxaban Koanaa u l-kontenut tal-pakkett

Rivaroxaban Koanaa 10 mg Rita li tinħall fil-ħalq huma Rrita rqiqa hamra ċara fil-forma rettangolari, li tinħall fil-ħalq.

Kull rita li tinħall fil-ħalq hi ppakkjata f'pakkett laminat b'4 saffi (i.e. karta/PET/Alu/PE-sachet)

Daqs tal-pakkett

10 films li jinħallu fil-ħalq

30 film li jinħallu fil-ħalq

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
number 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Spain

Manifattur

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Austria

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / EL / FI / FR / HR / HU / IE / IS / LT / LV / LX / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK /

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

Dan il-fuljett ġie rivedut l-aħħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu>

Xarelto 15 mg pilloli miksija b'rita
Xarelto 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 bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-medicina giet 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-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Rivaroxaban Koanaa u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rivaroxaban Koanaa
3. Kif għandek tiehu Rivaroxaban Koanaa
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Rivaroxaban Koanaa
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Rivaroxaban Koanaa u għalxiex jintuża

Rivaroxaban Koanaa fih is-sustanza attiva rivaroxaban.

Rivaroxaban Koanaa jintuża fl-adulti biex:

- jipprevjeni emboli tad-demem fil-moħħ (puplesija) u f'kanali tad-demem oħrajn fil-ġisem tiegħek jekk għandek forma ta' ritmu irregolari tal-qalb li tissejjah fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari.
- jittratta 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 jerġġu jseħħu fil-kanali tad-demem ta' saqajk u/jew fil-pulmun.

Rivaroxaban Koanaa jintuża fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena u b'piż tal-ġisem ta' 30 kg jew aktar biex:

- jittratta emboli tad-demem u jipprevjeni l-okkorrenza mill-ġdid ta' emboli tad-demem fil-vini jew fil-kanali tad-demem tal-pulmun, wara trattament inizjali ta' mill-inqas 5 ijiem b'medicini li jiġu injettati li jintużaw biex jittrattaw emboli tad-demem.

Rivaroxaban Koanaa jappartjeni għall-grupp ta' medicini msejja sustanzi antitrombotiċi. Jahdem billi jimblokka fattur tat-tagħqid tad-demem (fattur Xa) u b'hekk inaqqas it-tendenza li d-demem jiffurma emboli.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rivaroxaban Koanaa

Tihux Xarelto

- 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'organu tal-ġisem li żżid ir-riskju ta' fsada serja (eż. ulċera fl-istonku, korriment 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), hlief meta tkun qed tbiddel it-trattament kontra l-koagulazzjoni tad-demem jew waqt li tkun qed tinghata 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 Koanaa u għid lit-tabib tiegħek jekk xi wiehed minn dawn japplika għalik.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Oqghod attent hafna b' Rivaroxaban Koanaa

- 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 tieghek jista' jkollha effett fuq l-ammont ta' mediċina li taħdem f'gismek
 - jekk qed tiehu mediċini oħra biex jipprevjenu t-tagħqid tad-demm (eż. warfarin, dabigatran, apixaban jew eparina), meta tkun qed taqleb it-trattament ta' kontra t-tagħqid tad-demm jew waqt li tkun qed tiehu eparina minn kateter f'vina jew f'arterja biex dan jinżamm miftuħ (ara sezzjoni "Mediċini oħra u Xarelto")
 - disturbi ta' fsada
 - pressjoni tad-demm għolja hafna, li ma tkunx ikkontrollata minn trattament mediku
 - 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' riflussgastroesofagali (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 tieghek jitwessgħu u jkunu mimlija bil-materja (bronkjektasi), jew fsada preċedenti mill-pulmun tieghek
 - 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 tieghek li se jiddeċiedi jekk jistax ikun hemm bżonn li t-trattament jinbidel.
 - jekk it-tabib tieghek jiddetermina li l-pressjoni tieghek mhix stabbli jew huwa ppjanat trattament ieħor jew proċedura kirurgika biex jitneħħa embolu tad-demm mill-pulmuni tieghek.

Jekk xi wiehed minn dawn ta' fuq japplika għalik, għid lit-tabib tieghek qabel ma tiehu Xarelto. It-tabib tieghek se jiddeċiedi jekk għandekx tiġi ttrattat 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 Koanaa qabel u wara l-operazzjoni eżattament fil-hinijiet li qallek it-tabib tieghek.
- Jekk il-kirurġija tieghek tinvolvi kateter jew injezzjoni fis-sinsla tad-dahar (eż. Għall-anestesija epidurali jew fis-sinsla tad-dahar jew għat-tnaqqis ta' l-uġiġh):
 - huwa mportanti li tiehu Rivaroxaban Koanaa eżattament fil-hinijiet li jkun qallek it-tabib tieghek
 - għid lit-tabib tieghek immedjatament jekk ikollok tmewwit jew dgħjufija friglejk, jew problemi fl-imsaren jew fil-bużzieqa ta' l-awrina, wara li tgħaddi l-anestesija, għax ikun mehtieg trattament urġenti.

Tfal u adolexxenti

Il-pilloli Rivaroxaban Koanaa **mhumix rakkomandati għal tfal b'piz tal-ġisem ta' inqas minn 30 kg.**

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' Xarelto fi tfal u adolexxenti fl-indikazzjonijiet għall-adulti.

Mediċini oħra u Rivaroxaban Koanaa

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tiehu, hađt 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), ħlief jekk tapplikahom fuq il-ġilda biss
 - pilloli ketoconazole (jintużaw biex jittrattaw 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 tittratta 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 Koanaa, għax l-effett ta' Rivaroxaban Koanaa jista' jiġi miżjud. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tiġi ttrattat 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 trattament ta' prevenzjoni għall-ulċeri.

- Jekk qed tieħu

- xi mediċini għat-trattament 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 Koanaa, għax l-effett ta' Rivaroxaban Koanaa jista' jkun imnaqqas. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tiġi ttrattat b' Rivaroxaban Koanaa u jekk għandekx tinżamm taħt osservazzjoni aktar mill-qrib.

Tqala u treddigh

Tieħu Rivaroxaban Koanaa, jekk inti tqila jew qed tredda'. Jekk hemm ċans li tista' toħroġ tqila, uża kontraċettiv affidabbli waqt li tkun qed tieħu Rivaroxaban Koanaa. Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina, għid lit-tabib tiegħek immedjatement, li mbagħad jiddeċiedi kif għandek tkun ittrattata.

Sewqan u thaddim ta' magni

Rivaroxaban Koanaa jista' jikkawża sturdament (effett sekondarju komuni) jew hass 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 Koanaa fih macroglycerol hydroxystearate u sodium

Macroglycerol hydroxystearate jista' jikkawża taqlib fl-istonku u dijarea. Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull rita li tinħall fil-ħalq, jiġifieri essenzjalment "hielsa mis-sodium".

3. Kif għandek tieħu Rivaroxaban Koanaa

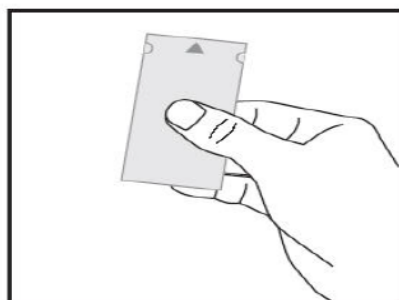
Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Rivaroxaban Koanaa 15 mg u 20 mg Films li jinħallu fil-ħalq huma għall-użu orali u għandhom jittieħdu mal-ikel kif ukoll mal-ilma jew mingħajru. Halli r-rita tinħall f'ħalqek qabel ma tiblagħha bil-bżieq.

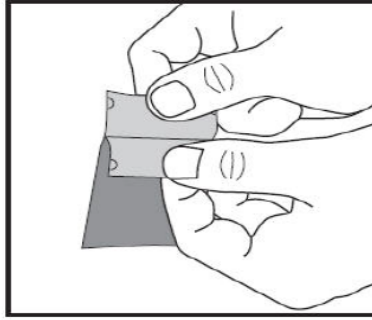
Istruzzjonijiet dwar l-immaniġġjar ta' Rivaroxaban Koanaa

Importanti: Timmaniġġjax ir-rita li tinħall fil-ħalq b'idejn imxarrbin.

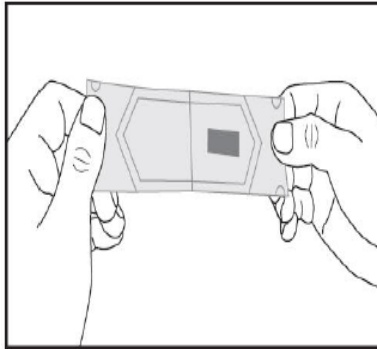
- a) Hu qartas, sib il-marka tal-vleġġa f'wahda mill-ġnub l-iqsar u zomm il-qartas b'din in-naħa thares'il fuq.



- b) Bil-mod qaxxar iż-żewġ partijiet tal-qartas 'il bogħod minn xulxin fejn hemm il-marka tal-vleġġa. Issa tista' iżżomm kull parti bejn sebgħek il-kbir u sebgħek il-werrej billi tuża id waħda għal kull parti.



- c) B'attenzjoni ċarrat iż-żewġ partijiet tal-qartas f'direzzjonijiet opposti sakemm jinfirdu. Ir-rita li tinħall fil-ħalq issa hija viżibbli u mqiegħda fuq waħda mill-partijiet separati tal-qartas.



- d) Ohroġ ir-rita li tinħall fil-ħalq b'swaba' xotti mill-qartas u poġġiha f'ħalqek direttament fuq ilsienek. Dan jinfirx malajr, sabiex ikun jista' jinbela' faċilment.



Ir-rita li tinħall fil-ħalq għandha titpoġġa fil-ħalq, fuq l-ilsien. Ħalqek għandu jkun vojt u subgħajk xotti qabel ma tpoġġi rita li tinħall fil-ħalq fuq l-ilsien. Għandu jittiehed immedjatament ladarba l-qartas jinfetaħ.

Kemm għandek tiehu

Adulti

- Biex tipprevjeni emboli tad-demem fil-moħħ (puplesija) u f'vini/arterji oħrajn fil-gisem tiegħek Id-doża rakkomandata hija ta' rita waħda Rivaroxaban Koanaa 20 mg darba kuljum li tinħall fil-ħalq. Jekk għandek problemi fil-kliewi, id-doża tista' titnaqqas għal rita waħda li tinħall fil-ħalq Rivaroxaban Koanaa 15 mg darba kuljum.
- Jekk għandek bżonn proċedura biex tikkura vini jew arterji mblukkati f'qalbek (imsejha intervent koronarju perkutanju - PCI b'inserzjoni ta' stent), hemm evidenza limitata biex tnaqqas id-doża għal rita waħda li tinħall fil-ħalq Rivaroxaban Koanaa 15 mg darba kuljum (jew għal rita waħda li tinħall fil-ħalq Rivaroxaban Koanaa 10 mg darba kuljum f'każ li l-kliewi tiegħek ma jkunux taħdem kif suppost) flimkien ma' medicina kontra l-plejtlits bħal clopidogrel.

- Għall-kura ta' emboli tad-demmi fil-vini ta' riglejk u emboli tad-demmi fil-vini jew arterji tal-pulmun tiegħek, u għall-prevenzjoni ta' emboli tad-demmi milli jergħu jseħħu
Id-doża rakkomandata hija ta' rita waħda li tinħall fil-ħalq Rivaroxaban Koanaa 15 mg darbtejn kuljum għall-ewwel 3 ġimgħat. Għall-kura wara 3 ġimgħat, id-doża rakkomandata hija ta' rita waħda li tinħall fil-ħalq Rivaroxaban Koanaa 20 mg darba kuljum.
Wara mill-inqas 6 xhur ta' trattament għall-koagulazzjoni tad-demmi, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jkompli t-trattament b'rita waħda li tinħall fil-ħalq ta' 10 mg darba kuljum jew b'rita waħda li tinħall fil-ħalq ta' 20 mg darba kuljum.
Jekk għandek problemi tal-kliewi u tiegħu rita waħda li tinħall fil-ħalq Rivaroxaban Koanaa 20 mg darba kuljum, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jnaqqas id-doża tal-kura wara 3 ġimgħat għal rita waħda li tinħall fil-ħalq Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa tiddependi mill-piż tal-ġisem, u se tiġi kkalkulata mit-tabib.

- Id-doża rakkomandata għal tfal u adolexxenti b'piż tal-ġisem bejn 30 kg u inqas minn 50 kg hija ta' Rivaroxaban Koanaa 15 mg Rita li tinħall fil-ħalq darba kuljum.
- Id-doża rakkomandata għal tfal u adolexxenti b'piż tal-ġisem ta' 50 kg jew aktar hija ta' rita waħda li tinħall fil-ħalq ta' Rivaroxaban Koanaa 20 mg darba kuljum.

Hu kull doża ta' Rivaroxaban Koanaa ma' xarba (eż. ilma jew meraq tal-frott) waqt l-ikel. Hu l-films li jinħallu fil-ħalq kuljum bejn wiehied u ieħor fl-istess ħin. Ikkunsidra li tissettja allarm biex ifakkrek. Għall-ġenituri jew dawk li jieħdu ħsiebhom: jekk jogħġbok osserva lit-tifel/tifla biex tiżgura li tittiehed id-doża sħiħa.

Peress li d-doża ta' Rivaroxaban Koanaa hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem, huwa importanti li żżomm il-visti skedati tat-tabib minħabba li d-doża jista' jkollha bżonn tiġi aġġustata hekk kif il-piż jinbidel.

Qatt m'għandek taġġusta d-doża ta' Rivaroxaban Koanaa wahdek. It-tabib se jaġġusta d-doża jekk ikun mehtieg.

Taqsamx ir-rita li tinħall fil-ħalq biex tipprowa tipprowdi frazzjoni ta' doża ta' rita li tinħall fil-ħalq. Jekk tkun mehtiega doża aktar baxxa, jekk jogħġbok uża l-preżentazzjoni alternattiva ta' rivaroxaban (granijiet għal suspensjoni orali).

Jekk tobżoq id-doża jew tirremetti

- inqas minn 30 minuta wara li tkun ħadt Rivaroxaban Koanaa, hu doża ġdida.
- aktar minn 30 minuta wara li tkun ħadt Rivaroxaban Koanaa, tihux doża ġdida. F'dan il-każ, hu d-doża li jmiss ta' Rivaroxaban Koanaa fil-ħin tas-soltu.

Ikkuntattja lit-tabib jekk b'mod ripetut tobżoq id-doża jew tirremetti wara li tiegħu Rivaroxaban Koanaa.

Meta għandek tiegħu Rivaroxaban Koanaa

Hu r-rita(i) li tinħall fil-ħalq kuljum sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek biex tieqaf.

Ipprowa hu l-film(s) li jinħallu fil-ħalq fl-istess ħin kuljum biex jgħinek tiftakar dan.

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi għal kemm żmien għandek tkompli l-kura.

Biex tipprevjeni emboli tad-demmi fil-moħħ (puplesija) u f'vini/arterji oħrajn f'ġismek:

Jekk it-tahbit ta' qalbek jehtieg li jerga' lura għan-normal bi proċedura msejha kardjoverżjoni, hu Rivaroxaban Koanaa fil-hinijiet li jgħidlek it-tabib tiegħek.

Jekk tinsa tiegħu Rivaroxaban Koanaa

Adulti, tfal u adolexxenti:

Jekk qed tiegħu rita waħda li tinħall fil-ħalq ta' 20 mg jew rita waħda li tinħall fil-ħalq ta' 15 mg darba kuljum u qbiżt doża, ħudha hekk kif tiftakar. Tihux aktar minn rita waħda li tinħall fil-ħalq f'ġurnata waħda biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiegħu. Hu l-film li jinħall fil-ħalq li jmiss l-ghada u mbagħad kompli hu film wiehied li jinħall fil-ħalq darba kuljum.

Adulti:

Jekk qed tiegħu rita waħda li tinħall fil-ħalq ta' 15 mg darbtejn kuljum u qbiżt doża, ħudha hekk kif tiftakar. Tihux aktar minn żewġ riti li jinħallu fil-ħalq ta' 15 mg f'ġurnata waħda. Jekk tinsa tiegħu doża tista' tiegħu żewġ riti li jinħallu fil-ħalq ta' 15 mg fl-istess ħin biex tikseb total ta' żewġ riti li jinħallu fil-ħalq (30 mg) f'ġurnata waħda. Fil-jum ta' wara għandek tkompli tiegħu rita waħda li tinħall fil-ħalq ta' 15 mg darbtejn kuljum.

Jekk tiehu wisq Rivaroxaban Koanaa jizzied ir-riskju ta' fsada

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tkun hadt wisq Rivaroxaban Koanaa rita li tinhall fil-halq. Jekk tiehu wisq Rivaroxaban Koanaa jizzied ir-riskju ta' fsada.

Jekk tiegħaf tiehu Rivaroxaban Koanaa

Tiqafx tiehu Rivaroxaban Koanaa mingħajr ma l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek, minhabba li Rivaroxaban Koanaa 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

Bhal kull medicina ohra, Rivaroxaban Koanaa jista' jikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Bhal medicini ohra simili biex inaqqsu l-formazzjoni ta' emboli tad-demm, Rivaroxaban Koanaa jista' jikkawża fsada li tista' tkun ta' periklu għall-hajja. Fsada eċċessiva tista' twassal għal tnaqqis f'daqqa fil-pressjoni (xokk). F'xi każijiet, il-fsada tista' ma tkunx ovvja.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk ikollok xi wiehied mill-effetti sekondarji li ġejjin:

• Sinjali ta' fsada

- fsada fil-mohh 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, nefha mhux spjegata, qtugħ ta' nifs, uġiġħ fis-sider jew angina pectoris. Lit-tabib tiegħek jista' jiddeciedi 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-halq jew l-għajnejn (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 huma rari ħafna (sa persuna waħda minn kull 10,000).

• Sinjali ta' reazzjonijiet allergiċi severi

- nefha fil-wieċ, xufftejn, halq, 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 qawwija), fsada mill-immieher, 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-demm
- fsada mill-ġilda jew taħt il-ġilda
- fsada wara kirurgija
- ħruġ ta' demm jew fluwidu minn ferita kirurgika
- nefha fir-riglejn u d-dirgħajn
- uġiġħ fir-riglejn u d-dirgħajn
- funzjoni tal-kliwi indebolita (tista' tiġi osservata fit-testijiet imwettqa mit-tabib tiegħek)
- deni
- uġiġħ fl-istonku, indigestjoni, tħossok se tirremetti jew rimettar, stitikezza, dijarea

- żieda fir-rata ta' taħbit tal-qalb
- pressjoni baxxa (sintomi jistgħu jinkludu tħossok stordut jew hażż meta bilwieqfa)
- tnaqqis fis-saħħa u l-enerġija ġenerali (dgħufija, għeja), uġiġħ ta' ras, sturdament
- raxx, haħk fil-ġilda
- it-testijiet tad-demmm jistgħu juru żieda f'xi enżimi tal-fwied

Mħux 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 uġiġħ u nefħa
- tromboċitopenija (għadd baxx ta' plejtlits, li huma ċelluli li jgħinu d-demmm jagħqad)
- reazzjonijiet allergiċi, inkluż reazzjonijiet allergiċi fil-ġilda
- funzjoni tal-fwied indebolita (tista' tiġi osservata f'testijiet imwettqa mit-tabib tiegħek)
- it-testijiet tad-demmm jistgħu juru żieda fil-bilirubina, f'xi enżimi pankreatiċi jew tal-fwied jew fin-numru ta' plejtlits
- hażż hażin
- tħossok ma tiflaħx
- rata ta' taħbit tal-qalb aktar mgħaġġla
- haħq 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
- ġabra ta' demmm (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 (pseudoneurisma)

Rari hafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000)

- akkumulazzjoni ta' eosinofili, tip ta' ċelluli bojod granulocitiċi tad-demmm li jikkawżaw infjammazzjoni fil-pulmun (pneumonja eosinofilika)

Mħux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli):

- insuffiċjenza tal-kliwi wara fsada severa
- fsada fil-kliwi kultant bil-preżenza ta' demmm fl-awrina li twassal għal inkapaċità tal-kliwi li jaħdmu tajjeb (nepatija relatata ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demmm)
- żieda tal-pressjoni fil-muskoli tar-riġlejn jew tad-dirgħajn wara fsada, li twassal għall-uġiġħ, nefħa, sensazzjoni mibdula, tnmnim jew paralisi (sindrome tal-kompartiment wara fsada)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi kwalunkwe effett sekondarju possibbli mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' **rappurtar nazzjonali elenkata fl-Appendiċi V**. Billi tirrapporta effetti sekondarji tista' tgħin biex ttipprovdi aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħżen Rivaroxaban Koanaa

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 qartas EXP. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar jum ta' dak ix-xaħar.

Il-prodott għandu jinħażen fil-pakkett oriġinali u dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn hażna f'temperatura speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqs lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri se jgħinu biex jiproteġu l-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Rivaroxaban Koanaa

- Is-sustanza attiva hi rivaroxaban. Kull pillola fiha 15 mg jew 20 mg ta' rivaroxaban
- Is-sustanzi l-oħra huma:
- Microcrystalline Cellulose, Hypromellose, Povidone K30, Macrogolglycerol hydroxystearate, Sodium lauryl sulfate, Sucralose, Maltodextrin, Red Iron Oxide, Toghma Ta' Peppermint, Triethyl Citrate, Glycerol.

Kif jidher Rivaroxaban Koanaa u l-kontenut tal-pakkett

Rivaroxaban Koanaa 15 mg u 20 mg Rita li tinhall fil-ħalq huma ta' lewn aħmar ċar, rettangolari, b'rita rqiqqa li tinhall fil-ħalq.

Kull rita li tinhall fil-ħalq hi ppakkjata f' pakkett laminat b'4 saffi (i.e. karta/PET/Alu/PE-sachet)

Daqs tal-pakkett

10 films li jinħallu fil-ħalq
30 film li jinħallu fil-ħalq

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340
numru 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcellona),
Spanja

Manifattur

APIS Labour GmbH
Ressostrasolvency 9
9065 Ebenthal, L-Awstrija
Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / EL / FI / FR / HR / HU / IE / IS / LT / LV / LX / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK /

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

Dan il-fuljett ġie rivedut l-aħħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>