

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xarelto 2.5 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 2.5 mg rivaroxaban.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 33.93 mg ta' lactose (bħala monohydrate), ara sezzjoni 4.4.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Pilloli ta' kulur isfar ċar, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat (dijametru 6 mm, raġġ ta' kurvatura 9 mm) immarkati bis-salib tal-BAYER fuq naħa waħda, u b'"2.5" u trijangolu fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

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

- ACS

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

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

Ttrattament b'Xarelto għandu jinbada malajr kemm jista' jkun wara stabbilizzazzjoni tal-avveniment ACS (inkluż proċeduri ta' rivaskularizzazzjoni); l-aktar kmieni 24 siegħa wara dħul l-isptar u fil-hin meta terapija parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demem normalment tkun twaqqfet.

- CAD/PAD

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

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

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

- ACS, CAD/PAD

L-għoti flimkien ma' terapija kontra l-plejtlits

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

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

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

Doża maqbuża

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

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

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

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

Hemm potenzjal ta' attività kontra l-koagulazzjoni inadegwata matul bidla minn Xarelto għal VKA. Attività kontra l-koagulazzjoni adegwata kontinwa għandha tkun assigurata matul kull bidla għal sustanzi kontra l-koagulazzjoni alternattivi. Għandu jiġi nnutat li Xarelto jista' jikkontribwixxi għal INR elevat. F'pazjenti li qed jaqilbu minn Xarelto 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 Xarelto 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' Xarelto. Ladarba jitwaqqaf Xarelto l-ittestjar tal-INR jista' jsir b'mod affidabbli mill-inqas 24 siegħa wara l-aħħar doża (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

Bidla minn sustanzi parenterali kontra l-koagulazzjoni għal Xarelto

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

Bidla minn Xarelto 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' Xarelto.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

Tagħrif kliniku limitat għal pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-krejinina ta' 15 - 29 ml/min) jindika li konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma jiżdedu b'mod sinifikanti. Għalhekk, Xarelto 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).

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif (tneħħija tal-krejinina ta' 50 - 80 ml/min) jew b'indeboliment renali moderat (tneħħija tal-krejinina ta' 30 - 49 ml/min) (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment epatiku

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

Popolazzjoni anzjana

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

Ir-riskju ta' fsada jiżded b'żieda fl-età (ara sezzjoni 4.4).

Piż tal-gisem

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

Sess

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

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Xarelto pilloli ta' 2.5 mg fit-tfal b'età mit-twelid sa 18-il sena għadhom ma' ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli, għalhekk, Xarelto pilloli ta' 2.5 mg mhux rakkomandat f'dawn l-indikazzjonijiet għall-użu fit-tfal taħt it-18-il sena.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Xarelto huwa għall-użu orali.

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

Tfarrak tal-pilloli

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Fsada attiva ta' sinifikanza klinika.

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

Trattament flimkien ma' kwalunkwe sustanza oħra kontra l-koagulazzjoni tad-demem, 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-demem (warfarin, dabigatran etexilate, apixaban, eċċ) ħlief f'ċirkustanzi speċifiċi ta' bidla tat-terapija kontra l-koagulazzjoni (ara sezzjoni 4.2) jew meta UFH tingħata f'dozi meħtieġa biex jinżamm kateter ċentrali f'vina jew arterja miftuħ (ara sezzjoni 4.5).

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

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

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

Tqala u treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

F'pazjenti b'ACS, l-effikaċja u s-sigurtà ta' Xarelto 2.5 mg darbtejn kuljum ġew investigati flimkien mas-sustanzi kontra l-plejtlits ASA waħdu jew ASA flimkien ma' clopidogrel/ticlopidine.

F'pazjenti li għandhom riskju għoli ta' avvenimenti iskemici b'CAD/PAD, l-effikaċja u s-sigurtà ta' Xarelto 2.5 mg darbtejn kuljum ġew investigati flimkien ma' ASA.

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

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

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

Riskju ta' emorragija

Bħal b'sustanzi oħra kontra l-koagulazzjoni tad-demmm, pazjenti li qed jiehdu Xarelto għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal sinjali ta' fsada. Huwa rakkomandat li jintuża b'kawtela f'kondizzjonijiet b'riskju oġġla ta' emorragija. L-għoti ta' Xarelto għandu jitwaqqaf jekk isseħħ emorragija 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 flimkien ma' terapija b'medicina waħda jew b'żewġ medicini kontra l-plejtlits. Għalhekk, minbarra sorveljanza klinika adegwata, ittestjar fil-laboratorju tal-emoglobina/ematokrita kif meqjus xieraq, jista' jkun ta' valur biex jiġi osservat fsad li ma jidhirx u jikkwantifika r-rilevanza klinika ta' fsada evidenti.

Bosta sotto gruppi ta' pazjenti, kif iddettaljat isfel, huma f'riskju miżjud ta' fsada. Għalhekk, l-użu ta' Xarelto flimkien ma' terapija b'żewġ medicini kontra l-plejtlits f'pazjenti magħruf li għandhom riskju akbar ta' fsada għandu jiġi bilanċjat kontra l-benefiċċju f'termini ta' prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi. Barra dan, dawn il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati b'attenzjoni għal sinjali u sintomi ta' kumplikazzjonijiet ta' fsada u anemija wara l-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.8).

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

Għalkemm trattament b'rivaroxaban ma jkollx 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 deċizzjonijiet kliniċi, eż. doża eċċessiva u kirurgija ta' emergenza (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 jżiedu b'mod sinifikanti (medja ta' 1.6 darbiet), u dan jista' jwassal għal żieda fir-riskju ta' fsada. Xarelto 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).

Xarelto 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' Xarelto 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-koncentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma sa grad li jkun klinikament rilevanti (medja ta' 2.6 darbiet) li jista' jwassal għal żieda 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 tal-aggregazzjoni tal-plejtlits jew inibituri selettivi ta' teħid mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs - *serotonin reuptake inhibitors*), u inibituri ta' teħid mill-ġdid ta' serotonin norepinephrine (SNRIs - *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*). Għall-pazjenti f'riskju ta' mard gastro-intestinali ulċerattiv jista' jiġi kkunsidrat trattament profilattiku xieraq (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1). Pazjenti ttrattati b'Xarelto u sustanzi kontra l-plejtlits għandhom jirċievu trattament fl-istess waqt b'NSAIDs biss jekk il-benefiċċju jkun akbar mir-riskju ta' fsada.

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

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

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

Pazjenti bil-kanċer

Pazjenti b'mard malinn jistgħu jkunu f'riskju oġġla 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 gastro-intestinali jew ġenitourinarju kienu assoċjati ma' riskju akbar ta' fsada waqt it-terapija b'rivaroxaban.

F'pazjenti li għandhom tumuri malinni b'riskju għoli ta' fsada, l-użu ta' rivaroxaban huwa 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' Xarelto ma ġewx studjati f'pazjenti b'valvs tal-qalb prostetiċi; għalhekk, m'hemmx *data* li ssostni li Xarelto jipprovdi attività kontra l-koagulazzjoni adegwata f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti. Trattament b'Xarelto 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 mhumiex 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 li kellhom puplesija u/jew TIA qabel

Pazjenti b'ACS

Xarelto 2.5 mg huwa kontra-indikat għat-trattament ta' ACS f'pazjenti li kellhom puplesija jew TIA qabel (ara sezzjoni 4.3). Ftit pazjenti b'ACS li kellhom puplesija jew TIA qabel ġew studjati iżda *d-data* limitata tal-effikaċja disponibbli tindika li dawn il-pazjenti ma jibbenefikawx mit-trattament.

Pazjenti b'CAD/PAD

Pazjenti b'CAD/PAD li kellhom puplesija emorraġika jew lakunari qabel, jew puplesija iskemika, mhux lakunari fix-xahar preċedenti ma ġewx studjati (ara sezzjoni 4.3). Pazjenti wara proċeduri reċenti ta' rivaskularizzazzjoni tar-riġel minhabba PAD sintomatika b'puplesija jew TIA preċedenti ma ġewx studjati. Trattament b'Xarelto 2.5 mg għandu jiġi evitat f'dawn il-pazjenti li qed jirċievu terapija doppja kontra l-plejtlits.

Anestesija jew titqib fis-sinla tad-dahar/epidurali

Meta tintuża anestesija newroassjali (anestesija fis-sinla tad-dahar/epidurali) jew titqiba fis-sinla tad-dahar/epidurali, pazjenti ttrattati b'sustanzi antitrombotiċi għall-prevenzjoni ta' komplikazzjonijiet tromboemboliċi huma f'riskju li jiżviluppaw ematoma epidurali jew fis-sinla tad-dahar li tista' twassal għal paralisi fit-tul jew permanenti. Ir-riskju ta' dawn l-avvenimenti jista' jiżdied bl-użu wara operazzjoni ta' kateters epidurali *indwelling* jew bl-użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li jaffettwaw l-emostasi. Ir-riskju jista' jiżdied ukoll minn titqib epidurali jew fis-sinla 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-riġlejn, 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 jieħdu sustanzi kontra l-koagulazzjoni jew f'pazjenti li se jieħdu sustanzi kontra l-koagulazzjoni għal tromboprofilassi. M'hemm l-ebda esperjenza klinika bl-użu ta' Xarelto 2.5 mg u sustanzi kontra l-plejtlits f'dawn is-sitwazzjonijiet. Inibituri tal-aggregazzjoni tal-plejtlits għandhom jitwaqqfu kif issuġġerit mill-informazzjoni għal min jippreskrivi tal-manifattur.

Biex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' fsada assoċjata mal-użu fl-istess waqt ta' rivaroxaban u anestesija newroassjali (epidurali/fis-sinla tad-dahar) jew titqiba fis-sinla tad-dahar, ikkunsidra l-profil farmakokinetiku ta' rivaroxaban. Tqegħid jew tneħħija ta' kateter epidurali jew titqiba lumbari huwa l-aħjar li jitwettqu meta l-effett kontra l-koagulazzjoni ta' rivaroxaban huwa stmat li hu baxx (ara sezzjoni 5.2). Madankollu, il-hin eżatt biex jintlahaq effett kontra l-koagulazzjoni baxx biżżejjed f'kull pazjent mhux magħruf.

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

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

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

Popolazzjoni anzjana

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

Reazzjonijiet dermatoloġiċi

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

Informazzjoni dwar sustanzi mhux attivi

Xarelto fih lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, defiċjenza totali ta' lactase jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose, m'għandhomx jiehdu din il-mediċina. Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull unità ta' dożaġġ, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

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

Inibituri ta' CYP3A4 u ta' P-gp

L-għoti ta' rivaroxaban flimkien ma' ketoconazole (400 mg darba kuljum) jew ritonavir (600 mg darbtejn kuljum), wasslu għal żieda ta' 2.6 darbiet / 2.5 darbiet fil-medja ta' l-AUC ta' rivaroxaban, u żieda ta' 1.7 darbiet / 1.6 darbiet fil-medja ta' C_{max} ta' rivaroxaban, b'żidiet sinifikanti fl-effetti farmakodinamiċi li jistgħu jwasslu għal żieda fir-riskju ta' fsada. Għalhekk, l-użu ta' Xarelto 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. Dawn is-sustanzi attivi huma inibituri qawwija kemm ta' CYP3A4 kif ukoll ta' P-gp (ara sezzjoni 4.4).

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

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

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

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

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

Sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm

Wara l-għoti ta' enoxaparin (doża waħda ta' 40 mg) flimkien ma' rivaroxaban (doża waħda ta' 10 mg), kien osservat effett addittiv fuq l-attività ta' kontra l-fattur Xa mingħajr l-ebda effetti oħrajn fuq it-testijiet tal-koagulazzjoni (PT, aPTT). Enoxaparin ma kellux effett fuq il-farmakokinetika ta' rivaroxaban. Minhabba ż-żieda fir-riskju ta' fsada, għandha tingħata attenzjoni jekk il-pazjenti jkunu ttrattati fl-istess waqt b'xi sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm oħrajn (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

NSAIDs/inibituri ta' l-aggregazzjoni tal-plejtlits

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

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

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

Għandha tingħata attenzjoni jekk il-pazjenti jkunu 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-demm tista' teżisti l-possibbiltà li l-pazjenti jkunu f'riskju akbar ta' fsada f'każ ta' użu flimkien ma' SSRIs jew SNRIs minhabba l-effett irrappurtat tagħhom fuq il-plejtlits. Meta ntuża fl-istess waqt fil-programm kliniku ta' rivaroxaban, kienu osservati rati numerikament ogħla ta' fsada klinikament rilevanti maġġuri jew mhux maġġuri fil-gruppi ta' trattament kollha.

Warfarin

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

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

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

Ma kienux osservati interazzjonijiet farmakokinetiċi bejn warfarin u rivaroxaban.

Indotturi ta' CYP3A4

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

Terapiji fl-istess waqt oħrajn

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

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

Parametri tal-laboratorju

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

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

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

Tabella 1: Numru ta' pazjenti studjati, id-doża totali ta' kuljum u t-tul massimu 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 kirurgija ppjanata ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa	6,097	10 mg	39 ġurnata
Prevenzjoni ta' VTE f'pazjenti medikament morda	3,997	10 mg	39 ġurnata

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

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

** Mill-istudju VOYAGER PAD

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

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

Indikazzjoni	Kull fsada	Anemija
Prevenzjoni ta' VTE f'pazjenti adulti li qed jagħmlu kirurgija ppjanata ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa	6.8% tal-pazjenti	5.9% tal-pazjenti
Prevenzjoni ta' 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' puplesja u ta' emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atrju mhux valvulari	28 kull 100 sena ta' pazjent	2.5 kull 100 sena ta' pazjent
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti wara ACS	22 kull 100 sena ta' pazjent	1.4 kull 100 sena ta' pazjent
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti b'CAD/PAD	6.7 kull 100 sena ta' pazjent	0.15 kull 100 sena ta' pazjent**
	8.38 kull 100 sena ta' pazjent [#]	0.74 kull 100 sena ta' pazjent*** [#]

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

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

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

Mill-istudju VOYAGER PAD

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

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

Il-frekwenzi huma definiti bħala:

komuni ħafna ($\geq 1/10$)

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

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

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

rari ħafna ($< 1/10,000$)

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

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

Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna	Mhux Maghruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika				
Anemija (li tinkludi l-parametri rispettivi tal-laboratorju)	Tromboċitosi (li tinkludi żieda fl-għadd tal-plejtlits) ^A , tromboċitopenija			
Disturbi fis-sistema immuni				
	Reazzjoni allergika, dermatite allergika, anġjoedima u edima allergika		Reazzjonijiet anafilattiċi inkluż xokk anafilattiku	
Disturbi fis-sistema nervuża				
Sturdament, uġiġh ta' ras	Emorragija ċerebrali u fil-kranju, sinkope			
Disturbi fl-għajnejn				
Emorragija fl-għajnejn (li tinkludi emorragija fil-konguntiva)				
Disturbi fil-qalb				
	Takikardija			
Disturbi vaskulari				
Pressjoni baxxa, ematoma				
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali				
Fsada mill-imnieher, emoptisi			Pnewmonja eosinofilika	
Disturbi gastro-intestinali				
Fsada mill-ħanek, emorragija fl-apparat gastro-intestinali (li tinkludi emorragija mir-rektum), uġiġh gastro-intestinali u addominali, dispepsja, tqalligħ, 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 (inkluż ħsara epatocellulari)		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda				
Ħakk (li jinkludi każijiet mhux komuni ta' ħakk generalizzat), raxx, ekimozi, emorraġija mill-ġilda u taħt il-ġilda	Urtikarja		Sindrome ta' Stevens-Johnson/Nekrolisi Tossika tal-Epidermide, sindrome DRESS	
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi				
Ugigh fl-estremittajiet ^A	Fsada fil-ġogi	Emorraġija fil-muskoli		Sindrome tal-kompartiment sekondarju għall-fsada
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja				
Emorraġija fl-apparat urinogenitali (li tinkludi demm fl-awrina u mestrwazzjoni esagerata ^B), indeboliment renali (li jinkludi żieda tal-kreatinina fid-demm, żieda tal-urea fid-demm) ^A				Insuffiċjenza tal-kliewi/insuffiċjenza akuta tal-kliewi sekondarja għall-fsada suffiċjenti biex tikkawża ipoperfużjoni, Nefropatija relatata ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata				
Deni ^A , edima periferali, tnaqqis fis-saħħa u l-enerġija ġenerali (li jinkludi għeja u astenja)	Ma thossokx tajjeb (li jinkludi telqa ġeneralizzata)	Edima lokalizzata ^A		
Investigazzjonijiet				
	Żieda fl-LDH ^A , żieda fil-lipase ^A , żieda fl-amylase ^A			

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

- A: osservati fil-prevenzjoni ta' VTE f'pazjenti adulti li se jagħmlu kirurgija 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 bhala mhux komuni fil-prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti wara ACS (wara intervent perkutanju fil-qalb)
- * Ġie applikat approċċ selettiv speċifikat minn qabel għall-ġbir ta' avvenimenti avversi fi studji magħżula ta' fażi III. L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ma żdieditx u ma ġiet identifikata l-ebda reazzjoni avversa tal-medicina ġdida wara l-analiżi ta' dawn l-istudji.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Minhabba l-mod ta' azzjoni farmakoloġika, l-użu ta' Xarelto jista' jkun assoċjat ma' żieda 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 żieda 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. 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 jidheru bhala dgħujfija, dehra pallida, sturdament, uġiġħ ta' ras jew nefħa mhux spjegata, qtugħ ta' nifs u xokk mhux spjegat. F'xi każijiet bhala konsegwenza ta' anemija kienu osservati sintomi ta' iskemija kardijaka bħal uġiġħ fis-sider jew aġina pectoris.

Komplikazzjonijiet 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-demem kienu rrapportati b'Xarelto. Għalhekk, il-possibbiltà ta' emorraġija għandha tkun ikkunsidrata fl-evalwazzjoni tal-kondizzjoni f'kull pazjent li jkun ingħata sustanza kontra l-koagulazzjoni tad-demem.

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

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

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

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

Immaniġġar ta' fsada

Jekk isseħħ kumplikazzjoni ta' fsada f'pazjent li qed jirċievi rivaroxaban, l-ġhoti 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 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-demem (ċelluli homor ippakkjati jew plazma friska ffrizata, skont l-anemija assoċjata jew koagulopatija) jew plejtlits, jistgħu jintużaw skont il-ħtieġa.

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effetti farmakodinamiċi

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

Fi studju dwar il-farmakoloġija klinika fuq l-inverżjoni tal-farmakodinamika ta' rivaroxaban f'individwi adulti f'saħħithom (n=22), kienu evalwati l-effetti ta' dozi 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 f'żmien 30 minuta, meta mqabbel ma' tnaqqis ta' madwar 3.5 sekondi osservat bil-PCC ta' 4 fatturi. B'kuntrast, il-PCC ta' 3 fatturi kellu

effett globali akbar u aktar mgħaġġel fuq l-inverżjoni ta' bidliet fil-ġenerazzjoni ta' thrombin endoġenu mill-PCC ta' 4 fatturi (ara sezzjoni 4.9).

Il-ħin 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

ACS

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

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

Mqabbal mal-placebo, rivaroxaban naqqas b'mod sinifikanti l-punt finali primarju kompost ta' mewt CV, MI jew puplesija. Il-benefiċċju kien immexxi minn tnaqqis f'mewt CV u MI u deher kmieni b'effett ta' trattament kostanti matul il-perjodu kollu tat-trattament (ara Tabella 4 u Figura 1). Barra dan l-ewwel punt finali sekondarju (mewt minn kull kawża, MI jew puplesija) kien imnaqqas b'mod sinifikanti.

Analiżi retrospettiva addizzjonali wriet tnaqqis nominalment sinifikanti fir-rati ta' inċidenza ta' trombożi tal-istent meta mqabbal mal-placebo (ara Tabella 4). Ir-rati ta' inċidenza għar-riżultat prinċipali ta' sigurtà (avvenimenti ta' fsada maġġuri mhux ikkawżat minn trapjant ta' bypass tal-arterja koronarja (CABG - *coronary artery bypass graft*) TIMI) kienu oġhla f'pazjenti ttrattati b'rivaroxaban milli f'pazjenti li rċewew placebo (ara Tabella 6). Madankollu, il-rati ta' inċidenza kienu bbilanċjati bejn rivaroxaban u placebo għall-komponenti ta' avvenimenti ta' fsada fatali, pressjoni baxxa li teħtieġ trattament b'sustanzi inotropiċi fil-vini u intervent kirurġiku għall-fsada kontinwa.

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

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

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

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

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

b) kontra placebo; valur p Log-Rank

* statistikament superjuri

** nominalment sinifikanti

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

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

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

b) kontra placebo; valur p Log-Rank

** nominalment sinifikanti

Tabella 6: Rizultati ta' sigurtà minn fazi III ta' ATLAS ACS 2 TIMI 51

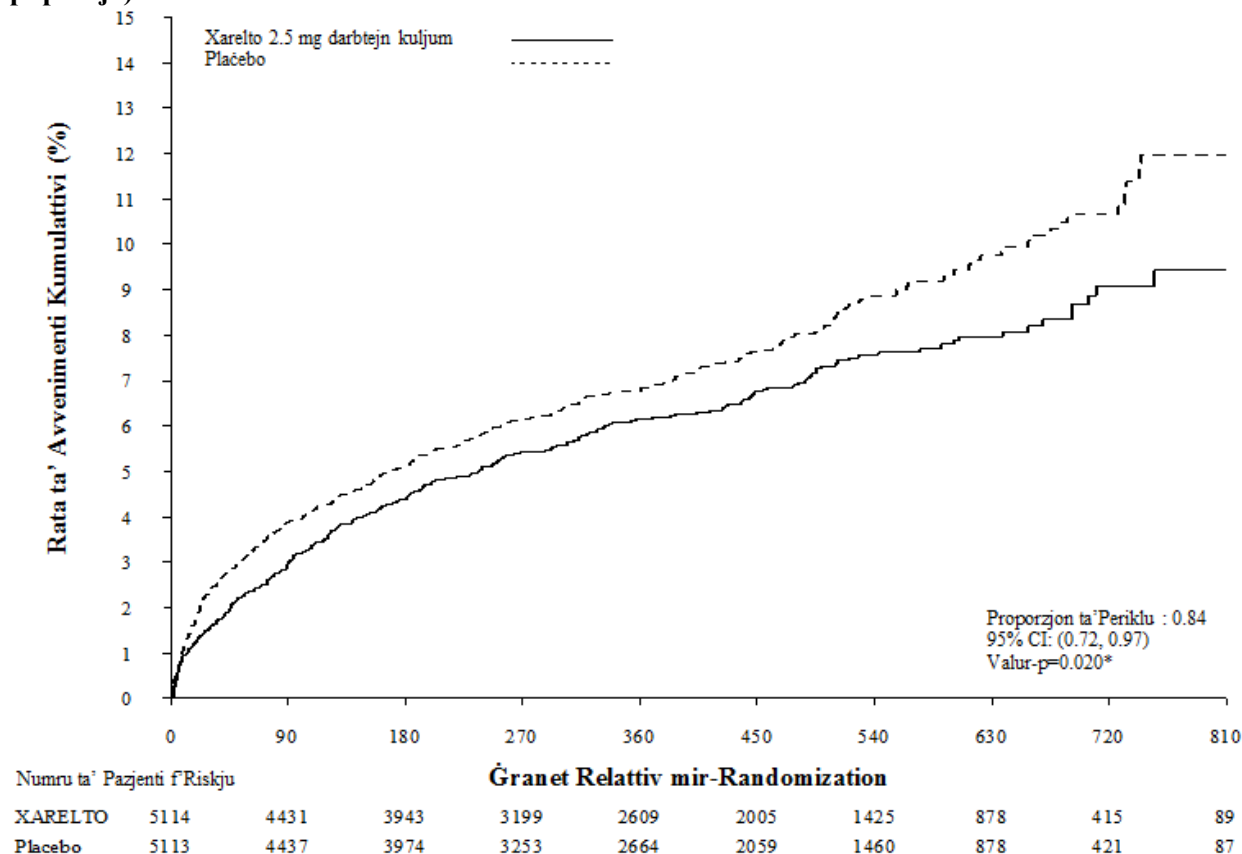
Popolazzjoni taht studju Doża ta' trattament	Pazjenti b'sindrome akut tal-koronarja reċenti ^{a)}	
	Rivaroxaban 2.5 mg, darbtejn kuljum, N=5,115 n (%) HR (95% CI) valur p ^{b)}	Plaċebo N=5,125 n(%)
Avveniment magguri ta' fsad mhux CABG TIMI	65 (1.3%) 3.46 (2.08, 5.77) p = < 0.001*	19 (0.4%)
Avveniment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

a) popolazzjoni tas-sigurtà, fuq trattament

b) kontra placebo; valur p Log-Rank

* statistikament sinifikanti

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



CAD/PAD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

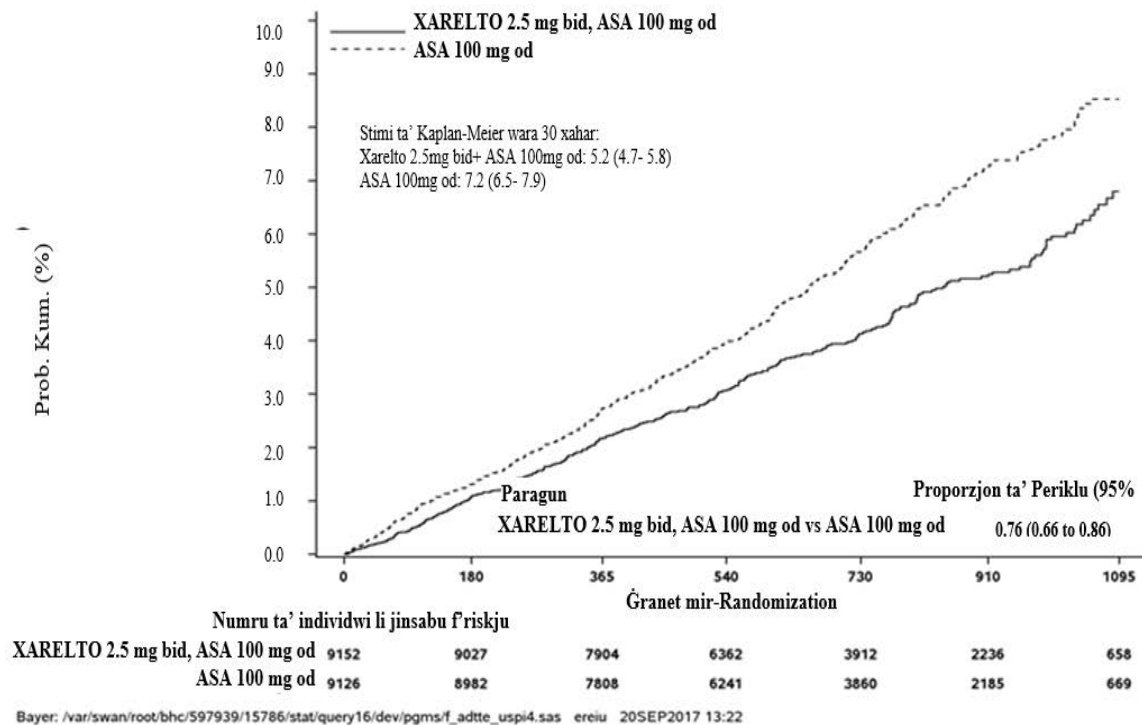
a) grupp ta' analiżi b'intenzjoni li jiġi ttrattat, analiżi primarji

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

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

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

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



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

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

Fil-prova piviali u double-blind ta' fażi III **VOYAGER PAD**, 6,564 pazjent wara proċedura reċenti b'suċċess ta' rivaskularizzazzjoni tar-rigell (permezz ta' kirurgija jew endovaskulari inklużi proċeduri ibridi) minhabba PAD sintomatika ġew assenjati b'mod każwali għal wieħed minn żewġ gruppi ta' trattament antitrombotiku: rivaroxaban 2.5 mg darbtejn kuljum flimkien ma' ASA 100 mg darba kuljum, jew għal ASA 100 mg darba kuljum, b'mod 1:1. Il-pazjenti thallew jirċievu b'mod addizzjonali doża

standard ta' clopidogrel darba kuljum għal perjodu sa 6 xhur. L-għan tal-istudju kien li jiġu murija l-effikaċja u s-sigurtà ta' rivaroxaban flimkien ma' ASA għall-prevenzjoni ta' infart mijokardijaku, puplesija iskemika, mewt CV, iskemija akuta fir-rigġel, jew amputazzjoni maġġuri ta' etjoloġija vaskulari f'pazjenti wara proċeduri reċenti b'suċċess ta' rivaskularizzazzjoni tar-rigġel minhabba PAD sintomatika. Ġew inklużi pazjenti b'età ta' ≥ 50 sena b'PAD aterosklerotika dokumentata, moderata sa severa u sintomatika fir-rigġeljn b'evidenza minn kull wiehed minn dawn li ġejjin: klinikament (jiġifieri limitazzjonijiet funzjonali), anatomikament (jiġifieri evidenza fl-immagini ta' PAD distali għall-arterja esterna tal-ileum) u emodinamikament (indici tal-għaksa-driegħ [ABI, *ankle-brachial-index*] ≤ 0.80 jew indici tas-saba' tas-sieq-driegħ [TBI, *toe-brachial-index*] ≤ 0.60 għal pazjenti mingħajr storja medika preċedenti ta' rivaskularizzazzjoni tar-rigġeljn jew ABI ≤ 0.85 jew TBI ≤ 0.65 għal pazjenti bi storja medika preċedenti ta' rivaskularizzazzjoni tar-rigġeljn). Pazjenti li jeħtieġu terapija doppja kontra l-plejtlits għal > 6 xhur, jew kwalunkwe terapija addizzjonali kontra l-plejtlits minbarra ASA u clopidogrel, jew terapija orali kontra l-koagulazzjoni, kif ukoll pazjenti bi storja medika ta' emorraġija fil-kranju, puplesija, jew TIA, jew pazjenti b'eGFR ta' < 15 mL/min ġew esklużi.

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

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

Tabella 9: Rizultati tal-effikaċja minn VOYAGER PAD ta' fazi III

Popolazzjoni tal-Istudju	Pazjenti wara proċeduri reċenti ta' rivaskularizzazzjoni tar-rigġel minhabba PAD sintomatika ^{a)}		
Dożaġġ tat-Trattament	Rivaroxaban 2.5 mg bid flimkien ma' ASA 100 mg od N=3,286 n (Riskju kumulattiv %)^{c)}	ASA 100 mg od N=3,278 n (Riskju kumulattiv %)^{c)}	Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%) ^{d)}
Rizultat primarju tal-effikaċja^{b)}	508 (15.5%)	584 (17.8%)	0.85 (0.76;0.96) p = 0.0043 ^{e)*}
- MI	131 (4.0%)	148 (4.5%)	0.88 (0.70;1.12)
- Puplesija iskemika	71 (2.2%)	82 (2.5%)	0.87 (0.63;1.19)
- Mewt CV	199 (6.1%)	174 (5.3%)	1.14 (0.93;1.40)
- Iskemija akuta f' rigġel ^{†)}	155 (4.7%)	227 (6.9%)	0.67 (0.55;0.82)
- Amputazzjoni maġġuri ta' etjoloġija vaskulari	103 (3.1%)	115 (3.5%)	0.89 (0.68;1.16)
Rizultat sekondarju tal-effikaċja			
Rivaskularizzazzjoni ta' rigġel indiċi mhux ippjanata għall-iskemija rikorrenti tar-rigġel	584 (17.8%)	655 (20.0%)	0.88 (0.79;0.99) p = 0.0140 ^{e)*}
Dhul l-isptar minhabba kawża koronarja jew periferali (rigġel) ta' natura trombotika	262 (8.0%)	356 (10.9%)	0.72 (0.62;0.85) p < 0.0001 ^{e)*}
Mortalità minn kull kawża	321 (9.8%)	297 (9.1%)	1.08 (0.92;1.27)
Avvenimenti ta' VTE	25 (0.8%)	41 (1.3%)	0.61 (0.37;1.00)

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

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

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

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

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

^{†)} iskemija akuta tar-rigġel hija definita bħala deterjorament sinifikanti f'daqqa tal-perfużjoni tar-rigġel, b'nuqqas ta' polz ġdid jew li jeħtieġ intervent terapewtiku (jiġifieri trombolisi jew trombektomija, jew rivaskularizzazzjoni urġenti), u li twassal għal dhul l-isptar

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

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

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

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

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

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

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

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

CAD flimkien ma' insuffiċjenza tal-qalb

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

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

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

żieda statistikament sinifikanti fi fsada maġġuri skont ISTH fil-grupp ta' rivaroxaban meta mqabbel mal-placebo (rata ta' avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent: 2.04 vs 1.21, HR 1.68; CI ta' 95%: 1.18 sa 2.39; p=0.003).

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

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

Fi studju sponsorjat mill-investigatur, *randomised, open-label* u b'aktar minn ċentru wieħed b'aġġudikazzjoni *blinded* tal-punt finali, rivaroxaban 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 mijokardijaċi). Ma ġewx irrappurtati avvenimenti f'pazjenti randomised għal warfarin. Fsada maġġuri seħħet f'4 pazjenti (7%) fil-grupp ta' rivaroxaban u 2 pazjenti (3%) fil-grupp ta' warfarin.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Xarelto f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-prevenzjoni ta' avvenimenti tromboembolitici (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

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

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Mid-doża mogħtija ta' rivaroxaban, madwar 2/3 tgħaddi minn degradazzjoni metabolika, u wara dan nofs

tigi eliminata mill-kliewi u n-nofs l-iehor tigi eliminata mir-rotta tal-ippurjar. L-ahhar 1/3 tad-doza moghtija tghaddi minn tnehhija renali diretta bhala 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 magguri ta' bijotrasformazzjoni. Ibbazat fuq investigazzjonijiet *in vitro*, rivaroxaban huwa substrat tal-proteini trasportaturi P-gp (P-glycoprotein) u Bcrp (proteina tar-rezistenza ghall-kanċer tas-sider).

Rivaroxaban mhux mibdul huwa l-aktar kompost importanti fil-plazma umana, minghajr il-prezenza tal-ebda metaboliti magguri jew attivi fic-cirkulazzjoni. Bi tnehhija sistemika ta' madwar 10 l/siegħa, rivaroxaban jista' jigi kklassifikat bhala sustanza li titneħħa mill-gisem bil-mod. Wara għoti fil-vini ta' doza 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-plazma sseħħ b'*half-lives* terminali ta' 5 sa 9 sigħat f'individwi zghazagh, 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 oghla fil-plazma minn pazjenti iżgħar, b'valuri medji ta' l-AUC madwar 1.5 darbiet oghla, primarjament minhabba tnehhija totali u renali mnaqqsa (apparenti). L-ebda agġustament fid-doza ma huwa meħtieġ.

Kategoriji ta' piż differenti

Estremitajiet fil-piż tal-gisem (< 50 kg jew > 120 kg) kellhom biss influwenza zghira fuq il-konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plazma (inqas minn 25%). L-ebda agġustament fid-doza 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'cirrozi, b'indeboliment epatiku hafif (ikklassifikat bhala Child Pugh A), urew biss tibdil minuri fil-farmakokinetika ta' rivaroxaban (zieda medja ta' 1.2 darbiet fl-AUC ta' rivaroxaban), kważi komparabbli mal-grupp ta' kontroll korrispondenti magħmul minn persuni b'saħħithom. F'pazjenti b'cirrozi, b'indeboliment epatiku moderat (ikklassifikat bhala Child Pugh B), l-AUC medja ta' rivaroxaban zdieget b'mod sinifikanti bi 2.3 darbiet meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom. AUC mhux imwahhal zdieget b'2.6 darbiet. Dawn il-pazjenti kellhom ukoll eliminazzjoni ta' rivaroxaban mill-kliewi mnaqqsa, simili għall-pazjenti b'indeboliment renali moderat. M'hemmx tagħrif f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied.

L-inibizzjoni ta' l-attività ta' fattur Xa zdieget b'fattur ta' 2.6 f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom; it-titwil ta' PT zdieget 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'cirrozi, b'Child Pugh B u C (ara sezzjoni 4.3).

Indeboliment renali

Kien hemm zieda fl-espożizzjoni ta' rivaroxaban li kienet korrelata ma' tnaqqis fil-funzjoni renali, kif stmata permezz tal-kejl tat-tnehhija tal-kreatinina. F'individwi b'indeboliment renali hafif (tnehhija tal-kreatinina ta' 50 - 80 ml/min), moderat (tnehhija tal-kreatinina ta' 30 - 49 ml/min) u sever (tnehhija tal-kreatinina ta' 15 - 29 ml/min), il-konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plazma (AUC) kienu miżjuda b'1.4, 1.5 u 1.6 darbiet rispettivament. Židiet korrispondenti fl-effetti farmakodinamiċi kienu aktar prominenti. F'individwi b'indeboliment renali hafif, moderat u sever, l-inibizzjoni totali ta' l-attività ta'

fattur Xa ždiedet b' fattur ta' 1.5, 1.9 u 2.0 rispettivament, meta mqabbla ma' voluntiera b' saħħithom; t-titwil ta' PT ždied b' mod simili b' fattur ta' 1.3, 2.2 u 2.4 rispettivament. M'hemm l-ebda tagħrif f' pazjenti bi tneħħija tal-krejtatinina ta' < 15 ml/min.

Minħabba 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-krejtatinina ta' < 15 ml/min. Rivaroxaban għandu jintuża b' attenzjoni f' pazjenti bi tneħħija tal-krejtatinina ta' 15 - 29 ml/min (ara sezzjoni 4.4).

Data farmakokinetika f' pazjenti

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

Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.3 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-frieh 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/avanzata, dbabar multipli ta' kulur ċar fil-fwied) u žieda 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 FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Lactose monohydrate
Hypromellose (2910)
Sodium laurilsulfate
Magnesium stearate

Kisja b'rita

Macrogol (3350)

Hypromellose (2910)

Titanium dioxide (E 171)

Iron oxide isfar (E 172)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Pilloli mfarrka

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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

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

Kaxxi tal-kartun li fihom 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 jew 196 pillola miksija b'rita f'folji tal-fojl tal-PP/Alu.

Kaxxi tal-kartun li fihom 10 x 1 jew 100 x 1 pillola miksija b'rita f'folji tal-fojl tal-PP/Alu perforati b'doża waħda.

Pakketti multipli li fihom 10 pakketti ta' 10 x 1 (100 pillola miksija b'rita) f'folji tal-fojl tal-PP/Alu perforati b'doża waħda.

Kaxxi tal-kartun li fihom 14-il pillola miksija b'rita f'folji tal-fojl tal-PVC/PVDC/Alu.

Fliexken tal-HDPE b'għatu bil-kamin tal-PP li fihom 100 pillola miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

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

Tifrik tal-pilloli

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

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

Bayer AG

51368 Leverkusen

Il-Ġermanja

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

EU/1/08/472/025-035, EU/1/08/472/041, EU/1/08/472/046-047

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 30 ta' Settembru 2008

Data tal-aħhar tiġdid: 22 ta' Mejju 2018

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xarelto 10 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg rivaroxaban.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 26.51 mg ta' lactose (bħala monohydrate), ara sezzjoni 4.4.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Pilloli ta' kulur aħmar ċar, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat (dijametru 6 mm, raġġ ta' kurvatura 9 mm) immarkati bis-salib tal-BAYER fuq naħa waħda, u b'"10" u trijangolu fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Pożoloġija

Prevenzjoni ta' VTE f'pazjenti adulti li qed jagħmlu kirurgija ippjanata 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-kirurgija, 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' kirurgija ortopedika.

- Għall-pazjenti li jkollhom kirurgija maġġuri fil-ġenbejn, huwa rakkomandat trattament li jdum 5 ġimgħat.
- Għall-pazjenti li jkollhom kirurgija maġġuri fl-irkoppa, huwa rakkomandat trattament li jdum ġimagħtejn.

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

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

Id-doża rakkomandata għat-trattament inizjali ta' DVT jew PE akuti hija ta' 15 mg darbtejn kuljum għall-ewwel tliet gimgħat 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'Xarelto 10 mg darba kuljum, għandha tiġi kkunsidrata doża ta' Xarelto 20 mg darba kuljum.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hemm potenzjal ta' attività kontra l-koagulazzjoni inadegwata matul bidla minn Xarelto għal VKA. Attività kontra l-koagulazzjoni adegwata kontinwa għandha tkun assigurata matul kull bidla għal sustanzi kontra l-koagulazzjoni alternattivi. Għandu jiġi nnutat li Xarelto jista' jikkontribwixxi għal INR elevat. F'pazjenti li qed jaqilbu minn Xarelto għal VKA, VKA għandu jingħata fl-istess waqt sakemm l-INR ikun ≥ 2.0 . Għall-ewwel jumejn tal-perijodu ta' bidla, għandu jintuza d-dożaġġ standard tal-bidu ta' VKA

segwit minn dożaġġ ta' VKA, kif iggwidat minn testijiet tal-INR. Waqt li l-pazjenti jkunu fuq Xarelto 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' Xarelto. Ladarba jitwaqqaf Xarelto 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 Xarelto

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

Data klinika limitata għal pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-krejinina ta' 15 - 29 ml/min) tindika li konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma jizdiedu b'mod sinifikanti. Għalhekk, Xarelto 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).

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

Indeboliment epatiku

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

Popolazzjoni anzjana

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

Piż tal-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' Xarelto pilloli ta' 10 mg fit-tfal b'età mit-twelid sa 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli. Għalhekk, Xarelto pilloli ta' 10 mg mhux rakkomandat għall-użu fit-tfal taht it-18-il sena.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Xarelto huwa għall-użu orali.

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

Tfarrak tal-pilloli

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Fsada attiva ta' sinifikanza klinika.

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

Trattament flimkien ma' kwalunkwe sustanza oħra kontra l-koagulazzjoni tad-demem, 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-demem (warfarin, dabigatran etexilate, apixaban, eċċ) ħlief f'ċirkustanzi speċifiċi ta' bidla tat-terapija kontra l-koagulazzjoni (ara sezzjoni 4.2) jew meta UFH tingħata f'dożi meħtieġa biex jinżamm kateter ċentrali f'vina jew arterja miftuħ (ara sezzjoni 4.5).

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

Tqala u treddiġ (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

Riskju ta' emorraġija

Bħal b'sustanzi oħra kontra l-koagulazzjoni tad-demem, pazjenti li qed jiehdu Xarelto 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' Xarelto għandu jitwaqqaf jekk isseħħ emorraġija severa (ara sezzjoni 4.9).

Fl-istudji kliniċi fsad mill-mukuża (jiġifieri epistassi, mill-ħanek, gastro-intestinali, mill-apparat ġenitali u tal-awrina inklużi fsada mhux normali mill-vaġina jew zieda 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 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 Xarelto għal prevenzjoni ta' VTE wara kirurġija ppjanata ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa, dan jista' jsir permezz ta' eżaminazzjoni fiżika regolari tal-pazjenti, osservazzjoni mill-qrib tal-ħruġ ta' likwidu mill-ferita kirurġika u kejl perjodiku ta' l-emoglobina.

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

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

Indeboliment renali

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

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

Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra

L-użu ta' Xarelto 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 (e.ż. ritonavir). Dawn is-sustanzi attivi huma inibituri qawwija kemm ta' CYP3A4 kif ukoll ta' P-gp, u għalhekk jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma sa grad li jkun klinikament rilevanti (medja ta' 2.6 darbiet) li jista' jwassal għal żjieda fir-riskju ta' fsada (ara sezzjoni 4.5).

Għandu jkun hemm attenzjoni jekk il-pazjenti huma 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-plejtlits jew inibituri selettivi ta' teħid mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs - *serotonin reuptake inhibitors*), u inibituri ta' teħid mill-ġdid ta' serotonin norepinephrine (SNRIs - *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*). Għall-pazjenti f'riskju ta' mard gastro-intestinali ulċerattiv jista' jiġi kkunsidrat trattament profilattika 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 miksuba ta' fsada
- pressjoni għolja severa mhux ikkontrollata fl-arterji
- mard gastro-intestinali ieħor mingħajr ulċeri attivi li potenzjalment jista' jwassal għal komplikazzjonijiet ta' fsada (eż. marda infjammatorja tal-musrana, 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 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' Xarelto ma' għewx studjati f'pazjenti b'valvs tal-qalb prostetiċi; għalhekk, m'hemmx *data* li ssostni li Xarelto jipprovdi attività kontra l-koagulazzjoni adegwata f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti. Trattament b'Xarelto 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 mhumiex 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 miżjudi ta' avvenimenti trombotiċi rikorrenti mqabbla ma' terapija ta' antagonisti tal-vitamina K.

Kirurgija tal-ksur tal-ġenbejn

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

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

Xarelto mhux rakkomandat bħala alternattiv għall-eparina mhux frazzjonizzata f'pazjenti b'emboliżmu pulmonari li huma emodinamikament instabli jew li jistgħu jirċievu trombolisi jew embolektomija pulmonari peress li s-sigurtà u l-effikaċja ta' Xarelto ma' għewx stabbiliti f'dawn is-sitwazzjonijiet kliniċi.

Anestesija jew titqib fis-sinla tad-dahar/epidurali

Meta tintuża anestesija newro-assjali (asesesija fis-sinla tad-dahar/epidurali) jew titqiba fis-sinla tad-dahar/epidurali, pazjenti ttrattati b'sustanzi antitrombotiċi għall-prevenzjoni ta' komplikazzjonijiet tromboemboliċi, huma friskju li jiżviluppaw ematoma epidurali jew fis-sinla 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-kirurgija, 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-sinla 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-bużżeġa ta' l-awrina). Jekk ikun osservat kompromess newroloġiku, ikunu meħtieġa dijanjosi u trattament urġenti. Qabel ma jsir intervent newro-assjali, it-tabib għandu jikkunsidra l-benefiċċju potenzjali kontra r-riskju f'pazjenti li jkun ngħataw mediċina kontra l-koagulazzjoni tad-demm, jew f'pazjenti li jkun 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-sinla tad-dahar) jew titqiba fis-sinla tad-dahar, ikkunsidra l-profil farmakokinetiku ta' rivaroxaban. Tqegħid jew tneħħija ta' kateter epidurali jew titqiba lumbari huwa l-aħjar li jitwettqu meta l-effett kontra l-koagulazzjoni ta' rivaroxaban huwa stmat li hu baxx (ara sezzjoni 5.2). Għandhom jgħaddu mill-inqas 18-il siegħa wara l-aħħar għoti ta' rivaroxaban qabel it-tneħħija ta' kateter epidurali. Wara t-tneħħija tal-kateter, għandhom jgħaddu mill-inqas 6 sigħat qabel tingħata id-doża li jmiss ta' rivaroxaban.

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

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

Jekk tkun meħtieġa proċedura invażiva jew intervent kirurġiku, Xarelto 10 mg għandu jitwaqqaf mill-inqas 12-il siegħa qabel l-intervent, jekk hu possibbli u skont il-għudizzju kliniku tat-tabib. Jekk il-

proċedura ma tistax tiġi ttardjata r-riskju oġhla ta' fsada għandu jiġi evalwat kontra l-urgenza tal-intervent.

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

Popolazzjoni anzjana

Żieda fl-età tista' iżżid ir-riskju emorragiku (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-oġhla riskju għal dawn ir-reazzjonijiet kmieni fil-kors tat-terapija: fil-maġġoranza tal-każijiet il-bidu tar-reazzjoni sseħħ fl-ewwel ġimgħat ta' trattament. Rivaroxaban għandu jitwaqqaf mal-ewwel dehra ta' raxx sever tal-ġilda (eż. li jkun qed jinfirex, qawwi u/jew bl-infafet), jew kwalunkwe sinjal ieħor ta' sensittività eċċessiva flimkien ma' leżjonijiet fil-mukoża.

Informazzjoni dwar sustanzi mhux attivi

Xarelto 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

Inibituri ta' CYP3A4 u ta' P-gp

L-għoti ta' rivaroxaban flimkien ma' ketoconazole (400 mg darba kuljum) jew ritonavir (600 mg darbtejn kuljum), wasslu għal żjieda ta' 2.6 darbjet / 2.5 darbjet fil-medja ta' l-AUC ta' rivaroxaban, u żjieda ta' 1.7 darbjet / 1.6 darbjet fil-medja ta' C_{max} ta' rivaroxaban, b'żidiet sinifikanti fl-effetti farmakodinamiċi li jistgħu jwasslu għal żjieda fir-riskju ta' fsada. Għalhekk, l-użu ta' Xarelto 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. 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 darbjet fil-medja ta' l-AUC ta' rivaroxaban u żjieda ta' 1.4 darbjet f' C_{max} . L-interazzjoni ma' clarithromycin x'aktarx li mhix klinikament rilevanti fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti iżda tista' tkun potenzjalment sinifikanti f'pazjenti b'riskju għoli. (Għall-pazjenti b'indeboliment renali: ara sezzjoni 4.4).

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

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

Fluconazole (400 mg darba kuljum), ikkunsidrat bħala inibitur moderat ta' CYP3A4, wassal għal żjieda ta' 1.4 darbjet fl-AUC medja ta' rivaroxaban u żjieda ta' 1.3 darbjet f' C_{max} medja. L-interazzjoni ma'

fluconazole x' aktarx li mhix klinikament rilevanti fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti iżda tista' tkun potenzjalment sinifikanti f' pazjenti b' riskju għoli. (Għall-pazjenti b' indeboliment renali: ara sezzjoni 4.4).

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

Sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm

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

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

Ma kienu osservati l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi jew farmakodinamiċi ta' sinifikanza klinika meta rivaroxaban inghata 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 tinghata 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) ziedet il-hin ta' prothrombin/INR (Neoplastin) aktar minn b' mod addittiv (jistgħu jiġu osservati valuri individwali ta' INR sa 12), filwaqt li l-effetti fuq aPTT, inibizzjoni tal-attività ta' fattur Xa u l-potenzjal ta' thrombin endoġenu kienu addittivi.

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

Jekk ikun mixtieq li jiġu ttestjati l-effetti farmakodinamiċi ta' warfarin matul il-perijodu ta' bidla, il-kejl ta' INR jista' jintuża f' C_{trough} ta' rivaroxaban (24 siegħa wara t-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-għoti ta' rivaroxaban flimkien ma' l-indottur qawwi ta' CYP3A4, rifampicin , wassal għal tnaqqis ta' madwar 50% fl-AUC medja ta' rivaroxaban, bi tnaqqis parallel fl-effetti farmakodinamiċi tiegħu. L-użu ta' rivaroxaban flimkien ma' indotturi qawwija oħrajn ta' CYP3A4 (e.ż. phenytoin, carbamazepine, phenobarbital jew St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)), jista' jwassal ukoll għal tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma. Għalhekk għoti flimkien ta' indotturi qawwija ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat sakemm il-pazjent ma jkunx osservat mill-viċin għal sinjali u sintomi ta' trombozi.

Terapiji fl-istess waqt oħrajn

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

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

Parametri tal-laboratorju

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Xarelto ma ġewx stabbiliti f'nisa tqal. Studji fl-animali 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, Xarelto 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' Xarelto ma ġewx stabbiliti f'nisa li jkunu qed ireddgħu. Tagħrif mill-animali jindika li rivaroxaban jitneħħa fil-ħalib. Għalhekk, Xarelto 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

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

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

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

Tabella 1: Numru ta' pazjenti studjati, id-doża totali ta' kuljum u t-tul massimu 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-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-atrju mhux valvulari	7,750	20 mg	41 xahar
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti wara sindrome akut tal-koronarja (ACS - <i>acute coronary syndrome</i>)	10,225	5 mg jew 10 mg rispettivament, mogħti flimkien ma' ASA jew flimkien ma' ASA u clopidogrel jew ticlopidine	31 xahar
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti b'CAD/PAD	18,244	5 mg mogħtija flimkien ma' ASA jew 10 mg waħedhom	47 xahar
	3,256**	5 mg mogħtija flimkien ma' ASA	42 xahar

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

** Mill-istudju VOYAGER PAD

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

Tabella 2: Rati ta’ avvenimenti ta’ fsada* u anemija f’pazjenti esposti għal rivaroxaban matul l-istudji kompluti ta’ fazi 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-atrju 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, irrapportati u aġġudikati.

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

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

Mill-istudju VOYAGER PAD

Lista f’ tabella ta’ reazzjonijiet avversi

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

Il-frekwenzi huma definiti bħala:

komuni ħafna ($\geq 1/10$)

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

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

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

rari ħafna ($< 1/10,000$)

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

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

Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika				
Anemija (li tinkludi l-parametri rispettivi tal-laboratorju)	Tromboċitosi (li tinkludi żjeda fl-għadd tal-plejtlits) ^A , tromboċitopenija			
Disturbi fis-sistema immuni				
	Reazzjoni allergika, dermatite allergika, anġjoedima u edima allergika		Reazzjonijiet anafilattiċi inkluż xokk anafilattiku	
Disturbi fis-sistema nervuża				
Sturdament, uġiġħ ta' ras	Emorraġija ċerebrali u fil-kranju, sinkope			
Disturbi fl-għajnejn				
Emorraġija fl-għajnejn (li tinkludi fsada fil-konguntiva)				
Disturbi fil-qalb				
	Takikardija			
Disturbi vaskulari				
Pressjoni baxxa, ematoma				
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali				
Fsada mill-imnieħer, emoptisi			Pnewmonja eosinofilika	
Disturbi gastro-intestinali				
Fsada mill-ħanek, emorraġija fl-apparat gastro-intestinali (li tinkludi emorraġija mir-rektum), uġiġħ gastro-intestinali u addominali, dispepsja, tqalligh, stitikezza ^A , dijarea, rimettar ^A	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 minghajr 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, ekimoži, emorraġija mill-ġilda u taħt il-ġilda	Urtikarja		Sindrome ta' Stevens-Johnson/Nekrolis i Tossika tal-Epidermide, sindrome DRESS	
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi				
Uġiġh fl-estremittajiet ^A	Fsada fil-ġogi	Emorraġija fil-muskoli		Sindrome tal-kompartiment sekondarju għall-fsada
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja				
Emorraġija fl-apparat urinogenitali (li tinkludi demm fl-awrina u mestrwazzjoni esagerata ^B), indeboliment renali (li jinkludi żieda tal-krejinina fid-demm, żieda tal-urea fid-demm) ^A				Insuffiċjenza tal-kliewi/insuffiċjenza akuta tal-kliewi sekondarja għall-fsada suffiċjenti biex tikkawża ipoperfużjoni, Nefropatija relatata ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata				
Deni ^A , edima periferali, tnaqqis fis-saħħa u l-enerġija ġenerali (li jinkludi għeja u astenja)	Ma tħossokx tajjeb (li jinkludi telqa ġeneralizzata)	Edima lokalizzata ^A		
Investigazzjonijiet				
	Żjieda fl-LDH ^A , żjieda fil-lipase ^A , żjieda fl-amylase ^A			

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

- A: osservati fil-prevenzjoni ta' VTE f'pazjenti adulti li se jagħmlu kirurġija ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa ppjanata
- B: osservata 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)
- * 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 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 farmakologika, l-użu ta' Xarelto 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-muġuza (jiġifieri epistassi, mill-hanek, gastro-intestinali, sistema ġenitali u tal-awrina inklużi fsada mhux normali mill-vaġina jew zieda ta' fsada menstrwali) u anemija kienu osservati aktar ta' spiss waqt 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. 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 mestwali tista' tkun intensifikata u/jew imtawwla. Komplikazzjonijiet emorraġiċi jistgħu jidheru bħala dgħufija, dehra pallida, sturdament, uġiġħ ta' ras jew nefha mhux spjegata, qtugħ ta' nifs u xokk mhux spjegat. F'xi każijiet bħala konsegwenza ta' anemija kienu osservati sintomi ta' iskemija kardijaka bħal uġiġħ fis-sider jew angina pectoris.

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

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 komplikazzjonijiet 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 supratherapewtiċi ta' 50 mg rivaroxaban jew aktar. Hemm disponibbli sustanza speċifika li treġġa' lura (andexanet alfa) li tantagonizza l-effett farmakodinamiku ta' rivaroxaban (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' andexanet alfa).

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

Immaniġġar ta' fsada

Jekk isseħħ kumplikazzjoni ta' fsada f'pazjent li qed jirċievi rivaroxaban, l-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 ħomor ippakkjati jew plażma friska ffrizata, skont l-anemija assoċjata jew koagulopatija) jew plejtlits, jistgħu jintużaw skont il-ħtieġa.

Jekk il-fsada ma tkunx tista' tiġi kkontrollata permezz tal-miżuri msemmija fuq, għandu jiġi kkunsidrat l-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 attivatt (APCC) jew fattur VIIa rikombinanti (r-FVIIa). Madankollu, bħalissa hemm esperjenza klinika limitata ħafna bl-użu ta' dawn il-prodotti mediċinali f'individwi li jkunu qed jirċievu rivaroxaban. Ir-rakkomandazzjoni hija bbażata wkoll fuq tagħrif mhux kliniku limitat. Għoti mill-ġdid ta' fattur VIIa rikombinanti għandu jiġi kkunsidrat u ttitrat skont it-titjib tal-fsada. Skont id-disponibilità lokali, konsultazzjoni ma' espert tal-koagulazzjoni għandha tiġi kkunsidrata f'każ ta' fsad magġuri (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 Proprietajiet 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-rota intrinsika u ekstrinsika tal-kaskata tal-koagulazzjoni tad-demem, u b'hekk jinibixxi kemm il-formazzjoni ta' thrombin kif ukoll l-iżviluppi ta' trombi. Rivaroxaban ma jinibixxi thrombin (fattur II attivatt) 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-ħin ta' protrombin (PT) huwa nfluwenzat minn rivaroxaban b'mod li jiddependi mid-doża, b'korrelazzjoni mill-qrib mal-konċentrazzjonijiet fil-plażma (valur $r = 0.98$). Reaġents oħrajn jagħtu riżultati differenti. Il-qari tar-riżultat għal PT għandha ssir 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 magġuri, il-*percentiles* 5/95 għal PT (Neoplastin) 2 - 4 sigħat wara li tittiehed il-pillola (i.e. fil-ħin 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' dozi 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-inverzjoni ta' bidliet fil-generazzjoni ta' thrombin endoġenu mill-PCC ta' 4 fatturi (ara sezzjoni 4.9).

Il-hin parzjali ta' tromboplastin attiv (aPTT) u HepTest ukoll huma mtawwla b'mod li jiddependi mid-doża; madankollu, dawn mhumiex irrakkomandati biex jevalwaw l-effett farmakodinamiku ta' rivaroxaban. M'hemmx bżonn ta' monitoraġġ tal-parametri tal-koagulazzjoni waqt 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-riglejn. 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'enoaparin.

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	Rivaroxaban 10 mg od 35 ± 4 ijiem	Enoxaparin 40 mg od 35 ± 4 ijiem	p	Rivaroxaban 10 mg od 35 ± 4 ijiem	Enoxaparin 40 mg od 12 ± 2 ijiem	p	Rivaroxaban 10 mg od 12 ± 2 ijiem	Enoxaparin 40 mg od 12 ± 2 ijiem	p
VTE totali	18 (1.1%)	58 (3.7%)	<0.001	17 (2.0%)	81 (9.3%)	<0.001	79 (9.6%)	166 (18.9%)	<0.001
VTE maġġuri	4 (0.2%)	33 (2.0%)	<0.001	6 (0.6%)	49 (5.1%)	<0.001	9 (1.0%)	24 (2.6%)	0.0
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 pivali randomised.

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

Il-programm kliniku ta' rivaroxaban kien maħsub biex juri l-effikaċja ta' rivaroxaban fit-trattament

inizjali u kontinwu ta' DVT u PE akuti u l-prevenzjoni ta' rikorrenza.

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

F'Einstein DVT 3,449 pazjent b'DVT akuta ġew studjati għat-trattament ta' DVT u l-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti (pazjenti li pprezentaw b'PE sintomatiku kienu esklużi minn dan l-istudju). It-tul tat-trattament kien għal 3, 6 jew 12-il xahar u dan kien jiddependi mill-ġudizzju kliniku tal-investigatur. Għat-trattament inizjali ta' 3 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 jjiem 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' dożagġ terapewtiku kontinwu ta' sustanza kontra l-koagulazzjoni ġew esklużi mill-istudju. It-tul tat-trattament kien sa 12-il xahar skont id-*data* individwali tar-randomisation (medjan: 351 jum). Rivaroxaban 20 mg darba kuljum u rivaroxaban 10 mg darba kuljum ġew imqabbli ma' 100 mg acetylsalicylic acid darba kuljum.

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

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

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

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

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

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

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

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

Fl-istudju Einstein PE (ara Tabella 6) rivaroxaban intwera li mhux inferjuri għal enoxaparin/VKA għar-riżultat primarju tal-effikaċja ($p=0.0026$ (test għal nuqqas ta' inferjorità); HR: 1.123 (0.749 – 1.684)). Il-benefiċċju kliniku nett speċifikat minn qabel (riżultat primarju tal-effikaċja flimkien ma' avvenimenti ta' fsada maġġuri) kien irrappurtat b'HR ta' 0.849 ((CI ta' 95%: 0.633 - 1.139), valur p nominali $p=0.275$). Valuri tal-INR kienu fil-firxa terapewtika medja ta' 63% tal-hin għat-tul medju ta' trattament ta' 215-il jum, u 57%, 62%, u 65% tal-hin fil-gruppi b'intenzjoni ta' tul ta' trattament ta' 3, 6, u 12-il xahar, rispettivament. Fil-grupp ta' enoxaparin/VKA, ma kien hemm l-ebda relazzjoni ċara bejn il-livell ta' TTR medju ċentrali (Hin fil-Firxa ta' INR Immirat ta' 2.0 - 3.0) fit-*tertiles* tal-istess daqs u l-inċidenza ta' VTE rikorrenti ($p=0.082$ għall-interazzjoni). Fl-oġhla *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'noxaparin/VKA (11.4% (274/2405)). L-inċidenza tar-riżultat sekondarju tas-sigurtà (avvenimenti ta' fsada maġġuri) kienet aktar baxxa fil-grupp ta' rivaroxaban (1.1% (26/2412)) milli fil-grupp ta' enoxaparin/VKA (2.2% (52/2405)) b'HR ta' 0.493 (CI ta' 95%: 0.308 - 0.789).

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

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

Fsada maġġuri jew mhux maġġuri iżda klinikament rilevanti	249 (10.3%)	274 (11.4%)
Avvenimenti ta' fsada maġġuri	26 (1.1%)	52 (2.2%)

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

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

- a) Rivaroxaban 15 mg darbtejn kuljum għal 3 ġimgħat segwit minn 20 mg darba kuljum
b) Enoxaparin għal tal-inqas 5 ijiem, flimkien ma' u segwit minn VKA
* $p < 0.0001$ (nuqqas ta' inferjorità għal HR speċifikat minn qabel ta' 1.75); HR: 0.886 (0.661 - 1.186)

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

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

darba kuljum meta mqabbel mal-plaċebo.

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

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

a) Rivaroxaban 20 mg darba kuljum

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

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

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

Popolazzjoni taht studju	3,396 pazjent komplew il-prevenzjoni ta' tromboemboliżmu rikorrenti fil-vini		
Doża tat-trattament	Rivaroxaban 20 mg 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, twestaq 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-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 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 urogenitali u 0.41 (CI ta' 95% 0.31 - 0.54) għal fsada ohra.

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

Fi studju sponsorjat mill-investigatur, *randomised, open-label* u b'aktar minn ċentru wieħed b'aġġudikazzjoni *blinded* tal-punt finali, rivaroxaban gie mqabbel ma' warfarin f'pazjenti bi storja ta' trombozi, 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 irregjistrati 120 pazjent minhabba avvenimenti eċċessivi fost pazjenti fil-grupp ta' rivaroxaban. Segwitu medju kien ta' 569 jum. 59 pazjent kienu randomised għal rivaroxaban 20 mg (15 mg għal pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina (CrCl - *creatinine clearance*) < 50 mL/min) u 61 għal warfarin (INR 2.0-3.0). Avvenimenti tromboemboliċi seħħew fi 12% tal-pazjenti randomised għal rivaroxaban (4 puplesiji iskemiċi u 3 infarti mijokardjaċi). Ma ġewx irrappurtati avvenimenti f'pazjenti randomised għal warfarin. Fsada maġġuri seħħet f'4 pazjenti (7%) fil-grupp ta' rivaroxaban u 2 pazjenti (3%) fil-grupp ta' warfarin.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Xarelto f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-prevenzjoni ta' avvenimenti tromboemboliċi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Rivaroxaban huwa assorbit malajr b'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, irrispettivament minn jekk il-pazjent ikunx sajjem jew wara l-ikel. Tehid ma' l-ikel ma jaffettwax l-AUC jew C_{max} ta' rivaroxaban fid-doża ta' 2.5 mg u 10 mg. Pilloli ta' Rivaroxaban 2.5 mg u 10 mg jistgħu jittiehdu mal-ikel jew minghajr ikel. Il-farmakokinetika ta' Rivaroxaban hija kważi lineari sa madwar 15 mg darba kuljum. F'dozi aktar għoljin rivaroxaban juri assorbiment limitat mid-dissoluzzjoni bi tnaqqis fil-bijodisponibilità u rata ta' assorbiment imnaqqsa b'żjieda fid-doża. Dan jidher aktar fi stat sajjem milli wara l-ikel. Il-varjabilità fil-farmakokinetika ta' rivaroxaban hija moderata b'varjabilità bejn l-individwi (CV%) li tvarja minn 30% sa 40%, minbarra l-ġurnata tal-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 C_{max} imqabbel mal-pillola meta granulat ta' rivaroxaban jintreħa fil-musrana prossimali ż-żgħira. L-esponiment jiġi mnaqqas aktar meta rivaroxaban jintreħa fil-musrana distali ż-żgħira, jew fil-kolon axxendenti. Għalhekk l-għoti ta' rivaroxaban bogħod mill-istonku għandu jiġi evitat peress li dan jista' jwassal għal assorbiment imnaqqas u esponiment relatat ma' rivaroxaban.

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

Distribuzzjoni

It-twaħħil mal-proteini fil-plażma fil-bnedmin huwa għoli, ta' madwar 92% sa 95%, bl-albumina fis-serum li hija l-komponent ta' twaħħil ewlieni. Il-volum ta' distribuzzjoni huwa moderat b' V_{ss} 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-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 magġuri 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 magġuri jew attivi fiċ-ċirkulazzjoni. Bi tneħħija sistemika ta' madwar 10 l/siegha, rivaroxaban jista' jiġi kklassifikat bħala sustanza li titneħħa mill-ġisem bil-mod. Wara għoti fil-vini ta' doża ta' 1 mg il-*half-life* 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 siegha fl-anzjani.

Popolazzjonijiet speċjali

Sess

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

Popolazzjoni anzjana

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

Kategoriji ta' piż differenti

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

Differenzi bejn ir-razez

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

Indeboliment epatiku

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

L-inibizzjoni 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 żdiedet b'mod simili b'fattur ta' 2.1. Pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied kienu aktar sensitivi għal rivaroxaban u wasslu għal relazzjoni ta' PK/PD aktar wieqfa bejn il-konċentrazzjoni u PT.

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

Indeboliment renali

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

titwil ta' PT ždied b' mod simili b' fattur ta' 1.3, 2.2 u 2.4 rispettivament. M'hemm l-ebda tagħrif f' pazjenti bi tneħħija tal-krejtatinina ta' <15 ml/min.

Minħabba 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-krejtatinina ta' < 15 ml/min. Rivaroxaban għandu jintuża b' attenzjoni f' pazjenti bi tneħħija tal-krejtatinina 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 wieħed u ieħor 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-għoti ta' firxa wiesgħa ta' doži (5 – 30 mg darbtejn kuljum). Ir-relazzjoni bejn il-konċentrazzjoni ta' rivaroxaban u l-attività tal-fattur Xa kienet deskritta l-aħjar permezz ta' mudell ta' E_{max} . Għal PT, il-mudell ta' interċett lineari ġeneralment iddeskriva t-tagħrif aħjar. Skond ir-reagents differenti ta' PT li ntużaw, *is-slope* varjat b' mod konsiderevoli. Meta ntuża Neoplastin PT, PT fil-linja baži kien madwar 13 s u *s-slope* kienet madwar 3 sa 4 s/(100 mcg/l). Ir-rizultati ta' l-analizi 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 baži kienu nfluwenzati mill-kirurgija u rriżultaw f' differenza bejn *is-slope* tal-konċentrazzjoni-PT fil-ġurnata wara l-kirurgija 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' 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-frieh, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

L-effetti osservati fi studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fil-bičča 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 žjieda fl-inċidenza ta' deformazzjonijiet komuni, kif ukoll bidliet fis-sekonda. Fi studji qabel u wara t-twelid fil-firien, kienet osservata vijabilità mnaqqsa tal-wild f' doži li kienu tossiċi għall-ommijiet.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose

Croscarmellose sodium

Lactose monohydrate

Hypromellose (2910)

Sodium laurilsulfate

Magnesium stearate

Kisja b'rita

Macrogol (3350)

Hypromellose (2910)

Titanium dioxide (E 171)

Iron oxide aħmar (E 172)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Pilloli mfarrka

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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

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

Kaxxi tal-kartun li fihom 5, 10, 14, 28, 30 jew 98 pillola miksija b'rita f'folji tal-fojl tal-PP/Alu.

Kaxxi tal-kartun li fihom 10 x 1 jew 100 x 1 pillola miksija b'rita f'folji tal-fojl tal-PP/Alu perforati b'doża waħda.

Pakketti multipli li fihom 10 pakketti ta' 10 x 1 (100 pillola miksija b'rita) f'folji tal-fojl tal-PP/Alu perforati b'doża waħda.

Kaxxi tal-kartun li fihom 5, 10 jew 30 pillola miksija b'rita f'folji tal-fojl tal-PVC/PVDC/Alu.

Fliexken tal-HDPE b'tapp tal-kamin magħmul minn PP li fihom 100 pillola miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

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

Tifrik tal-pilloli

Il-pilloli ta' rivaroxaban jistgħu jiġu mfarrka u magħmula f'soluzzjoni f'50 mL ta' ilma u jistgħu jingħataw permezz ta' tubu nażogastriku jew tubu gastriku għall-għoti tal-ikel wara li jkun ġie kkonfermat it-tqegħid tat-tubu fl-istonku. Wara, it-tubu għandu jitlaħlaħ bl-ilma. Peress li l-assorbiment ta' rivaroxaban jiddependi mis-sit tar-reħa tas-sustanza attiva, l-għoti ta' rivaroxaban b'mod distali fl-istonku għandu jiġi evitat għax dan jista' jwassal għal assorbiment imnaqqas u b'hekk, esponiment imnaqqas għas-sustanza attiva. Mhux meħtieġ għoti ta' ikel permezz tat-tubu gastriku immedjament wara l-għoti tal-pilloli ta' 10 mg.

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022, EU/1/08/472/042-045.

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 30 ta' Settembru 2008

Data tal-aħhar tiġdid: 22 ta' Mejju 2018

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xarelto 15 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 15 mg rivaroxaban.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 24.13 mg ta' lactose (bħala monohydrate), ara sezzjoni 4.4.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Pilloli homor, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat (dijametru 6 mm, raġġ ta' kurvatura 9 mm) immarkati bis-salib tal-BAYER fuq naħa waħda, u b'"15" u trijangolu fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Adulti

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

Trattament ta' tromboemboliżmu fil-vini (VTE - *venous thromboembolism*) u prevenzjoni ta' rikorrenza ta' VTE fi tfal u adolexxenti b'età ta' inqas minn 18-il sena u li jiżnu minn 30 kg sa 50 kg wara mill-inqas 5 ijiem ta' trattament parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demem 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'Xarelto għandha titkompli 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 Xarelto immedjatament u jkompli fil-jum ta' wara b'tehid ta' darba kuljum kif irrakkomandat. Id-doża m'għandhiex tkun irduppjata fl-istess jum biex tpatti għal doża li tkun intnesiet.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

It-trattament b'Xarelto 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' Xarelto 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 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 ta' terapija wara 3 xhur

għandhom jiġu stmati abbażi individwali billi jitqies ir-riskju ta' trombożi rikorrenti kontra r-riskju potenzjali ta' fsada.

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

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

- Prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku:
trattament b'VKA għandu jitwaqqaf u terapija b'Xarelto għandha tinbeda meta l-Proporzjoni Normalizzata 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'Xarelto għandha tinbeda meta l-INR ikun ≤ 2.5 . Meta pazjenti jinqalbu minn VKAs għal Xarelto, il-valuri tal-INR se jkunu elevati b'mod falz wara t-tehid ta' Xarelto. L-INR mhux validu biex ikejjel l-attività kontra l-koagulazzjoni tad-demm ta' Xarelto, u għalhekk m'għandux jintuża (ara sezzjoni 4.5).

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

Hemm possibbiltà ta' attività kontra l-koagulazzjoni inadegwata matul bidla minn Xarelto għal VKA. Attività kontra l-koagulazzjoni adegwata kontinwa għandha tkun assigurata matul kull bidla għal sustanzi kontra l-koagulazzjoni alternattivi. Għandu jiġi nnotat li Xarelto jista' jikkontribwixxi għal INR elevat. F'pazjenti li qed jaqilbu minn Xarelto 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 Xarelto 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' Xarelto. Ladarba jitwaqqaf Xarelto 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 Xarelto għal VKA jehtieġ li jkomplu Xarelto għal 48 siegħa wara l-ewwel doża ta' VKA. Wara jumejn ta' għoti flimkien għandu jinkiseb INR qabel id-doża skedata li jmiss ta' Xarelto. L-għoti ta' Xarelto flimkien ma' VKA huwa rakkomandat li jitkompla sakemm l-INR ikun ≥ 2.0 . Ladarba Xarelto 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 Xarelto

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

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

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 jiżdienu b'mod sinifikanti. Għalhekk, Xarelto għandu jintuża b'attenzjoni f'dawn il-pazjenti. L-użu mhux irrakkomandat f'pazjenti bi tneħħija tal-krejinina ta' < 15 ml/min (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

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

- Għall-prevenzjoni ta' puplesija jew emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari, id-doża rakkomandata hija 15 mg darba kuljum (ara sezzjoni 5.2).
- Għat-trattament ta' DVT, għat-trattament ta' PE u għall-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti: il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati bi 15 mg darbtejn kuljum għall-ewwel 3 ġimgħat. Minn hemm 'il quddiem, id-doża rakkomandata hija 20 mg darba kuljum, tnaqqis tad-doża minn 20 mg darba kuljum għal 15 mg darba kuljum għandha tkun ikkunsidrata jekk ir-riskju stmat tal-pazjent għall-fsada jiegħleb 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): Xarelto mhux rakkomandat peress li mhix disponibbli *data* klinika (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment epatiku

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

Xarelto jista' jinbada jew jitkompla f'pazjenti li għandhom mnejn jeħtieġu kardjoverżjoni.

Għal kardjoverżjoni iggwidata minn ekokardjogramma transesofagali (TEE - *transesophageal echocardiogram*) f'pazjenti li ma kinux ttrattati qabel b'sustanzi kontra l-koagulazzjoni, trattament b'Xarelto għandu jinbada mill-inqas 4 sigħat qabel il-kardjoverżjoni biex tiġi żgurata antikoagulazzjoni adegwata (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). **Għall-pazjenti kollha**, qabel il-kardjoverżjoni wieħed għandu jikkonferma li l-pazjent ikun ħa Xarelto kif preskritt. Deciżjonijiet 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 Xarelto darba kuljum (jew 10 mg Xarelto 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-atrju li jeh tiegu antikoagulazzjoni orali u jghaddu minn PCI bi tqeghid ta' stent (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Xarelto fit-tfal b'età minn 0 sa < 18-il sena ghadhom ma gewx determinati fl-indikazzjoni ta' prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atrju mhux valvulari. M'hemm l-ebda *data* disponibbli. Ghalhekk, mhux rakkomandat għall-użu fit-tfal b'età ta' inqas minn 18-il sena f'indikazzjonijiet oħra għajr it-trattament ta' VTE u l-prevenzjoni ta' okkorrenza mill-ġdid ta' VTE.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Adulti

Xarelto huwa għall-użu orali.

Il-pilloli għandhom jittieħdu mal-ikel (ara sezzjoni 5.2).

Tfarrak tal-pilloli

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

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

Tfal u adolexxenti li jiżnu minn 30 kg sa 50 kg

Xarelto huwa għal użu orali.

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

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

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

Tfarrak tal-pilloli

Għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu pilloli shaħ, għandu jintuża Xarelto granijiet għal suspensjoni orali. Jekk is-suspensjoni orali ma tkunx disponibbli b'mod immedjat, meta jiġu preskritti doži ta' 15 mg jew 20 mg rivaroxaban, dawn jistgħu jiġu pprovduti billi tfarrak il-pillola ta' 15 mg jew 20 mg u tħallatha ma' ilma jew purè tat-tuffieħ immedjatament qabel l-użu u tagħtiha mill-ħalq.

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Fsada attiva ta' sinifikanza klinika.

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

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

apixaban, eċċ) mhux irrakkomandat hlief f'ċirkustanzi speċifiċi ta' bidla tat-terapija kontra l-koagulazzjoni (ara sezzjoni 4.2) jew meta UFH tingħata f'dozi meħtieġa biex jinżamm kateter ċentrali fil-vini jew fl-arterji miftuħ (ara sezzjoni 4.5).

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

Tqala u treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

Riskju ta' emorraġija

Bħal b'sustanzi oħra kontra l-koagulazzjoni tad-demem, pazjenti li jkunu qed jiehdu Xarelto għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal sinjali ta' fsada. Huwa rrakkomandat li jintuża b'kawtela f'kundizzjonijiet b'riskju ogħla ta' emorraġija. L-għoti ta' Xarelto għandu jitwaqqaf jekk isseħh 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-pressjoni tad-demem, għandu jwassal għal tfittxija għall-post ta' fsada.

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

Popolazzjoni pedjatrika

Hemm *data* limitata fi tfal bi 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 (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. Xarelto għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti bi tneħħija tal-krejinina ta' 15 - 29 ml/min. Użu mhux irrakkomandat f'pazjenti bi tneħħija tal-krejinina < 15 ml/min (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Xarelto għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment renali li qed jirċievu fl-istess waqt prodotti mediċinali oħrajn li jżidu l-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' rivaroxaban (ara sezzjoni 4.5).

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

Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra

L-użu ta' Xarelto 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-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. 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-plejtlits 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 miksuba ta' fsada
- pressjoni għolja severa mhux ikkontrollata fl-arterji
- mard gastro-intestinali ieħor mingħajr ulċeri attivi li potenzjalment jista' jwassal għal komplikazzjonijiet ta' fsada (eż. marda infjammatorja tal-musrana, 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 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 kontraindikata (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' Xarelto ma gēwx studjati f'pazjenti b'valvs tal-qalb prostetiċi; għalhekk, m'hemmx *data* li ssostni li Xarelto jipprovdi attività kontra l-koagulazzjoni adegwata f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti. Trattament b'Xarelto 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 mhumiex 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' antagonist 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 jehtieġu trombolisi jew embolektomija pulmonari

Xarelto mhux irrakkomandat 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' Xarelto ma g'ewx stabbiliti f'dawn is-sitwazzjonijiet kliniċi.

Anestesija jew titqib fis-sinla tad-dahar/epidurali

Meta tintuża anestesija newroassjali (anestesija fis-sinla tad-dahar/epidurali) jew titqiba fis-sinla tad-dahar/epidurali, pazjenti ttrattati b'sustanzi antitrombotiċi għall-prevenzjoni ta' komplikazzjonijiet tromboemboliċi huma f'riskju li jiżviluppaw ematoma epidurali jew fis-sinla tad-dahar li tista' twassal għal paralisi fit-tul jew permanenti. Ir-riskju ta' dawn l-avvenimenti jista' jiżdied bl-użu wara operazzjoni ta' kateters epidurali *indwelling* jew bl-użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li jaffettwaw l-emostasi. Ir-riskju jista' jiżdied ukoll minn titqib epidurali jew fis-sinla tad-dahar trawmatiku jew ripetut. Il-pazjenti għandhom jiġu monitorjati b'mod frekwenti għal sinjali u sintomi ta' indeboliment newroloġiku (eż. tneimm jew dgħjufija fir-riglejn, disfunzjoni tal-imsaren jew tal-bużżeġa tal-awrina). Jekk jiġi osservat kompromess newroloġiku, ikunu meħtieġa dijanjosi u trattament urġenti. Qabel l-intervent newroassjali t-tabib għandu jikkunsidra l-benefiċċju potenzjali kontra ir-riskju f'pazjenti li jieħdu sustanzi kontra l-koagulazzjoni jew f'pazjenti li se jieħdu sustanzi kontra l-koagulazzjoni għal tromboprofilassi. M'hemm l-ebda esperjenza klinika bl-użu ta' 15 mg 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-sinla tad-dahar) jew titqiba fis-sinla tad-dahar, ikkunsidra l-profil farmakokinetiku ta' rivaroxaban. Tqegħid jew tneħhija ta' kateter epidurali jew titqiba lumbari huwa l-aħjar li jitwettqu meta l-effett kontra l-koagulazzjoni ta' rivaroxaban huwa smat li hu baxx. Madankollu, il-hin eżatt biex jintlaħaq effett kontra l-koagulazzjoni baxx biżżejje 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-tneħhija 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 tneħhija ta' kateter newroassjali fit-tfal waqt li jkunu qed jirċievu Xarelto. F'dawn il-każijiet, waqqaf rivaroxaban u kkunsidra sustanza parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demem li taġixxi għal żmien qasir.

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

Jekk tkun meħtieġa proċedura invażiva jew intervent kirurġiku, Xarelto 15 mg għandu jitwaqqaf mill-inqas 24 siegħa qabel l-intervent, jekk hu possibbli u skont il-ġudizzju 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 Xarelto għandu jerġa' jinbeda malajr kemm jista' jkun jekk il-qagħda klinika tippermetti u tkun giet stabbilita emostasi adegwata kif determinat mit-tabib li qed jitratta (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni anzjana

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

Reazzjonijiet dermatoloġiċi

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

Informazzjoni dwar sustanzi mhux attivi

Xarelto 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 taħt giet miksuba mill-adulti u t-twissijiet fis-sezzjoni 4.4 għandhom jiġu kkunsidrati għall-popolazzjoni pedjatrika.

Inibituri ta' CYP3A4 u ta' P-gp

L-għoti ta' rivaroxaban flimkien ma' ketoconazole (400 mg darba kuljum) jew ritonavir (600 mg darbtejn kuljum), wasslu għal żjieda ta' 2.6 darbiet / 2.5 darbiet fil-medja ta' l-AUC ta' rivaroxaban, u żjieda ta' 1.7 darbiet / 1.6 darbiet fil-medja ta' C_{max} ta' rivaroxaban, b'żidiet sinifikanti fl-effetti farmakodinamiċi li jistgħu jwasslu għal żjieda fir-riskju ta' fsada. Għalhekk, l-użu ta' Xarelto 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. Dawn is-sustanzi attivi huma inibituri qawwija kemm ta' CYP3A4 kif ukoll ta' P-gp (ara sezzjoni 4.4).

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

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

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

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

Sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem

Wara l-għoti ta' enoxaparin (doża waħda ta' 40 mg) flimkien ma' rivaroxaban (doża waħda ta' 10 mg), kien osservat effett addittiv fuq l-attività ta' kontra l-fattur Xa mingħajr l-ebda effetti oħrajn fuq it-testijiet tal-koagulazzjoni (PT, aPTT). Enoxaparin ma kellux effett fuq il-farmakokinetika ta' rivaroxaban. Minhabba ż-żjieda fir-riskju ta' fsada, għandha tingħata attenzjoni jekk il-pazjenti jkunu ttrattati fl-istess hin b'xi sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem oħrajn (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

NSAIDs/inibituri tal-aggregazzjoni tal-plejtlits

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

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

Clopidogrel (doża għolja tal-bidu ta' 300 mg segwita minn doża ta' manteniment ta' 75 mg) ma weriex interazzjoni farmakokinetika b'rivaroxaban (15 mg), iżda kienet osservata żjieda rilevanti fil-hin ta' fsada

f'sotto-grupp ta' pazjenti li ma kienitx ikkorrelata ma' l-aggregazzjoni tal-plejtlits, P-selectin, jew mal-livelli ta' riċetturi ta' GPIIb/IIIa.

Għandha tingħata attenzjoni jekk il-pazjenti jkunu 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-demem tista' teżisti l-possibbiltà li l-pazjenti jkunu f'riskju akbar ta' fsada f'każ ta' użu flimkien ma' SSRIs jew SNRIs minhabba l-effett irrappurtat tagħhom fuq il-plejtlits. Meta ntuża fl-istess waqt fil-programm kliniku ta' rivaroxaban, kienu osservati rati numerikament oghla ta' fsada klinikament rilevanti maġġuri jew mhux maġġuri fil-gruppi ta' trattament kollha.

Warfarin

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

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

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

Ma kienux osservati interazzjonijiet farmakokinetiċi bejn warfarin u rivaroxaban.

Indotturi ta' CYP3A4

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

Terapiji fl-istess waqt oħrajn

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

Parametri tal-laboratorju

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Xarelto 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, Xarelto 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' Xarelto ma ġewx stabbiliti f'nisa li qed ireddegħu. Tagħrif mill-annimali jindika li rivaroxaban jitneħħa fil-halib. Għalhekk, Xarelto huwa kontra-indikat waqt it-treddigh (ara

sezzjoni 4.3). Għandha tittiehed deciżjoni jekk jitwaqqafx it-treddiġ 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

Xarelto 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 giet 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 ta' 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-demmm	329	Doża aġġustata għall-piż tal-ġisem biex jinkiseb esponiment simili għal dak osservat f'adulti trattati għal DVT b'20 mg rivaroxaban darba kuljum	12-il xahar
Prevenzjoni ta' puplesjia u ta' emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atrju mhux valvulari	7,750	20 mg	41 xahar
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti wara sindrome akut koronarja (ACS - <i>acute coronary syndrome</i>)	10,225	5 mg jew 10 mg rispettivament, mogħti flimkien ma' ASA jew flimkien ma' ASA uclopidogrel jew ticlopidine	31 xahar
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti b'CAD/PAD	18,244	5 mg mogħtija flimkien ma' ASA jew 10 mg waħedhom	47 xahar
	3,256**	5 mg mogħtija flimkien ma' ASA	42 xahar

* 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” taht) (Tabella 2). L-aktar fsad rrapportat b’mod komuni kien epistassi (4.5 %) u emorraġija mill-apparat gastrointestinali (3.8 %).

Tabella 2: Rati ta’ avvenimenti ta’ fsada* u anemija f’pazjenti esposti għal rivaroxaban matul l-istudji kompluti ta’ fazi 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-atrju mhux valvulari	28 kull 100 sena ta’ pazjent	2.5 kull 100 sena ta’ pazjent
Prevenzjoni ta’ avvenimenti aterotrombotiċi f’pazjenti wara ACS	22 kull 100 sena ta’ pazjent	1.4 kull 100 sena ta’ pazjent
Prevenzjoni ta’ avvenimenti aterotrombotiċi f’pazjenti b’CAD/PAD	6.7 kull 100 sena ta’ pazjent	0.15 kull 100 sena ta’ pazjent**
	8.38 kull 100 sena ta’ pazjent [#]	0.74 kull 100 sena ta’ pazjent*** [#]

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

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

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

Mill-istudju VOYAGER PAD

Lista f’ tabella ta’ reazzjonijiet avversi

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi rrapportati b’Xarelto 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 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 rrapportati f'pazjenti adulti fi studji kliniċi ta' fażi III jew matul l-użu ta' wara t-tqeghid fis-suq* u f'żewġ studji ta' fażi II u żewġ studji ta' fażi III f'pazjenti pedjatriċi

Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna	Mhux magħruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika				
Anemija (li tinkludi l-parametri rispettivi tal-laboratorju),	Tromboċitosi (li tinkludi żjieda fl-ghadd tal-plejtlits) ^A , tromboċitopenija			
Disturbi fis-sistema immuni				
	Reazzjoni allergika, dermatite allergika, angjoedima u edima allergika		Reazzjonijiet anafilattiċi inkluż xokk anafilattiku	
Disturbi fis-sistema nervuża				
Sturdament, uġiġh 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-imnieher, emoptisi			Pnewmonja eosinofilika	
Disturbi gastro-intestinali				
Fsada mill-hanek, emorraġija fl-apparat gastro-intestinali (li tinkludi emorraġija mir-rektum), uġiġh gastro-intestinali u addominali, dispepsja, tqalligħ, stitikezza ^A , dijarea, rimettar ^A	Halq xott			

Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghruf
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				
Żieda fit-transaminases	Indeboliment tal-fwied, żieda fil-bilirubina, żieda ta' alkaline phosphatase ^A fid-demm, żieda ta' GGT ^A	Suffejra, żieda fil-bilirubina konjugata (flimkien ma' jew minghajr żieda fl-istess waqt ta' ALT), kolestasi, epatite (inkluż hsara epatoċellulari)		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda				
Ħakk (li jinkludi kazijiet 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-skeletriċi 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 urinoġenitali (li tinkludi demm fl-awrina u mestrwazzjoni esagerata ^B), indeboliment renali (li jinkludi żjieda tal-krejatinina 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				
Deni, edima periferali, tnaqqis fis-saħħa u l-enerġija ġenerali (li jinkludi gheja, astenja)	Ma thossokx tajjeb (li jinkludi telqa ġeneralizzata)	Edima lokalizzata ^A		
Investigazzjonijiet				
	Żjieda fl-LDH ^A , żjieda fil-lipase ^A , żjieda fl-amylase ^A			

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

- A: osservati fil-prevenzjoni ta' VTE f'pazjenti adulti li jagħmlu kirurġija ippjanata ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa
- B: osservat waqt 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)
- * Ġie applikat approċċ selettiv speċifikat minn qabel għall-ġbir ta' avvenimenti avversi fi studji magħżula ta' fażi III. L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ma żdieditx u ma ġiet identifikata l-ebda reazzjoni avversa tal-medicina ġdida wara l-analiżi ta' dawn l-istudji.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Minhabba l-mod ta' azzjoni farmakoloġika, l-użu ta' Xarelto 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-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. 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' emorraġija"). Fsada mestrwali tista' tkun intensifikata u/jew imtawwla. Komplikazzjonijiet emorraġiċi jistgħu jidheru 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 aġina pectoris.

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

Popolazzjoni pedjatrika

Trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' rikorrenza ta' VTE

Il-valutazzjoni tas-sigurtà fit-tfal u l-adolessenti 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 adolexxenti ttrattati b'rivaroxaban kien simili għal dak osservat fil-popolazzjoni adulta u konsistenti tul is-sottogruppi tal-età, għalkemm il-valutazzjoni hija limitata mill-għadd żgħir ta' pazjenti.

F'pazjenti 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-adolessenti 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 klinici pedjatrici. Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina f'pazjenti pedjatrici kienu primarjament hfief sa moderati fis-severita'.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jigu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoragg kontinwu tal-bilanċ bejn il-beneficċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professionisti tal-kura tas-sahha huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizla f' [Appendix V](#).

4.9 Doza eċċessiva

Fl-adulti, kienu rrapportati kazijiet rari ta' doza eċċessiva sa 1,960 mg. F'kaz ta' doza 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 zjieda oħra fl-esponiment medju fil-plażma b'dozi supratherapewtiċi ta' 50 mg rivaroxaban jew aktar, madankollu, m'hemm l-ebda *data* disponibbli b'dozi supratherapewtiċi fit-tfal.

Għall-adulti hemm disponibbli sustanza speċifika li tregġa' 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'kaz ta' doza eċċessiva ta' rivaroxaban.

Immaniġġar ta' fsada

Jekk issehħ 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-severita' u l-post tal-emorraġija. Trattament sintomatiku xieraq, bħal kompressjoni mekkanika (eż. għall-epistassi severa), emostasi kirurgika flimkien ma' proċeduri ta' kontroll ta' fsada, sostituzzjoni ta' fluwidu u appogg emodinamiku, prodotti tad-dem (ċelluli ħomor ippakkjati jew plażma friska ffrizata, skont l-anemija assoċjata jew koagulopatija) jew plejtlits, jistgħu jintużaw skont il-htieġa.

Jekk il-fsada ma tkunx tista' tiġi kkontrollat permezz tal-miżuri msemmija fuq, għandu jiġi kkunsidrat l-għoti ta' sustanza speċifika li tregġa' lura lill-inibitur tal-fattur Xa (andexanet alfa), li tantagonizza l-effett farmakodinamiku ta' rivaroxaban, jew l-għoti ta' sustanza speċifika li 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 medicinali f'adulti u fi tfal li jkunu qed jirċievu rivaroxaban. Ir-rakkomandazzjoni hija bbażati wkoll fuq tagħrif mhux kliniku limitat. Għoti mill-gdid ta' fattur VIIa rikombinanti għandu jiġi kkunsidrat u ttitrat skond it-titjib tal-fsada. Skont id-disponibilita' lokali, konsultazzjoni ma' espert tal-koagulazzjoni għandha tiġi kkunsidrata f'kaz ta' fsad magġuri (ara sezzjoni 5.1).

Mhux mistenni li protamine sulphate u vitamina K jaffettwaw l-attivita' 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-beneficċju, lanqas esperjenza bl-użu tal-emostatiku sistemiku desmopressin f'individwi li jkunu qed jirċievu rivaroxaban. Minhabba l-livell għoli ta' twaħhil mal-proteini fil-plażma, rivaroxaban mhux mistenni li jitneħħa bid-dijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Rivaroxaban huwa inibitur dirett selettiv ħafna tal-fattur Xa b'biodisponibilità orali. Inibizzjoni tal-fattur Xa jinterrompi r-rotta intrinsika u ekstrinsika tal-kaskata tal-koagulazzjoni tad-demm, 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-ħin 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-ħin 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 sigħat 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 sigħat 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-ħin 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 sigħat 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-inverzjoni tal-farmakodinamika ta' rivaroxaban f'individwi adulti f'saħħithom ($n=22$), kienu evalwati l-effetti ta' dozi 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-inverzjoni ta' bidliet fil-ġenerazzjoni ta' thrombin endoġenu mill-PCC ta' 4 fatturi (ara sezzjoni 4.9).

Il-ħin 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 jsejnu 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 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-

konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma fit-tfal. Ma gie 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 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'antiarritmici 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 seħhew f'188 pazjent fuq rivaroxaban (1.71% kull sena) u f'241 fuq warfarin (2.16% kull sena) (HR 0.79; 95% CI, 0.66 - 0.96; $P < 0.001$ għal nuqqas ta' inferjorità). Fost il-pazjenti randomised kollha analizzati skont ITT, avvenimenti primarji seħhew f'269 fuq rivaroxaban (2.12% kull sena) u f'306 fuq warfarin (2.42% kull sena) (HR 0.88; 95% CI, 0.74 - 1.03; $P < 0.001$ għal nuqqas ta' inferjorità; $P = 0.117$ għal superjorità). Riżultati ta' miri sekondarji kif ittestjati b'ordni ġenarkika fl-analiżi ITT huma murija f'Tabella 4.

Fost pazjenti fil-grupp ta' warfarin, valuri tal-INR kienu fil-firxa terapewtika (2.0 sa 3.0) medja ta' 55% tal-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-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 għaż-żewġ gruppi ta' trattament (ara Tabella 5).

Tabella 4: Rizultati tal-effikaċja minn ROCKET AF ta' fazi 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: Rizultati ta' sigurtà minn ROCKET AF ta' fazi 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 minħabba 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)}		
Dożagġ 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
Emorragija 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'agġudikazzjoni tar-riżultati ċentrali inklużi avvenimenti tromboembolici 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 seħħet fi 2.1 għal kull 100 sena ta' pazjent. Emorragija fatali kienet irrappurtata f'0.2 għal kull 100 sena ta' pazjent u emorragija 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 seħħet 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

Twestaq studju esploratorju prospettiv, randomised, open-label, multicentriku, b'evalwazzjoni blinded fil-punt finali (X-VERT) fuq 1504 pazjenti (li qatt ma ħadu sustanzi orali kontra l-koagulazzjoni tad-demm u

ttrattati minn qabel) b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari skedati għal kardjoverżjoni biex iqabbel rivaroxaban ma' VKA aġġustati 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) seħħew f'5 (0.5%) pazjenti fil-grupp ta' rivaroxaban (n = 978) u 5 (1.0%) pazjenti fil-grupp ta' VKA (n = 492; RR 0.50; CI ta' 95% 0.15-1.73; popolazzjoni ITT modifikata). Ir-riżultat prinċipali tas-sigurtà (fsada maġġuri) seħħ f'6 (0.6%) u 4 (0.8%) pazjenti fil-gruppi ta' rivaroxaban (n = 988) u VKA (n = 499), rispettivament (RR 0.76; CI ta' 95% 0.21-2.67; popolazzjoni ta' sigurtà). Dan l-istudju esploratorju wera effikaċja u sigurtà komparabbli bejn il-gruppi ta' trattament b'rivaroxaban u dawk b'VKA f'ambjent ta' kardjoverżjoni.

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

Twettaq studju *randomised, open-label* b'aktar minn ċentru wiehed (PIONEER AF-PCI) f'2,124 pazjent b'fibrillazzjoni mhux valvulari tal-atriju li għamlu PCI bi tqegħid ta' stent għall-marda aterosklerotika primarja biex iqabbel is-sigurtà ta' żewġ korsijiet ta' rivaroxaban u kors 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 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*] jiġifieri clopidogrel 75 mg [jew inibitur ta' P2Y12 b'mod alternattiv] flimkien ma' acetylsalicylic acid [ASA]) ta' doża baxxa għal 1, 6 jew 12-il xahar segwit minn rivaroxaban 15 mg (jew 10 mg għal individwi bi tneħħija tal-krejinina ta' 30 - 49 ml/min) darba kuljum flimkien ma' ASA ta' doża baxxa. Grupp 3 irċieva VKA aġġustat għad-doża flimkien ma' DAPT għal 1, 6 jew 12-il xahar segwit minn VKA aġġustat għad-doża flimkien ma' ASA ta' doża baxxa.

Il-punt finali primarju tas-sigurtà, avvenimenti ta' fsada klinikament sinifikanti, seħħ f'109 (15.7%), 117 (16.6%), u 167 (24.0%) individwi fi grupp 1, grupp 2 u grupp 3, rispettivament (HR 0.59; CI ta' 95% 0.47-0.76; $p < 0.001$, u HR 0.63; CI ta' 95% 0.50-0.80; $p < 0.001$, rispettivament). Il-punt finali sekondarju (kompost ta' avvenimenti kardjovaskulari, mewt CV, MI, jew puplesija) seħħ f'41 (5.9%), 36 (5.1%), u 36 (5.2%) individwi fi grupp 1, grupp 2 u grupp 3, rispettivament. Kull 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 tqegħid ta' stent.

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

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 ingħata 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 terapewtika 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-ħin għat-tul medju ta' trattament ta' 189 jum, u 55.4%, 60.1%, u 62.8% 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 ($P = 0.932$ 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-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'noxaparin/VKA (11.4% (274/2405)). L-inċidenza tar-riżultat sekondarju tas-sigurtà (avvenimenti ta' fsada maġġuri) kienet aktar baxxa fil-grupp ta' rivaroxaban (1.1% (26/2412)) milli fil-grupp ta' enoxaparin/VKA (2.2% (52/2405)) b'HR ta' 0.493 (95% CI: 0.308 - 0.789).

Tabella 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

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 oġhla 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 oġhla 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 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, twestaq 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-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 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 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 sehhet 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 pedjatriki

Total ta' 727 tifel u tifla b'VTE akut ikkonfermat, li minnhom 528 irċiew rivaroxaban, ġew studjati f'6 studji pedjatriki, *open-label* u b'aktar minn ċentru wieħed. Dożagġ 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), trombozi 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' trombozi 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 dawk minn sentejn sa < 6 snin kienet CVST fi 48 (47.5%) u 35 (50.7%), rispettivament; u fi tfal b'età ta' < sentejn kienet CVC-VTE f'37 (68.5%). Ma kienx hemm tfal b'età ta' < 6 xhur b'CVST fil-grupp ta' rivaroxaban. 22 mill-pazjenti b'CVST kellhom infezzjoni fis-CNS (13-il pazjent fil-grupp ta' rivaroxaban u 9 pazjenti fil-grupp ta' paragon).

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

Il-pazjenti rċiew trattament inizjali b'dożi terapewtiċi ta' UFH, LMWH, jew fondaparinux għal mill-inqas 5 ijiem, u kienu *randomised* 2:1 biex 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'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-allokkazzjoni tat-trattament. Ir-riżultati tal-effikaċja u s-sigurtà huma murija fit-Tabelli 11 u 12 hawn taħt.

VTEs rikorrenti seħħew fil-grupp ta' rivaroxaban f'4 minn 335 pazjent u fil-grupp ta' paragon f'5 minn 165 pazjent. Il-kompost ta' fsada maġġuri u CRNMB kien irrappurtat f'10 minn 329 pazjent (3%) ittrattati b'rivaroxaban u fi 3 minn 162 pazjent (1.9%) ittrattati b'sustanza ta' paragon. Benefiċċju kliniku nett (VTE rikorrenti sintomatiku flimkien ma' avvenimenti ta' fsada maġġuri) kien irrappurtat fil-grupp ta' rivaroxaban f'4 minn 335 pazjent u fil-grupp ta' paragon f'7 minn 165 pazjent. In-normalizzazzjoni tal-piż tat-trombus fuq immagħni ripetuti seħħet f'128 minn 335 pazjent fuq trattament b'rivaroxaban u fi 43 minn 165 pazjent fil-grupp ta' paragon. Dawn is-sejbiet ġeneralment kienu simili fost gruppi ta' età. Kien hemm 119-il tifel u tifla (36.2%) bi kwalunkwe fsada li ħarġet mat-trattament fil-grupp ta' rivaroxaban u 45 tifel u tifla (27.8%) fil-grupp ta' paragon.

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

Avveniment	Rivaroxaban N=335*	Paragun N=165*
VTE rikorrenti (riżultat primarju tal-effikaċja)	4 (1.2%, CI ta' 95% 0.4% – 3.0%)	5 (3.0%, CI ta' 95% 1.2% - 6.6%)
Kompost: VTE sintomatiku rikorrenti + deterjorazzjoni mingħajr sintomi fuq immaġini ripetuti	5 (1.5%, CI ta' 95% 0.6% – 3.4%)	6 (3.6%, CI ta' 95% 1.6% – 7.6%)
Kompost: VTE sintomatiku rikorrenti + deterjorazzjoni mingħajr sintomi + l-ebda bidla fuq immaġni ripetuti	21 (6.3%, CI ta' 95% 4.0% – 9.2%)	19 (11.5%, CI ta' 95% 7.3% – 17.4%)
Normalizzazzjoni fuq immaġni ripetuti	128 (38.2%, CI ta' 95% 33.0% - 43.5%)	43 (26.1%, CI ta' 95% 19.8% - 33.0%)
Kompost: VTE sintomatiku rikorrenti + fsada maġġuri (benefiċċju kliniku nett)	4 (1.2%, CI ta' 95% 0.4% - 3.0%)	7 (4.2%, CI ta' 95% 2.0% - 8.4%)
Embolizmu 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%)	45 (27.8%)

* SAF (*safety analysis set*) = sett ta' analizi 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 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' trombozi, 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 irregjistrati 120 pazjent minhabba avvenimenti eċċessivi fost pazjenti fil-grupp ta' rivaroxaban. Segwitu medju kien ta' 569 jum. 59 pazjent kienu randomised għal rivaroxaban 20 mg (15 mg għal pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina (CrCl - *creatinine clearance*) <50 mL/min) u 61 għal warfarin (INR 2.0-3.0). Avvenimenti tromboemboliċi seħħew fi 12% tal-pazjenti randomised għal rivaroxaban (4 puplesiji iskemiċi u 3 infarti mijokardijaċi). Ma ġewx irrappurtati avvenimenti f'pazjenti randomised għal warfarin. Fsada maġġuri seħħet f'4 pazjenti (7%) fil-grupp ta' rivaroxaban u 2 pazjenti (3%) fil-grupp ta'

warfarin.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Xarelto f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-prevenzjoni ta' avvenimenti tromboembolitiċi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

Rivaroxaban huwa assorbit malajr b'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, irrISPETTIVAMENT minn jekk il-pazjent ikunx sajjem jew wara l-ikel.

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

Minhabba grad imnaqqas ta' assorbiment kienet determinata bijodisponibilità orali ta' 66% għall-pillola ta' 20 mg taħt kundizzjonijiet ta' sawm. Meta pilloli rivaroxaban 20 mg jittiehdu mal-ikel kienu osservati żjiediet 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-għoti ta' rivaroxaban bogħod mill-istonku għandu jiġi evitat peress li dan jista' jwassal għal assorbiment imnaqqas u esponiment relatat ma' rivaroxaban.

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

M'hemm l-ebda *data* disponibbli speċifika għat-tfal dwar l-irbit ta' rivaroxaban mal-proteini fil-plażma. M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar il-PK wara l-għoti ta' rivaroxaban 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' mekkanizmi li huma indipendenti minn CYP3A4, CYP2J2 u CYP. Id-degradazzjoni ossidattiva tal-morpholinone moiety u l-idrolisi tal-amide bonds huma s-siti maġġuri ta' biotrasformazzjoni. Ibbażat fuq investigazzjonijiet *in vitro*, rivaroxaban huwa substrat tal-proteini trasportaturi P-gp (P-glycoprotein) u Bcrp (proteina tar-reżistenza għall-kancer 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* 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 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-għoti ta' rivaroxaban ġol-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/sieġha 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-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 dawk femminili. Analizi esploratorja ma żvelatx differenzi rilevanti fl-esponiment għal rivaroxaban bejn tfal bniet u subien.

Popolazzjoni anzjana

Il-pazjenti anzjani wrew konċentrazzjonijiet oġhla fil-plażma minn pazjenti iżgħar, b'valuri medji tal-AUC madwar 1.5 darbiet oġhla, primarjament minħabba tneħħija totali u renali mnaqqsqa (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 hafif (ikklassifikat bħala Child Pugh A), urew biss tibdil minuri fil-farmakokinetika ta' rivaroxaban (żjieda medja ta' 1.2 darbiet fl-AUC ta' rivaroxaban), kwazi 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 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 żjieda fl-espożizzjoni ta' rivaroxaban li kienet korrelata ma' tnaqqis fil-funzjoni renali, kif stmata permezz tal-kejl tat-tneħħija tal-krejinina. F'individwi b'indeboliment renali hafif (tneħħija tal-krejinina ta' 50 - 80 ml/min), moderat (tneħħija tal-krejinina ta' 30 - 49 ml/min) u sever (tneħħija tal-krejinina ta' 15 - 29 ml/min), il-konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma (AUC) kienu miżjudi 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-djalisi.

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

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

Data farmakokinetika f'pazjenti

F'pazjenti li jirċievu rivaroxaban 20 mg darba kuljum 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-gisem 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 ttieħdu 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-koncentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fi stat fiss fil-plażma (mcg/L) skont il-kors ta' dożagġ u l-età

Intervalli ta' hin								
o.d.	N	12 <- 18-il sena	N	6 <- 12-il sena				
2.5-4 sigħat wara	171	241.5 (105-484)	24	229.7 (91.5-777)				
20-24 siegħa wara	151	20.6 (5.69-66.5)	24	15.9 (3.42-45.5)				
b.i.d.	N	6 <- 12-il sena	N	2 <- 6 snin	N	0.5 < sentejn		
2.5-4 sigħat wara	36	145.4 (46.0-343)	38	171.8 (70.7-438)	2	n.c.		
10-16-il siegħa wara	33	26.0 (7.99-94.9)	37	22.2 (0.25-127)	3	10.7 (n.c.-n.c.)		
t.i.d.	N	2 <- 6 snin	N	Twelid < sentejn	N	0.5 < sentejn	N	Twelid < 0.5 snin
0.5-3 sigħat wara	5	164.7 (108-283)	25	111.2 (22.9-320)	13	114.3 (22.9-346)	12	108.0 (19.2-320)
7-8 sigħat wara	5	33.2 (18.7-99.7)	23	18.7 (10.1-36.5)	12	21.4 (10.5-65.6)	11	16.1 (1.03-33.6)

o.d. (*once daily*) = darba kuljum, b.i.d. (*twice daily*) = darbtejn kuljum, t.i.d. (*three times daily*) = tliet 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-koncentrazzjoni 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-koncentrazzjoni ta' rivaroxaban u l-attività tal-fattur Xa kienet deskritta l-aħjar permezz ta' mudell ta' E_{max} . Għal PT, il-mudell ta' interċett lineari ġeneralment iddeskriva t-tagħrif aħjar. Skond ir-reagents differenti ta' PT li ntużaw, is-slope varjat b'mod konsiderevoli. Meta ntuża Neoplastin PT, PT fil-linja bażi kien madwar 13 s u s-slope kienet madwar 3 sa 4 s/(100 mcg/l). Ir-risultati 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 wahda, fototossicità, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kancer u tossicità fil-frieh, 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 effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva relatat mal-mod ta' azzjoni farmakoloġika ta' rivaroxaban (eż. komplikazzjonijiet emorraġiċi). F'koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilevanza klinika kienu osservati tossicità għall-embriju-fetu (telf wara l-implantazzjoni, ossifikazzjoni ritardata/avanzata, dbabar multipli ta' kulur ċar fil-fwied) u żjieda fl-inċidenza ta' deformazzjonijiet komuni, kif ukoll bidliet fis-sekonda.

Fi studji qabel u wara t-twelid fil-firien, kienet osservata vijabilità mnaqqsa tal-wild f' dozi 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' tossiċità speċifika għall-organu fil-mira.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Lactose monohydrate
Hypromellose (2910)
Sodium laurilsulfate
Magnesium stearate

Kisja b'rita

Macrogol (3350)
Hypromellose (2910)
Titanium dioxide (E 171)
Iron oxide aħmar (E 172)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Pilloli mfarrka

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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

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

Kaxxi tal-kartun li fihom 10, 14, 28, 42 jew 98 pillola miksija b'rita f'folji tal-fojl tal-PP/Alu.

Kaxxi tal-kartun li fihom 10 x 1 jew 100 x 1 pillola miksija b'rita f'folji tal-fojl tal-PP/Alu perforati b'doża waħda.

Pakketti multipli li fihom 10 pakketti ta' 10 x 1 (100 pillola miksija b'rita) f'folji tal-fojl tal-PP/Alu perforati b'doża waħda.

Kaxxi tal-kartun li fihom 14-il pillola miksija b'rita f'folji tal-fojl tal-PVC/PVDC/Alu.

Fliexken tal-HDPE b'għatu bil-kamin magħmul minn PP li fihom 100 pillola miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

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

Tifrik tal-pilloli

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

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023, EU/1/08/472/036, EU/1/08/472/038, EU/1/08/472/048.

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 30 ta' Settembru 2008
Data tal-aħħar tiġdid: 22 ta' Mejju 2018

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xarelto 20 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg rivaroxaban.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 21.76 mg ta' lactose (bħala monohydrate), ara sezzjoni 4.4.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Pilloli homor fil-kannella, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat (dijametru 6 mm, raġġ ta' kurvatura 9 mm) immarkati bis-salib tal-BAYER fuq naħa waħda, u b'"20" u trijangolu fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Adulti

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

Trattament ta' tromboemboliżmu fil-vini (VTE - *venous thromboembolism*) u prevenzjoni ta' rikorrenza ta' VTE fi tfal u adolexxenti b'età ta' inqas minn 18-il sena u li jiżnu aktar minn 50 kg wara mill-inqas 5 ijiem ta' trattament parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demem 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'Xarelto għandha titkompli 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 Xarelto 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 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'Xarelto 10 mg darba kuljum, għandha tiġi kkunsidrata doża ta' Xarelto 20 mg darba kuljum.

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

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

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

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

Jekk tinqabeż xi doża waqt il-fażi ta' trattament ta' darba kuljum, il-pazjent għandu jiehu Xarelto immedjatament, u jkompli fil-jum ta' wara bit-teħid ta' darba kuljum kif irrakkomandat. 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'Xarelto 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' Xarelto 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 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 ta' terapija wara 3 xhur

għandhom jiġu stmati abbażi individwali billi jitqies ir-riskju ta' trombożi rikorrenti kontra r-riskju potenzjali ta' fsada.

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

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

- Prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku:
trattament b'VKA għandu jitwaqqaf u terapija b'Xarelto għandha tinbeda meta l-Proporzjoni Normalizzata 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'Xarelto għandha tinbeda meta l-INR ikun ≤ 2.5 .

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

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

Hemm possibbiltà ta' attività kontra l-koagulazzjoni inadegwata matul bidla minn Xarelto għal VKA. Attività kontra l-koagulazzjoni adegwata kontinwa għandha tkun assigurata matul kull bidla għal sustanzi kontra l-koagulazzjoni alternattivi. Għandu jiġi nnotat li Xarelto jista' jikkontribwixxi għal INR elevat. F'pazjenti li qed jaqilbu minn Xarelto 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 Xarelto 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' Xarelto. Ladarba jitwaqqaf Xarelto 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 Xarelto għal VKA jehtieġ li jkomplu Xarelto għal 48 siegħa wara l-ewwel doża ta' VKA. Wara jumejn ta' għoti flimkien għandu jinkiseb INR qabel id-doża skedata li jmiss ta' Xarelto. L-għoti ta' Xarelto flimkien ma' VKA huwa rakkomandat li jitkompla sakemm l-INR ikun ≥ 2.0 . Ladarba Xarelto 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 Xarelto

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

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

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 jiżdienu b'mod sinifikanti. Għalhekk, Xarelto għandu jintuża b'attenzjoni f'dawn il-pazjenti. L-użu mhux irrakkomandat f'pazjenti bi tneħħija tal-krejinina ta' < 15 ml/min (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

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

- Għall-prevenzjoni ta' puplesija jew emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari, id-doża rakkomandata hija 15 mg darba kuljum (ara sezzjoni 5.2).
- Għat-trattament ta' DVT, għat-trattament ta' PE u għall-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti: il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati bi 15 mg darbtejn kuljum għall-ewwel 3 ġimgħat. Minn hemm 'il quddiem, id-doża rakkomandata hija 20 mg darba kuljum, tnaqqis tad-doża minn 20 mg darba kuljum għal 15 mg darba kuljum għandha tkun ikkunsidrata jekk ir-riskju stmat tal-pazjent għall-fsada jiegħleb 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): Xarelto mhux rakkomandat peress li mhix disponibbli *data* klinika (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment epatiku

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

Xarelto jista' jinbada jew jitkompla f'pazjenti li għandhom mnejn jeħtieġu kardjoverżjoni.

Għal kardjoverżjoni iggwidata minn ekokardjogramma transesofagali (TEE - *transesophageal echocardiogram*) f'pazjenti li ma kinux ittrattati qabel b'sustanzi kontra l-koagulazzjoni, trattament b'Xarelto għandu jinbada mill-inqas 4 sigħat qabel il-kardjoverżjoni biex tiġi żgurata antikoagulazzjoni adegwata (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). **Għall-pazjenti kollha**, qabel il-kardjoverżjoni wieħed għandu jikkonferma li l-pazjent ikun ħa Xarelto kif preskritt. Deciżjonijiet dwar il-bidu u t-tul tat-trattament għandhom jikkunsidraw ir-rakkomandazzjonijiet ta' linja gwida stabbilita għat-trattament b'sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem f'pazjenti li se jagħmlu kardjoverżjoni.

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

Hemm esperjenza limitata ta' doża mnaqqsa ta' 15 mg Xarelto darba kuljum (jew 10 mg Xarelto 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 jehtieġu 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' Xarelto fit-tfal b'età minn 0 sa < 18-il sena għadhom ma ġewx determinati fl-indikazzjoni ta' prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari. M'hemm l-ebda *data* disponibbli. Għalhekk, mhux rakkomandat għall-użu fit-tfal b'età ta' inqas minn 18-il sena f'indikazzjonijiet oħra għajr it-trattament ta' VTE u l-prevenzjoni ta' okkorrenza mill-ġdid ta' VTE.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Adulti

Xarelto huwa għall-użu orali.

Il-pilloli għandhom jittieħdu mal-ikel (ara sezzjoni 5.2).

Tfarrak tal-pilloli

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

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

Tfal u adolexxenti li jiżnu aktar minn 50 kg

Xarelto huwa għal użu orali.

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

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

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

Tfarrak tal-pilloli

Għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu pilloli shaħ, għandu jintuża Xarelto granijiet għal suspensjoni orali. Jekk is-suspensjoni orali ma tkunx disponibbli b'mod immedjat, meta jiġu preskritti doži ta' 15 mg jew 20 mg rivaroxaban, dawn jistgħu jiġu pprovduti billi tfarrak il-pillola ta' 15 mg jew 20 mg u tħallatha ma' ilma jew purè tat-tuffieħ immedjatament qabel l-użu u tagħtiha mill-ħalq.

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Fsada attiva ta' sinifikanza klinika.

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

Trattament flimkien ma' kwalunkwe sustanza oħra kontra l-koagulazzjoni tad-demmm, eż. eparina mhux frazzjonata (UFH), eparina b'piż molekulari baxx (enoxaparin, dalteparin, eċċ), derivattivi tal-eparina (fondaparinux, eċċ), sustanzi orali kontra l-koagulazzjoni tad-demmm (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'doġi 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 Ċ (ara sezzjoni 5.2).

Tqala u treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

Riskju ta' emorraġija

Bħal b'sustanzi oħra kontra l-koagulazzjoni tad-demm, pazjenti li jkunu qed jiehdu Xarelto 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' Xarelto għandu jitwaqqaf jekk isseħh 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-pressjoni tad-demm, għandu jwassal għal tfittxija għall-post ta' fsada.

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

Popolazzjoni pedjatrika

Hemm *data* limitata fi tfal bi 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 (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. Xarelto għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti bi tneħħija tal-krejinina ta' 15 - 29 ml/min. Użu mhux irrakkomandat f'pazjenti bi tneħħija tal-krejinina < 15 ml/min (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Xarelto għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment renali li qed jirċievu fl-istess waqt prodotti mediċinali oħrajn li jżidu l-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' rivaroxaban (ara sezzjoni 4.5).

Xarelto mhux rakkomandat fi tfal u adolexxenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliewi (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' Xarelto 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-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. 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-plejtlits 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 miksuba ta' fsada
- pressjoni għolja severa mhux ikkontrollata fl-arterji
- mard gastro-intestinali ieħor mingħajr ulċeri attivi li potenzjalment jista' jwassal għal komplikazzjonijiet ta' fsada (eż. marda infjammatorja tal-musrana, 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 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 kontraindikata (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' Xarelto ma għewx studjati f'pazjenti b'valvs tal-qalb prostetiċi; għalhekk, m'hemmx *data* li ssostni li Xarelto jipprovdi attività kontra l-koagulazzjoni adegwata f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti. Trattament b'Xarelto 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 mhumiex 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 jehtieġu trombolisi jew embolektomija pulmonari

Xarelto mhux irrakkomandat 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' Xarelto ma g'ewx stabbiliti f'dawn is-sitwazzjonijiet kliniċi.

Anestesija jew titqib fis-sinla tad-dahar/epidurali

Meta tintuża anestesija newroassjali (anestesija fis-sinla tad-dahar/epidurali) jew titqiba fis-sinla tad-dahar/epidurali, pazjenti ttrattati b'sustanzi antitrombotiċi għall-prevenzjoni ta' komplikazzjonijiet tromboemboliċi huma f'riskju li jiżviluppaw ematoma epidurali jew fis-sinla tad-dahar li tista' twassal għal paralisi fit-tul jew permanenti. Ir-riskju ta' dawn l-avvenimenti jista' jiżjed bl-użu wara operazzjoni ta' kateters epidurali *indwelling* jew bl-użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li jaffettwaw l-emostasi. Ir-riskju jista' jiżjed ukoll minn titqib epidurali jew fis-sinla 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-bużżejja tal-awrina). Jekk jiġi osservat kompromess newroloġiku, ikunu meħtieġa dijanjosi u trattament urġenti. Qabel l-intervent newroassjali t-tabib għandu jikkunsidra l-benefiċċju potenzjali kontra ir-riskju f'pazjenti li jieħdu sustanzi kontra l-koagulazzjoni jew f'pazjenti li se jieħdu sustanzi kontra l-koagulazzjoni għal tromboprofilassi. M'hemm l-ebda esperjenza klinika bl-użu ta' 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-sinla tad-dahar) jew titqiba fis-sinla tad-dahar, ikkunsidra l-profil farmakokinetiku ta' rivaroxaban. Tqegħid jew tneħħija ta' kateter epidurali jew titqiba lumbari huwa l-aħjar li jitwettqu meta l-effett kontra l-koagulazzjoni ta' rivaroxaban huwa stmat li hu baxx. Madankollu, il-ħin eżatt biex jintlaħaq effett kontra l-koagulazzjoni baxx biżżejjed f'kull pazjent mhux magħruf u għandu jintiżen kontra l-urġenza ta' proċedura dijanjostika.

Biex jitneħħa kateter epidurali u bbażat fuq il-karatteristiċi PK ġenerali għandhom jgħaddu mill-inqas 2x *half-life*, jiġifieri mill-inqas 18-il siegħa f'pazjenti adulti żgħażaġh u 26 siegħa f'pazjenti anzjani wara l-aħħar għoti ta' rivaroxaban (ara sezzjoni 5.2). Wara t-tneħħija tal-kateter, għandhom jgħaddu mill-inqas 6 sigħat qabel tingħata d-doża li jmiss ta' rivaroxaban.

Jekk isehh titqib trawmatiku l-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 jkun qed jirċievu Xarelto. F'dawn il-każijiet, waqqaf rivaroxaban u kkunsidra sustanza parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demem li taġixxi għal żmien qasir.

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

Jekk tkun meħtieġa proċedura invażiva jew intervent kirurġiku, Xarelto 20 mg għandu jitwaqqaf mill-inqas 24 siegħa qabel l-intervent, jekk hu possibbli u skont il-ġudizzju 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 Xarelto għandu jerġa' jinbeda malajr kemm jista' jkun jekk il-qagħda klinika tippermetti u tkun giet stabbilita emostasi adegwata kif determinat mit-tabib li qed jitratta (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni anzjana

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

Reazzjonijiet dermatoloġiċi

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

Informazzjoni dwar sustanzi mhux attivi

Xarelto 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 taħt giet miksuba mill-adulti u t-twissijiet fis-sezzjoni 4.4 għandhom jiġu kkunsidrati għall-popolazzjoni pedjatrika.

Inibituri ta' CYP3A4 u ta' P-gp

L-għoti ta' rivaroxaban flimkien ma' ketoconazole (400 mg darba kuljum) jew ritonavir (600 mg darbtejn kuljum), wasslu għal żjieda ta' 2.6 darbiet / 2.5 darbiet fil-medja ta' l-AUC ta' rivaroxaban, u żjieda ta' 1.7 darbiet / 1.6 darbiet fil-medja ta' C_{max} ta' rivaroxaban, b'żidiet sinifikanti fl-effetti farmakodinamiċi li jistgħu jwasslu għal żjieda fir-riskju ta' fsada. Għalhekk, l-użu ta' Xarelto 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. Dawn is-sustanzi attivi huma inibituri qawwija kemm ta' CYP3A4 kif ukoll ta' P-gp (ara sezzjoni 4.4).

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

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

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

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

Sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem

Wara l-għoti ta' enoxaparin (doża waħda ta' 40 mg) flimkien ma' rivaroxaban (doża waħda ta' 10 mg), kien osservat effett addittiv fuq l-attività ta' kontra l-fattur Xa mingħajr l-ebda effetti oħrajn fuq it-testijiet tal-koagulazzjoni (PT, aPTT). Enoxaparin ma kellux effett fuq il-farmakokinetika ta' rivaroxaban. Minhabba ż-żjieda fir-riskju ta' fsada, għandha tingħata attenzjoni jekk il-pazjenti jkunu ttrattati fl-istess hin b'xi sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem oħrajn (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

NSAIDs/inibituri tal-aggregazzjoni tal-plejtlits

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

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

Clopidogrel (doża għolja tal-bidu ta' 300 mg segwita minn doża ta' manteniment ta' 75 mg) ma weriex interazzjoni farmakokinetika b'rivaroxaban (15 mg), iżda kienet osservata żjieda rilevanti fil-hin ta' fsada

f'sotto-grupp ta' pazjenti li ma kienitx ikkorrelata ma' l-aggregazzjoni tal-plejtlits, P-selectin, jew mal-livelli ta' riċetturi ta' GPIIb/IIIa.

Għandha tingħata attenzjoni jekk il-pazjenti jkunu 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-demem tista' teżisti l-possibbiltà li l-pazjenti jkunu f'riskju akbar ta' fsada f'każ ta' użu flimkien ma' SSRIs jew SNRIs minhabba l-effett irrappurtat tagħhom fuq il-plejtlits. Meta ntuża fl-istess waqt fil-programm kliniku ta' rivaroxaban, kienu osservati rati numerikament oghla ta' fsada klinikament rilevanti maġġuri jew mhux maġġuri fil-gruppi ta' trattament kollha.

Warfarin

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

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

Jekk ikun mixtieq li jiġu ttestjati l-effetti farmakodinamiċi ta' warfarin matul il-perijodu ta' bidla, il-kejl ta' INR jista' jintuża f' C_{trough} ta' rivaroxaban (24 siegħa wara t-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-għoti ta' rivaroxaban flimkien ma' l-indottur qawwi ta' CYP3A4, rifampicin , wassal għal tnaqqis ta' madwar 50% fl-AUC medja ta' rivaroxaban, bi tnaqqis parallel fl-effetti farmakodinamiċi tiegħu. L-użu ta' rivaroxaban flimkien ma' indotturi qawwija oħrajn ta' CYP3A4 (eż. phenytoin, carbamazepine, phenobarbital jew St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)), jista' jwassal ukoll għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma. Għalhekk għoti flimkien ta' indotturi qawwija ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat sakemm il-pazjent ma jkunx osservat mill-viċin għal sinjali u sintomi ta' trombożi.

Terapiji fl-istess waqt oħrajn

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

Parametri tal-laboratorju

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Xarelto 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, Xarelto 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' Xarelto ma ġewx stabbiliti f'nisa li qed ireddegħu. Tagħrif mill-annimali jindika li rivaroxaban jitneħħa fil-halib. Għalhekk, Xarelto huwa kontra-indikat waqt it-treddigh (ara

sezzjoni 4.3). Għandha tittiehed deciżjoni jekk jitwaqqafx it-treddiġ 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

Xarelto 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 giet 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-demmm	329	Doża aġġustata għall-piż tal-ġisem biex jinkiseb esponiment simili għal dak osservat f'adulti trattati għal DVT b'20 mg rivaroxaban darba kuljum	12-il xahar
Prevenzjoni ta' puplesjia u ta' emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atrju mhux valvulari	7,750	20 mg	41 xahar
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti wara sindrome akut koronarja (ACS - <i>acute coronary syndrome</i>)	10,225	5 mg jew 10 mg rispettivament, mogħti flimkien ma' ASA jew flimkien ma' ASA uclopidogrel jew ticlopidine	31 xahar
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti b'CAD/PAD	18,244	5 mg mogħtija flimkien ma' ASA jew 10 mg waħedhom	47 xahar
	3,256**	5 mg mogħtija flimkien ma' ASA	42 xahar

* 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" taht) (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' fazi 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-atrju mhux valvulari	28 kull 100 sena ta' pazjent	2.5 kull 100 sena ta' pazjent
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti wara ACS	22 kull 100 sena ta' pazjent	1.4 kull 100 sena ta' pazjent
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti b'CAD/PAD	6.7 kull 100 sena ta' pazjent	0.15 kull 100 sena ta' pazjent**
	8.38 kull 100 sena ta' pazjent [#]	0.74 kull 100 sena ta' pazjent*** [#]

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

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

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

Mill-istudju VOYAGER PAD

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi rrapportati b'Xarelto 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 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 rrapportati f'pazjenti adulti fi studji kliniċi ta' fażi III jew matul l-użu ta' wara t-tqeghid fis-suq* u f'żewġ studji ta' fażi II u żewġ studji ta' fażi III f'pazjenti pedjatriċi

Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna	Mhux magħruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika				
Anemija (li tinkludi l-parametri rispettivi tal-laboratorju),	Tromboċitosi (li tinkludi żjieda fl-ghadd tal-plejtlits) ^A , tromboċitopenija			
Disturbi fis-sistema immuni				
	Reazzjoni allergika, dermatite allergika, angjoedima u edima allergika		Reazzjonijiet anafilattiċi inkluż xokk anafilattiku	
Disturbi fis-sistema nervuża				
Sturdament, uġiġh 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-imnieher, emoptisi			Pnewmonja eosinofilika	
Disturbi gastro-intestinali				
Fsada mill-hanek, emorraġija fl-apparat gastro-intestinali (li tinkludi emorraġija mir-rektum), uġiġh gastro-intestinali u addominali, dispepsja, tqalligħ, stitikezza ^A , dijarea, rimettar ^A	Halq xott			

Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghruf
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				
Żieda fit-transaminases	Indeboliment tal-fwied, żieda fil-bilirubina, żieda ta' alkaline phosphatase ^A fid-demm, żieda ta' GGT ^A	Suffejra, żieda fil-bilirubina konjugata (flimkien ma' jew mingħajr żieda fl-istess waqt ta' ALT), kolestasi, epatite (inkluż hsara epatoċellulari)		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda				
Ħakk (li jinkludi kazijiet 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-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi				
Ugħigh fl-estremittajiet ^A	Fsada fil-ġogi	Emorraġija fil-muskoli		Sindrome tal-kompartiment sekondarju għall-fsada
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja				
Emorraġija fl-apparat urinoġenitali (li tinkludi demm fl-awrina u mestrwazzjoni esagerata ^B), indeboliment renali (li jinkludi żjieda tal-krejatinina fid-demm, żjieda tal-urea fid-demm) ^A				Insuffiċjenza tal-kliwi/insuffiċjenza akuta tal-kliwi sekondarja għall-fsada suffiċjenti biex tikkawża ipoperfużjoni, Nefropatija relatata ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata				
Deni, edima periferali, tnaqqis fis-saħħa u l-enerġija ġenerali (li jinkludi gheja, astenja)	Ma thossokx tajjeb (li jinkludi telqa ġeneralizzata)	Edima lokalizzata ^A		
Investigazzjonijiet				
	Żjieda fl-LDH ^A , żjieda fil-lipase ^A , żjieda fl-amylase ^A			

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

- A: osservati fil-prevenzjoni ta' VTE f'pazjenti adulti li jagħmlu kirurġija ippjanata ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa
- B: osservat waqt 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)
- * Ġie applikat approċċ selettiv speċifikat minn qabel għall-ġbir ta' avvenimenti avversi fi studji magħżula ta' fażi III. L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ma żdieditx u ma ġiet identifikata l-ebda reazzjoni avversa tal-medicina ġdida wara l-analiżi ta' dawn l-istudji.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Minhabba l-mod ta' azzjoni farmakoloġika, l-użu ta' Xarelto 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-mukuża (jiġifieri epistassi, mill-ħanek, 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' jiżdied 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 mestwali tista' tkun intensifikata u/jew imtawwla. Komplikazzjonijiet emorraġiċi jistgħu jidheru 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 aġina pectoris.

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

Popolazzjoni pedjatrika

Trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' rikorrenza ta' VTE

Il-valutazzjoni tas-sigurtà fit-tfal u l-adolessenti 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 adolexxenti ttrattati b'rivaroxaban kien simili għal dak osservat fil-popolazzjoni adulta u konsistenti tul is-sottogruppi tal-età, għalkemm il-valutazzjoni hija limitata mill-għadd żgħir ta' pazjenti.

F'pazjenti 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%), żieda fil-bilirubina (komuni, 1.5%) u żieda fil-bilirubina konjugata (mhux komuni, 0.7%) kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti meta mqabbla mal-adulti. Konsistenti mal-popolazzjoni adulta, menorraġja kienet osservata f'6.6% (komuni) tal-adolessenti nisa wara l-ewwel mestrawazzjoni. Tromboċitopenija kif osservata fl-esperjenza ta' wara t-

tqeghid fis-suq fil-popolazzjoni adulta kienet komuni (4.6%) fi studji klinici pedjatrici. Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina f'pazjenti pedjatrici kienu primarjament hfief sa moderati fis-severita.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jigu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoragg kontinwu tal-bilanċ bejn il-beneficċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professionisti tal-kura tas-sahha huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizla f' [Appendix V](#).

4.9 Doza eċċessiva

Fl-adulti, kienu rrapportati kazijiet rari ta' doza eċċessiva sa 1,960 mg. F'każ ta' doza 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 zjieda oħra fl-esponiment medju fil-plażma b'dozi supratherapewtiċi ta' 50 mg rivaroxaban jew aktar, madankollu, m'hemm l-ebda *data* disponibbli b'dozi supratherapewtiċi fit-tfal.

Għall-adulti hemm disponibbli sustanza speċifika li tregġa' 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' doza eċċessiva ta' rivaroxaban.

Immaniġġar ta' fsada

Jekk issehħ 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 kirurgika flimkien ma' proċeduri ta' kontroll ta' fsada, sostituzzjoni ta' fluwidu u appogg emodinamiku, prodotti tad-dem (ċelluli ħomor ippakkjati jew plażma friska ffrizata, skont l-anemija assoċjata jew koagulopatija) jew plejtlits, jistgħu jintużaw skont il-htieġa.

Jekk il-fsada ma tkunx tista' tiġi kkontrollat permezz tal-miżuri msemmija fuq, għandu jiġi kkunsidrat l-għoti ta' sustanza speċifika li tregġa' lura lill-inibitur tal-fattur Xa (andexanet alfa), li tantagonizza l-effett farmakodinamiku ta' rivaroxaban, jew l-għoti ta' sustanza speċifika li 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 medicinali f'adulti u fi tfal li jkunu qed jirċievu rivaroxaban. Ir-rakkomandazzjoni hija bbażati wkoll fuq tagħrif mhux kliniku limitat. Għoti mill-gdid 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 magġuri (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-beneficċju, lanqas esperjenza bl-użu tal-emostatiku sistemiku desmopressin f'individwi li jkunu qed jirċievu rivaroxaban. Minhabba l-livell għoli ta' twaħhil mal-proteini fil-plażma, rivaroxaban mhux mistenni li jitneħħa bid-dijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Rivaroxaban huwa inibitur dirett selettiv ħafna tal-fattur Xa b'biodisponibilità orali. Inibizzjoni tal-fattur Xa jinterrompi r-rotta intrinsika u ekstrinsika tal-kaskata tal-koagulazzjoni tad-demm, 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-ħin 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-ħin 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-ħin 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-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 ittrattati bi 15 mg darba kuljum varjaw minn 12 sa 26 s.

Fi studju dwar il-farmakoloġija klinika fuq l-inverzjoni tal-farmakodinamika ta' rivaroxaban f'individwi adulti f'saħħithom ($n=22$), kienu evalwati l-effetti ta' dozi 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-inverzjoni ta' bidliet fil-ġenerazzjoni ta' thrombin endoġenu mill-PCC ta' 4 fatturi (ara sezzjoni 4.9).

Il-ħin 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 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 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-

konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma fit-tfal. Ma gie 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'antiarritmici 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 seħhew f'188 pazjent fuq rivaroxaban (1.71% kull sena) u f'241 fuq warfarin (2.16% kull sena) (HR 0.79; 95% CI, 0.66 - 0.96; $P < 0.001$ għal nuqqas ta' inferjorità). Fost il-pazjenti randomised kollha analizzati skont ITT, avvenimenti primarji seħhew f'269 fuq rivaroxaban (2.12% kull sena) u f'306 fuq warfarin (2.42% kull sena) (HR 0.88; 95% CI, 0.74 - 1.03; $P < 0.001$ għal nuqqas ta' inferjorità; $P = 0.117$ għal superjorità). Riżultati ta' miri sekondarji kif ittestjati b'ordni ġenarkika fl-analiżi ITT huma murija f'Tabella 4.

Fost pazjenti fil-grupp ta' warfarin, valuri tal-INR kienu fil-firxa terapewtika (2.0 sa 3.0) medja ta' 55% tal-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-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 għaż-żewġ gruppi ta' trattament (ara Tabella 5).

Tabella 4: Rizultati tal-effikaċja minn ROCKET AF ta' fazi 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: Rizultati ta' sigurtà minn ROCKET AF ta' fazi 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 minħabba fsada*	27 (0.24)	55 (0.48)	0.50 (0.31 - 0.79) 0.003

Popolazzjoni taht studju	Pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atrju mhux valvulari^{a)}		
Dożagġ 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
Emorragija 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'agġudikazzjoni tar-riżultati ċentrali inklużi avvenimenti tromboembolici u fsada maġġuri. 6,704 pazjent b'fibrillazzjoni tal-atrju 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. Emorragija fatali kienet irrappurtata f'0.2 għal kull 100 sena ta' pazjent u emorragija 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-atrju 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 seħhet 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

Twestaq studju esploratorju prospettiv, randomised, open-label, multicentriku, b'evalwazzjoni blinded fil-punt finali (X-VERT) fuq 1504 pazjenti (li qatt ma ħadu sustanzi orali kontra l-koagulazzjoni tad-demm u

ttrattati minn qabel) b'fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari skedati għal kardjoverżjoni biex iqabbel rivaroxaban ma' VKA aġġustati 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) seħħew f'5 (0.5%) pazjenti fil-grupp ta' rivaroxaban (n = 978) u 5 (1.0%) pazjenti fil-grupp ta' VKA (n = 492; RR 0.50; CI ta' 95% 0.15-1.73; popolazzjoni ITT modifikata). Ir-riżultat prinċipali tas-sigurtà (fsada maġġuri) seħħ f'6 (0.6%) u 4 (0.8%) pazjenti fil-gruppi ta' rivaroxaban (n = 988) u VKA (n = 499), rispettivament (RR 0.76; CI ta' 95% 0.21-2.67; popolazzjoni ta' sigurtà). Dan l-istudju esploratorju wera effikaċja u sigurtà komparabbli bejn il-gruppi ta' trattament b'rivaroxaban u dawk b'VKA f'ambjent ta' kardjoverżjoni.

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

Twettaq studju *randomised, open-label* b'aktar minn ċentru wiehed (PIONEER AF-PCI) f'2,124 pazjent b'fibrillazzjoni mhux valvulari tal-atriju li għamlu PCI bi tqegħid ta' stent għall-marda aterosklerotika primarja biex iqabbel is-sigurtà ta' żewġ korsijiet ta' rivaroxaban u kors 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 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*] jiġifieri clopidogrel 75 mg [jew inibitur ta' P2Y12 b'mod alternattiv] flimkien ma' acetylsalicylic acid [ASA]) ta' doża baxxa għal 1, 6 jew 12-il xahar segwit minn rivaroxaban 15 mg (jew 10 mg għal individwi bi tneħħija tal-krejinina ta' 30 - 49 ml/min) darba kuljum flimkien ma' ASA ta' doża baxxa. Grupp 3 irċieva VKA aġġustat għad-doża flimkien ma' DAPT għal 1, 6 jew 12-il xahar segwit minn VKA aġġustat għad-doża flimkien ma' ASA ta' doża baxxa.

Il-punt finali primarju tas-sigurtà, avvenimenti ta' fsada klinikament sinifikanti, seħħ f'109 (15.7%), 117 (16.6%), u 167 (24.0%) individwi fi grupp 1, grupp 2 u grupp 3, rispettivament (HR 0.59; CI ta' 95% 0.47-0.76; p<0.001, u HR 0.63; CI ta' 95% 0.50-0.80; p<0.001, rispettivament). Il-punt finali sekondarju (kompost ta' avvenimenti kardjovaskulari, mewt CV, MI, jew puplesija) seħħ f'41 (5.9%), 36 (5.1%), u 36 (5.2%) individwi fi grupp 1, grupp 2 u grupp 3, rispettivament. Kull 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 tqegħid ta' stent.

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

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 ingħata 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 bhala t-taħlita ta' DVT rikorrenti jew PE rikorrenti fatali jew mhux fatali. Ir-riżultat sekondarju tal-effikaċja kien definit bhala 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 terapewtika 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 bhala 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-ħin għat-tul medju ta' trattament ta' 189 jum, u 55.4%, 60.1%, u 62.8% 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 ($P = 0.932$ 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'noxaparin/VKA (11.4% (274/2405)). L-inċidenza tar-riżultat sekondarju tas-sigurtà (avvenimenti ta' fsada maġġuri) kienet aktar baxxa fil-grupp ta' rivaroxaban (1.1% (26/2412)) milli fil-grupp ta' enoxaparin/VKA (2.2% (52/2405)) b'HR ta' 0.493 (95% CI: 0.308 - 0.789).

Tabella 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

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 oġhla 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 oġhla 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 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, twestaq 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, kancer 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 mingħajr storja medika ta' kancer 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 sehhet 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 pedjatriki

Total ta' 727 tifel u tifla b'VTE akut ikkonfermat, li minnhom 528 irċievew rivaroxaban, ġew studjati f'6 studji pedjatriki, *open-label* u b'aktar minn ċentru wieħed. Dożagġ agġustat 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), trombozi 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' trombozi 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 dawk 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 agġustati 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'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 agġudikati ċentralment minn kumitat indipendenti blinded għall-allokkazzjoni tat-trattament. Ir-riżultati tal-effikaċja u s-sigurtà huma muriġa fit-Tabelli 11 u 12 hawn taħt.

VTEs rikorrenti seħħew fil-grupp ta' rivaroxaban f'4 minn 335 pazjent u fil-grupp ta' paragon f'5 minn 165 pazjent. Il-kompost ta' fsada maġġuri u CRNMB kien irrappurtat f'10 minn 329 pazjent (3%) ittrattati b'rivaroxaban u fi 3 minn 162 pazjent (1.9%) ittrattati b'sustanza ta' paragon. Benefiċċju kliniku nett (VTE rikorrenti sintomatiku flimkien ma' avvenimenti ta' fsada maġġuri) kien irrappurtat fil-grupp ta' rivaroxaban f'4 minn 335 pazjent u fil-grupp ta' paragon f'7 minn 165 pazjent. In-normalizzazzjoni tal-piż tat-trombus fuq immagħni ripetuti seħħet f'128 minn 335 pazjent fuq trattament b'rivaroxaban u fi 43 minn 165 pazjent fil-grupp ta' paragon. Dawn is-sejbiet ġeneralment kienu simili fost gruppi ta' età. Kien hemm 119-il tifel u tifla (36.2%) bi kwalunkwe fsada li ħarġet mat-trattament fil-grupp ta' rivaroxaban u 45 tifel u tifla (27.8%) fil-grupp ta' paragon.

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

Avveniment	Rivaroxaban N=335*	Paragon N=165*
VTE rikorrenti (riżultat primarju tal-effikaċja)	4 (1.2%, CI ta' 95% 0.4% – 3.0%)	5 (3.0%, CI ta' 95% 1.2% - 6.6%)
Kompost: VTE sintomatiku rikorrenti + deterjorazzjoni mingħajr sintomi fuq immaġini ripetuti	5 (1.5%, CI ta' 95% 0.6% – 3.4%)	6 (3.6%, CI ta' 95% 1.6% – 7.6%)
Kompost: VTE sintomatiku rikorrenti + deterjorazzjoni mingħajr sintomi + l-ebda bidla fuq immaġni ripetuti	21 (6.3%, CI ta' 95% 4.0% – 9.2%)	19 (11.5%, CI ta' 95% 7.3% – 17.4%)
Normalizzazzjoni fuq immaġni ripetuti	128 (38.2%, CI ta' 95% 33.0% - 43.5%)	43 (26.1%, CI ta' 95% 19.8% - 33.0%)
Kompost: VTE sintomatiku rikorrenti + fsada maġġuri (benefiċċju kliniku nett)	4 (1.2%, CI ta' 95% 0.4% - 3.0%)	7 (4.2%, CI ta' 95% 2.0% - 8.4%)
Embolizmu 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*	Paragon N=162*
Kompost: Fsada maġġuri + CRNMB (riżultat primarju tas-sigurtà)	10 (3.0%, CI ta' 95% 1.6% - 5.5%)	3 (1.9%, CI ta' 95% 0.5% - 5.3%)
Fsada maġġuri	0 (0.0%, CI ta' 95% 0.0% - 1.1%)	2 (1.2%, CI ta' 95% 0.2% - 4.3%)
Kwalunkwe fsada li ħarġet mat-trattament	119 (36.2%)	46 (27.8%)

* SAF (*safety analysis set*) = sett ta' analizi 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 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' trombozi, 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 irregjistrati 120 pazjent minhabba avvenimenti eċċessivi fost pazjenti fil-grupp ta' rivaroxaban. Segwitu medju kien ta' 569 jum. 59 pazjent kienu randomised għal rivaroxaban 20 mg (15 mg għal pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina (CrCl - *creatinine clearance*) <50 mL/min) u 61 għal warfarin (INR 2.0-3.0). Avvenimenti tromboemboliċi seħħew fi 12% tal-pazjenti randomised għal rivaroxaban (4 puplesiji iskemiċi u 3 infarti mijokardijaċi). Ma ġewx irrappurtati avvenimenti f'pazjenti randomised għal warfarin. Fsada maġġuri seħħet f'4 pazjenti (7%) fil-grupp ta' rivaroxaban u 2 pazjenti (3%) fil-grupp ta'

warfarin.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Xarelto f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-prevenzjoni ta' avvenimenti tromboembolitiċi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

Rivaroxaban huwa assorbit malajr b'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, irrISPETTIVAMENT minn jekk il-pazjent ikunx sajjem jew wara l-ikel.

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

Minhabba grad imnaqqas ta' assorbiment kienet determinata bijodisponibilità orali ta' 66% għall-pillola ta' 20 mg taħt kundizzjonijiet ta' sawm. Meta pilloli rivaroxaban 20 mg jittiehdu mal-ikel kienu osservati żjiediet 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-għoti ta' rivaroxaban bogħod mill-istonku għandu jiġi evitat peress li dan jista' jwassal għal assorbiment imnaqqas u esponiment relatat ma' rivaroxaban.

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Il-pilloli rivaroxaban 20 mg għandhom jittiehdu mal-għoti tal-ikel jew mal-ikel (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

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

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda *data* disponibbli speċifika għat-tfal dwar l-irbit ta' rivaroxaban mal-proteini fil-plażma. M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar il-PK wara l-għoti ta' rivaroxaban 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' mekkanizmi li huma indipendenti minn CYP3A4, CYP2J2 u CYP. Id-degradazzjoni ossidattiva tal-morpholinone moiety u l-idrolisi tal-amide bonds huma s-siti maġġuri ta' biotrasformazzjoni. Ibbażat fuq investigazzjonijiet *in vitro*, rivaroxaban huwa substrat tal-proteini trasportaturi P-gp (P-glycoprotein) u Bcrp (proteina tar-reżistenza għall-kanċer tas-sider). Rivaroxaban mhux mibdul huwa l-aktar kompost importanti fil-plażma umana, mingħajr il-preżenza 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* 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 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-għoti ta' rivaroxaban ġol-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/sieġha 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-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 dawk femminili. Analizi esploratorja ma żvelatx differenzi rilevanti fl-esponiment għal rivaroxaban bejn tfal bniet u subien.

Popolazzjoni anzjana

Il-pazjenti anzjani wrew konċentrazzjonijiet oġhla fil-plażma minn pazjenti iżgħar, b'valuri medji tal-AUC madwar 1.5 darbiet oġhla, primarjament minħabba tneħħija totali u renali mnaqqsqa (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 hafif (ikklassifikat bħala Child Pugh A), urew biss tibdil minuri fil-farmakokinetika ta' rivaroxaban (żjieda medja ta' 1.2 darbiet fl-AUC ta' rivaroxaban), kwazi 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 żdiedet b'2.6 darbiet. Dawn il-pazjenti kellhom ukoll eliminazzjoni ta' rivaroxaban mill-kliewi mnaqqsa, simili għall-pazjenti b'indeboliment renali moderat. M'hemmx tagħrif f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied.

L-inibizzjoni tal-attività ta' fattur Xa żdiedet b'fattur ta' 2.6 f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom; it-titwil ta' PT 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-koncentrazzjoni u PT.

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

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

Indeboliment renali

Fl-adulti, kien hemm żjieda fl-espożizzjoni ta' rivaroxaban li kienet korrelata ma' tnaqqis fil-funzjoni renali, kif stmata permezz tal-kejl tat-tneħħija tal-krejinina. F'individwi b'indeboliment renali hafif (tneħħija tal-krejinina ta' 50 - 80 ml/min), moderat (tneħħija tal-krejinina ta' 30 - 49 ml/min) u sever (tneħħija tal-krejinina ta' 15 - 29 ml/min), il-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 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' twaħhil mal-proteini fil-plażma, rivaroxaban mhux mistenni li jitneħħa bid-djalisi.

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

M'hemm l-ebda *data* klinika disponibbli fi tfal b'età ta' sena jew aktar b'indeboliment moderat jew sever tal-kliewi (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 wieħed u ieħor jirrapprezentaw 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-gisem 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 ttiehdu l-kampjuni li bejn wieħed u ieħor jirrapprezentaw koncentrazzjonijiet 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' dożagġ u l-età

Intervalli ta' hin								
o.d.	N	12 -< 18-il sena	N	6 -< 12-il sena				
2.5-4 sigħat wara	171	241.5 (105-484)	24	229.7 (91.5-777)				
20-24 siegħa wara	151	20.6 (5.69-66.5)	24	15.9 (3.42-45.5)				
b.i.d.	N	6 -< 12-il sena	N	2 -< 6 snin	N	0.5 -< sentejn		
2.5-4 sigħat wara	36	145.4 (46.0-343)	38	171.8 (70.7-438)	2	n.c.		
10-16-il siegħa wara	33	26.0 (7.99-94.9)	37	22.2 (0.25-127)	3	10.7 (n.c.-n.c.)		
t.i.d.	N	2 -< 6 snin	N	Twelid -< sentejn	N	0.5 -< sentejn	N	Twelid -< 0.5 snin
0.5-3 sigħat wara	5	164.7 (108-283)	25	111.2 (22.9-320)	13	114.3 (22.9-346)	12	108.0 (19.2-320)
7-8 sigħat wara	5	33.2 (18.7-99.7)	23	18.7 (10.1-36.5)	12	21.4 (10.5-65.6)	11	16.1 (1.03-33.6)

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

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

Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

Ir-relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika (PK/PD) bejn il-koncentrazzjoni 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-koncentrazzjoni ta' rivaroxaban u l-attività tal-fattur Xa kienet deskritta l-aħjar permezz ta' mudell ta' E_{max} . Għal PT, il-mudell ta' interċett lineari ġeneralment iddeskriva t-tagħrif aħjar. Skond ir-reagents differenti ta' PT li ntużaw, is-*slope* varjat b'mod konsiderevoli. Meta ntuża Neoplastin PT, PT fil-linja bażi kien madwar 13 s u s-*slope* kienet madwar 3 sa 4 s/(100 mcg/l). Ir-riżultati 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 wahda, fototossicità, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kancer u tossicità fil-frieh, 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 effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva relatat mal-mod ta' azzjoni farmakoloġika ta' rivaroxaban (eż. komplikazzjonijiet emorraġiċi). F'koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilevanza klinika kienu osservati tossicità għall-embriju-fetu (telf wara l-implantazzjoni, ossifikazzjoni ritardata/avanzata, dbabar multipli ta' kulur ċar fil-fwied) u żjieda fl-inċidenza ta' deformazzjonijiet komuni, kif ukoll bidliet fis-sekonda.

Fi studji qabel u wara t-twelid fil-firien, kienet osservata vijabilità mnaqqsa tal-wild f' dozi 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' tossiċità speċifika għall-organu fil-mira.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Lactose monohydrate
Hypromellose (2910)
Sodium laurilsulfate
Magnesium stearate

Kisja b'rita

Macrogol (3350)
Hypromellose (2910)
Titanium dioxide (E 171)
Iron oxide aħmar (E 172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Pilloli mfarrka

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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

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

Kaxxi tal-kartun li fihom 10, 14, 28 jew 98 pillola miksija b'rita f'folji tal-fojl tal-PP/Alu.

Kaxxi tal-kartun li fihom 10 x 1 jew 100 x 1 pillola miksija b'rita f'folji tal-fojl tal-PP/Alu perforati b'doża waħda.

Pakketti multipli li fihom 10 pakketti ta' 10 x 1 (100 pillola miksija b'rita) f'folji tal-fojl tal-PP/Alu perforati b'doża waħda.

Kaxxi tal-kartun li fihom 14-il pillola miksija b'rita f'folji tal-fojl tal-PVC/PVDC/Alu.

Fliexken tal-HDPE b'għatu bil-kamin magħmul minn PP li fihom 100 pillola miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

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

Tifrik tal-pilloli

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

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037, EU/1/08/472/039, EU/1/08/472/049.

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 30 ta' Settembru 2008

Data tal-aħħar tiġdid: 22 ta' Mejju 2018

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

Pakkett biex Tibda t-Trattament

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xarelto 15 mg pilloli miksija b'rita

Xarelto 20 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita ta' 15 mg fiha 15 mg rivaroxaban.

Kull pillola miksija b'rita ta' 20 mg fiha 20 mg rivaroxaban.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita ta' 15 mg fiha 24.13 mg ta' lactose (bħala monohydrate), ara sezzjoni 4.4.

Kull pillola miksija b'rita ta' 20 mg fiha 21.76 mg ta' lactose (bħala monohydrate), ara sezzjoni 4.4.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Pillola miksija b'rita ta' 15 mg: pilloli ħomor, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat (dijametru ta' 6 mm, raġġ ta' kurvatura ta' 9 mm) immarkati bis-salib tal-BAYER fuq naħa waħda, u b'"15" u trijangolu fuq in-naħa l-oħra.

Pillola miksija b'rita ta' 20 mg: pilloli ħomor fil-kannella, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat (dijametru ta' 6 mm, raġġ ta' kurvatura ta' 9 mm) immarkati bis-salib tal-BAYER fuq naħa waħda, u b'"20" u trijangolu fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Pożoloġija

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

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

Tul qasir tat-terapija (mill-inqas 3 xhur) għandu jiġi kkunsidrat f'pazjenti b'DVT jew PE ipprovokati minn fatturi ta' riskju temporanji maġġuri (jiġifieri 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'Xarelto 10 mg darba kuljum, għandha tiġi kkunsidrata doża ta' Xarelto 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' zmien	Skeda ta' Dożaġġ	Doża totali ta' kuljum
Trattament u prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti	Jum 1-21	15 mg darbtejn kuljum	30 mg
	Jum 22 u 'l quddiem	20 mg darba kuljum	20 mg
Prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti	Wara tlestija ta' terapija ta' mill-inqas 6 xhur għal DVT jew PE	10 mg darba kuljum jew 20 mg darba kuljum	10 mg jew 20 mg

Il-pakkett biex tibda t-trattament ta' 4 ġimgħat ta' Xarelto huwa dedikat għall-pazjenti li se jaqilbu minn 15 mg darbtejn kuljum għal 20 mg darba kuljum minn Jum 22 'il quddiem (ara sezzjoni 6.5).

Għal pazjenti b'indeboliment renali moderat jew sever fejn ittiehdet id-deċiżjoni li jingħata 15 mg darba kuljum minn Jum 22 'il quddiem, hemm disponibbli daqsijiet tal-pakkett oħra li fihom pilloli miksija b'rita ta' 15 mg biss (ara l-istruzzjonijiet dwar id-dożaġġ fis-sezzjoni "Popolazzjonijiet speċjali" hawn taħt).

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

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

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

Għall-pazjenti ttrattati għal DVT, PE u għall-prevenzjoni ta' rikorrenza, trattament b'VKA għandu jitwaqqaf u terapija b'Xarelto għandha tinbeda meta l-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR - International Normalised Ratio) ikun ≤ 2.5 .

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

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

Hemm possibbiltà ta' attività kontra l-koagulazzjoni inadegwata matul bidla minn Xarelto għal VKA. Attività kontra l-koagulazzjoni adegwata kontinwa għandha tkun assigurata matul kull bidla għal sustanzi kontra l-koagulazzjoni alternattivi. Għandu jiġi nnutat li Xarelto jista' jikkontribwixxi għal INR elevat. F'pazjenti li qed jaqilbu minn Xarelto 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 Xarelto 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' Xarelto. Ladarba jitwaqqaf Xarelto 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 Xarelto

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

tal-waqfien tal-prodott mediċinali parenterali mogħti b'mod kontinwu (eż. eparina mhux frazzjonata fil-vini).

Bidla minn Xarelto 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' Xarelto.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

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

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

- Għat-trattament ta' DVT, għat-trattament ta' PE u għall-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti: il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati bi 15 mg darbtejn kuljum għall-ewwel 3 ġimgħat. Minn hemm 'il quddiem, id-doża rakkomandata hija 20 mg darba kuljum, tnaqqis tad-doża minn 20 mg darba kuljum għal 15 mg darba kuljum għandha tkun ikkunsidrata jekk ir-riskju stmat tal-pazjent għall-fsada jegħleb ir-riskju għall-DVT u PE rikorrenti. Ir-rakkomandazzjoni għall-użu ta' 15 mg hija bbażata fuq immudellar tal-PK u ma 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.

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment renali hafif (tneħħija tal-krejinina ta' 50 - 80 ml/min) (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment epatiku

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

Popolazzjoni anzjana

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

Piż tal-ġisem

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

Sess

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

Popolazzjoni pedjatrika

Il-pakkett ta' Xarelto biex tibda t-trattament m'għandux jintuża fi tfal ta' età minn 0 sa 18-il sena peress li huwa ddisinjat speċifikament għat-trattament ta' pazjenti adulti u mhux xieraq biex jintuża f'pazjenti pedjatriċi.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Xarelto huwa għall-użu orali.

Il-pilloli għandhom jittiehdu mal-ikel (ara sezzjoni 5.2).

Tfarrak tal-pilloli

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Fsada attiva ta' sinifikanza klinika.

Ferita jew kondizzjoni, jekk ikkunsidrati li huma ta' riskju sinifikanti għal fsada maġġuri. Dawn jistgħu jinkludu ulċerazzjoni gastro-intestinali kurrenti jew reċenti, il-preżenza ta' neoplażmi malinni f'riskju għoli ta' fsada, korriment reċenti fil-moħħ jew fis-sinsla tad-dahar, kirurgija reċenti fil-moħħ, fis-sinsla tad-dahar jew fl-għajnejn, emorraġija reċenti fil-kranju, variči 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'piz molekulari baxx (enoxaparin, dalteparin, eċċ), derivattivi tal-eparina (fondaparinux, eċċ), sustanzi orali kontra l-koagulazzjoni tad-demem (warfarin, dabigatran etexilate, apixaban, eċċ) mhux rakkomandat hlief f'ċirkustanzi speċifiċi ta' bidla tat-terapija kontra l-koagulazzjoni (ara sezzjoni 4.2) jew meta UFH tingħata f'dożi meħtieġa biex jinżamm kateter ċentrali fil-vini jew fl-arterji miftuħ (ara sezzjoni 4.5).

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

Tqala u treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

Riskju ta' emorraġija

Bħal b'sustanzi oħra kontra l-koagulazzjoni tad-demem, pazjenti li jkunu qed jieħdu Xarelto għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal sinjali ta' fsada. Huwa rakkomandat li jintuza b'kawtela f'kundizzjonijiet b'riskju ogħla ta' emorraġija. L-għoti ta' Xarelto 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-pressjoni tad-demem, għandu jwassal għal tfittxija għall-post ta' fsada.

Għalkemm trattament b'rivaroxaban ma jeħtieġ 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 kirurgija ta' emerġenza (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Indeboliment renali

F'pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-kreġatinina 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. Xarelto għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti bi tneħħija tal-kreġatinina ta' 15 - 29 ml/min. Użu mhux rakkomandat f'pazjenti bi tneħħija tal-kreġatinina < 15 ml/min (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Xarelto għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment renali li qed jirċievu fl-istess waqt prodotti mediċinali oħrajn li jżidu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rivaroxaban (ara sezzjoni 4.5).

Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra

L-użu ta' Xarelto mhux rakkomandat f'pazjenti li jkun 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 (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 tal-aggregazzjoni tal-plejtlits jew inibituri selettivi ta' teħid mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs - *serotonin reuptake inhibitors*), u inibituri ta' teħid mill-ġdid ta' serotonin norepinephrine (SNRIs - *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*). Għall-pazjenti f'riskju ta' mard gastro-intestinali ulċerattiv jista' jiġi kkunsidrat trattament profilattiku xieraq (ara sezzjoni 4.5).

Fatturi oħra ta' riskju ta' emorragija

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

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

Pazjenti bil-kanċer

Pazjenti b'mard malinn jistgħu jkun 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 gastro-intestinali jew ġenitourinarju kienu assoċjati ma' riskju akbar ta' fsada waqt it-terapija b'rivaroxaban.

F'pazjenti li għandhom tumuri malinni b'riskju għoli ta' fsada, l-użu ta' rivaroxaban huwa kontraindikata (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' Xarelto ma' għewx studjati f'pazjenti b'valvs tal-qalb prostetiċi; għalhekk, m'hemmx *data* li ssostni li Xarelto jipprovdi attività kontra l-koagulazzjoni adegwata f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti. Trattament b'Xarelto 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 mhumiex 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 emodinamikament instabbli li għandhom PE jew pazjenti li jeħtieġu trombolisi jew embolektomija pulmonari

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

Anestesija jew titqib fis-sinla tad-dahar/epidurali

Meta tintuża anestezija newroassjali (anestezija fis-sinla tad-dahar/epidurali) jew titqiba fis-sinla tad-dahar/epidurali, pazjenti ttrattati b'sustanzi antitrombotiċi għall-prevenzjoni ta' komplikazzjonijiet tromboemboliċi huma f'riskju li jiżviluppaw ematoma epidurali jew fis-sinla tad-dahar li tista' twassal għal paralisi fit-tul jew permanenti. Ir-riskju ta' dawn l-avvenimenti jista' jiżdied bl-użu wara operazzjoni ta' kateters epidurali *indwelling* jew bl-użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li jaffettwaw l-emostasi. Ir-riskju jista' jiżdied ukoll minn titqib epidurali jew fis-sinla 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-bużżejja tal-awrina). Jekk jiġi osservat compromess newroloġiku, ikunu meħtieġa dijanjosi u trattament urgenti. Qabel l-intervent newroassjali t-tabib għandu jikkunsidra l-benefiċċju potenzjali kontra ir-riskju f'pazjenti li jieħdu sustanzi kontra l-koagulazzjoni jew f'pazjenti li se jieħdu sustanzi kontra l-koagulazzjoni għal tromboprofilassi. M'hemm l-ebda esperjenza klinika bl-użu ta' 15 mg jew 20 mg rivaroxaban f'dawn is-sitwazzjonijiet. Biex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' fsada assoċjata mal-użu fl-istess waqt ta' rivaroxaban u anestezija newroassjali (epidurali/fis-sinla tad-dahar) jew titqiba fis-sinla tad-dahar, ikkunsidra l-profil farmakokinetiku ta' rivaroxaban. Tqegħid jew tneħħija ta' kateter epidurali jew titqiba lumbari huwa l-aħjar li jitwettqu meta l-effett kontra l-koagulazzjoni ta' rivaroxaban huwa stmat li hu baxx. Madankollu, il-hin eżatt biex jintlahaq l-effett kontra l-koagulazzjoni baxx biżżejjed f'kull pazjent mhux magħruf. Biex jitneħħa kateter epidurali u bbażat fuq il-karatteristiċi PK ġenerali għandhom jgħaddu mill-inqas 2x *half-life*, jiġifieri mill-inqas 18-il siegħa f'pazjenti żgħażaġħ 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.

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

Jekk tkun meħtieġa proċedura invażiva jew intervent kirurġiku, Xarelto 15 mg/Xarelto 20 mg għandu jitwaqqaf mill-inqas 24 siegħa qabel l-intervent, jekk hu possibbli skont il-ġudizzju kliniku tat-tabib. Jekk il-proċedura ma tistax tiġi ttardjata ir-riskju akbar ta' fsada għandu jiġi mqabbel mal-urgenza tal-intervent.

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

Popolazzjoni anzjana

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

Reazzjonijiet dermatoloġiċi

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

Informazzjoni dwar sustanzi mhux attivi

Xarelto 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

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' C_{max} ta' rivaroxaban, b'żidiet sinifikanti fl-effetti farmakodinamiċi li jistgħu jwasslu għal żjieda fir-riskju ta' fsada. Għalhekk, l-użu ta' Xarelto mhux rakkomandat 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. Dawn is-sustanzi attivi huma inibituri qawwija kemm ta' CYP3A4 kif ukoll ta' P-gp (ara sezzjoni 4.4).

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

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

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

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

Warfarin

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

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

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

Ma kienux osservati interazzjonijiet farmakokinetiċi bejn warfarin u rivaroxaban.

Indotturi ta' CYP3A4

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

Terapiji fl-istess waqt oħrajn

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

Parametri tal-laboratorju

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

sezzjoni 4.3). Għandha tittiehed deciżjoni jekk jitwaqqafx it-treddiġ 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

Xarelto 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 giet 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 trattati għal DVT b'20 mg rivaroxaban darba kuljum	12-il xahar
Prevenzjoni ta' puplesjia u ta' emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atrju mhux valvulari	7,750	20 mg	41 xahar
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti wara sindrome akut tal-koronarja (ACS - <i>acute coronary syndrome</i>)	10,225	5 mg jew 10 mg rispettivament, mogħti flimkien ma' ASA jew flimkien ma' ASA uclopidogrel jew ticlopidine	31 xahar
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti b'CAD/PAD	18,244	5 mg mogħtija flimkien ma' ASA jew 10 mg waħedhom	47 xahar
	3,256**	5 mg mogħtija flimkien ma' ASA	42 xahar

* Patienti 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" taht) (Tabella 2). L-aktar fsad rrapportat b'mod komuni kien epistassi (4.5 %) u emorragija mill-apparat gastrointestinali (3.8 %).

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

Indikazzjoni	Kull fsada	Anemija
Prevenzjoni ta' VTE f'pazjenti adulti li qed jagħmlu kirurgija ppjanata ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa	6.8% tal-pazjenti	5.9% tal-pazjenti
Prevenzjoni ta' 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' puplesja u ta' emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atrju mhux valvulari	28 kull 100 sena ta' pazjent	2.5 kull 100 sena ta' pazjent
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti wara ACS	22 kull 100 sena ta' pazjent	1.4 kull 100 sena ta' pazjent
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti b'CAD/PAD	6.7 kull 100 sena ta' pazjent	0.15 kull 100 sena ta' pazjent**
	8.38 kull 100 sena ta' pazjent [#]	0.74 kull 100 sena ta' pazjent*** [#]

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

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

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

Mill-istudju VOYAGER PAD

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi rrapportati b'Xarelto 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 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 rrapportati f'pazjenti adulti fi studji kliniċi ta' fażi III jew matul l-użu ta' wara t-tqeghid fis-suq* u f'żewġ studji ta' fażi II u żewġ studji ta' fażi III f'pazjenti pedjatriċi

Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna	Mhux magħruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika				
Anemija (li tinkludi l-parametri rispettivi tal-laboratorju),	Tromboċitosi (li tinkludi żjeda fl-għadd tal-plejtlits) ^A , tromboċitopenija			
Disturbi fis-sistema immuni				
	Reazzjoni allergika, dermatite allergika, anġjoedima u edima allergika		Reazzjonijiet anafilattiċi inkluż xokk anafilattiku	
Disturbi fis-sistema nervuża				
Sturdament, uġiġh ta' ras	Emorraġija ċerebrali u fil-kranju, sinkope			
Disturbi fl-għajnejn				
Emorraġija fl-għajnejn (li tinkludi 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-ħanek, emorraġija fl-apparat gastro-intestinali (li tinkludi emorraġija mir-rektum), uġiġh gastro-intestinali u addominali, dispepsja, tqalligħ, stitikezza ^A , dijarea, rimettar ^A	Halq xott			

Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghruf
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				
Żieda fit-transaminases	Indeboliment tal-fwied, żieda fil-bilirubina, żieda ta' alkaline phosphatase ^A fid-demm, żieda ta' GGT ^A	Suffejra, żieda fil-bilirubina konjugata (flimkien ma' jew mingħajr żieda fl-istess waqt ta' ALT), kolestasi, epatite (inkluż hsara epatoċellulari)		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda				
Ħakk (li jinkludi kazijiet 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-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi				
Uġiġh fl-estremittajiet ^A	Fsada fil-ġogi	Emorraġija fil-muskoli		Sindrome tal-kompartiment sekondarju għall-fsada
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja				
Emorraġija fl-apparat urinoġenitali (li tinkludi demm fl-awrina u mestrwazzjoni esagerata ^B), indeboliment renali (li jinkludi żjieda tal-krejinina fid-demm, żjieda tal-urea fid-demm) ^A				Insuffiċjenza tal-kliewi/insuffiċjenza akuta tal-kliewi sekondarja għall-fsada suffiċjenti biex tikkawża ipoperfużjoni, Nefropatija relatata ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata				
Deni, edima periferali, tnaqqis fis-saħħa u l-enerġija ġenerali (li jinkludi gheja, astenja)	Ma thossokx tajjeb (li jinkludi telqa ġeneralizzata)	Edima lokalizzata ^A		
Investigazzjonijiet				
	Żjieda fl-LDH ^A , żjieda fil-lipase ^A , żjieda fl-amylase ^A			

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

- A: osservati fil-prevenzjoni ta' VTE f'pazjenti adulti li jagħmlu kirurġija ippjanata ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa
- B: osservat waqt it-trattament ta' DVT, PE u fil-prevenzjoni ta' rikorrenza bħala komuni hafna f'nisa <55 sena
- Ċ: osservat bħala mhux komuni fil-prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti wara ACS (wara intervent perkutanju fil-qalb)
- * Ġie applikat approċċ selettiv speċifikat minn qabel għall-ġbir ta' avvenimenti avversi fi studji magħżula ta' fażi III. L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ma żdieditx u ma ġiet identifikata l-ebda reazzjoni avversa tal-medicina ġdida wara l-analiżi ta' dawn l-istudji.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

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

Fl-istudji kliniċi fsada mill-mukuża (jiġifieri epistassi, mill-ħanek, gastro-intestinali, sistema ġenitali u tal-awrina inklużi fsada mhux normali mill-vaġina jew zieda ta' fsada menstrwali) u anemija kienu osservati aktar ta' spiss waqt 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. 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 mestwali tista' tkun intensifikata u/jew imtawwla. Komplikazzjonijiet emorraġiċi jistgħu jidheru 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-kliewi kkawżati minn perfużjoni baxxa, jew nefropatija relatata ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demmm kienu rrapportati b'Xarelto. Għalhekk, il-possibbiltà ta' emorraġija għandha tkun ikkunsidrata fl-evalwazzjoni tal-kondizzjoni f'kull pazjent li jkun ingħata sustanza kontra l-koagulazzjoni tad-demmm.

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' [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 supratherapewtiċi ta' 50 mg rivaroxaban jew aktar.

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

Jista' jkun ikkunsidrat l-użu ta' faħam attivati 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-ġhoti 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-immanniġġar għandu jkun individwalizzat skont is-severità u l-post tal-emorragija. 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-demem (ċelluli ħomor ippakkjati jew plażma friska ffrizata, skont l-anemija assoċjata jew koagulopatija) jew plejtlits, jistgħu jintużaw skont il-ħtieġa.

Jekk il-fsada ma tkunx tista' tiġi kkontrollat permezz tal-miżuri msemmija fuq, għandu jiġi kkunsidrat l-ġhoti ta' sustanza speċifika li tregġa' lura lill-inibitur tal-fattur Xa (andexanet alfa), li tantagonizza l-effett farmakodinamiku ta' rivaroxaban, jew l-ġhoti ta' sustanza speċifika li tgħin fil-koagulazzjoni, bħal konċentrat ta' kumpless ta' prothrombin (PCC), konċentrat ta' kumpless ta' prothrombin attivati (APCC) jew fattur VIIa rikombinanti (r-FVIIa). Madankollu, bħalissa hemm esperjenza klinika limitata ħafna bl-użu ta' dawn il-prodotti mediċinali f'individwi li jkunu qed jirċievu rivaroxaban. Ir-rakkomandazzjoni hija bbażati wkoll fuq tagħrif mhux kliniku limitat. Ġhoti 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 magġuri (ara sezzjoni 5.1).

Mhux mistenni li protamine sulphate u vitamina K jaffettwaw l-attività kontra l-koagulazzjoni ta' rivaroxaban. Hemm esperjenza limitata b'tranexamic acid u m'hemm esperjenza b'aminocaproic acid u aprotinin f'individwi li jkunu qed jirċievu rivaroxaban. La hemm raġuni fundamentali xjentifika għall-benefiċċju, 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 Proprietajiet 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-rota intrinsika u ekstrinsika tal-kaskata tal-koagulazzjoni tad-demem, u b'hekk jinibixxi kemm il-formazzjoni ta' thrombin kif ukoll l-iżviluppi ta' trombi. Rivaroxaban ma jinibixxi thrombin (fattur II attivati) u ma ġew dimostrati l-ebda effetti fuq il-plejtlits.

Effetti farmakodinamiċi

Inibizzjoni dipendenti mid-doża tal-attività tal-fattur Xa kienet osservata fil-bnedmin. Jekk Neoplastin jintuża għall-assay, il-ħin ta' protrombin (PT) huwa nfluwenzat minn rivaroxaban b'mod li jiddependi mid-doża, b'korrelazzjoni mill-qrib mal-konċentrazzjonijiet fil-plażma (valur $r = 0.98$). Reaġenti oħrajn jagħtu riżultati differenti. Il-qari tar-riżultat għal PT għandha ssir f'it 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-ħin 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-ħin 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 sigħa 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-inverzjoni tal-farmakodinamika ta' rivaroxaban f'individwi adulti f'saħħithom (n=22), kienu evalwati l-effetti ta' dozi 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-inverzjoni ta' bidliet fil-ġenerazzjoni ta' thrombin endoġenu mill-PCC ta' 4 fatturi (ara sezzjoni 4.9).

Il-ħin parzjali ta' tromboplastin attiv (aPTT) u HepTest ukoll huma mtawwla b'mod li jiddependi mid-doża; madankollu, dawn mhumiex rakkomandati biex jevalwaw l-effett farmakodinamiku ta' rivaroxaban. M'hemmx bżonn ta' monitoraġġ tal-parametri tal-koagulazzjoni waqt 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

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 inġhata 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 inġhata darbtejn kuljum għal 3 ġimgħat. Dan kien segwit minn 20 mg rivaroxaban darba kuljum.

Kemm fl-istudju Einstein DVT kif ukoll f'Einstein PE, il-kors ta' 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-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 imqabbla ma' 100 mg acetylsalicylic acid darba kuljum.

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

Fl-istudju Einstein DVT (ara Tabella 4) rivaroxaban intwera li mhux inferjuri għal enoxaparin/VKA għar-riżultat primarju tal-effikaċja ($p < 0.0001$ (test għal nuqqas ta' inferjorità); Proporzjon ta' Periklu (HR - Hazard Ratio): 0.680 (0.443 - 1.042), $p=0.076$ (test għal superjorità)). Il-benefiċċju kliniku nett speċifikat minn qabel (riżultat primarju tal-effikaċja flimkien ma' avvenimenti ta' fsada maġġuri) kien irrappurtat b'HRta' 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 (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-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 4: Riżultati tal-effikaċja u s-sigurtà minn Einstein DVT ta' fażi III

Popolazzjoni taht studju	3,449 pazjent bi trombozi 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 5) 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 bi proporzjon ta' periklu ta' 0.849 ((95% CI: 0.633 - 1.139), valur p nominali $p= 0.275$). Valuri tal-INR kienu fil-firxa terapewtika, medja ta' 63% tal-hin għat-tul medju ta' 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 (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 5: Riżultati tal-effikaċja u s-sigurtà minn Einstein PE ta' fażi III

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

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

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

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

Twettqet analiżi globali speċifikat minn qabel tar-riżultat tal-istudji Einstein DVT u PE (ara Tabella 6).

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

Popolazzjoni taht studju	8,281 pazjent b'DVT jew PE akuti u sintomatiċi	
Doża u tul 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 7) rivaroxaban kien superjuri għal placebo għar-riżultati primarji u sekondarji tal-effikaċja. Għar-riżultat primarju tas-sigurtà (każijiet ta' fsada maġġuri) kien hemm rata ta' incidenza numerikament 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 7: Riżultati tal-effikaċja u s-sigurtà minn Einstein Extension ta' fażi III

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

a) Rivaroxaban 20 mg darba kuljum

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

Fl-istudju Einstein Choice (ara Tabella 8) rivaroxaban 20 mg u 10 mg it-tnejn kienu superjuri għal 100 mg acetylsalicylic acid għar-riżultat primarju tal-effikaċja. Ir-riżultat prinċipali tas-sigurtà (avvenimenti ta' fsada maġġuri) kien simili għal pazjenti ttrattati b'rivaroxaban 20 mg u 10 mg darba kuljum meta mqabbel ma' 100 mg acetylsalicylic acid.

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

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

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

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

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

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

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

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

Fi studju sponsorjat mill-investigatur, *randomised, open-label* u b'aktar minn ċentru wieħed b'aġġudikazzjoni *blinded* tal-punt finali, rivaroxaban gie mqabbel ma' warfarin f'pazjenti bi storja ta' trombozi, 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 ntemmet qabel iż-żmien wara li ġew irregistrati 120 pazjent minhabba avvenimenti eċċessivi fost pazjenti fil-grupp ta' rivaroxaban. Segwitu medju kien ta' 569 jum. 59 pazjent kienu randomised għal rivaroxaban 20 mg (15 mg għal pazjenti bi tnehhija 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 magġuri sehhew f'4 pazjenti (7%) fil-grupp ta' rivaroxaban u 2 pazjenti (3%) fil-grupp ta' warfarin.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-pakkett ta' Xarelto biex tibda t-trattament huwa ddisinjat speċifikament għat-trattament ta' pazjenti adulti u mhux xieraq biex jintuża f'pazjenti pedjatriċi.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Rivaroxaban huwa assorbit malajr b'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, irrispettivament minn jekk il-pazjent ikunx sajjem jew wara l-ikel.

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

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

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

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

Il-bijodisponibilità (AUC u C_{max}) kienet komparabbli għal rivaroxaban 20 mg mogħti mill-ħalq bhala 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.

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-kliewi u n-nofs l-iehor tiġi eliminata mir-rotta tal-purgar. L-aħħar 1/3 tad-doża mogħtija tgħaddi minn tneħħija renali diretta bħala s-sustanza attiva mhux mibdula fl-awrina, l-aktar permezz ta' sekrezzjoni renali attiva.

Rivaroxaban huwa metabolizzat permezz ta' mekkaniżmi li huma indipendenti minn CYP3A4, CYP2J2 u CYP. Id-degradazzjoni ossidattiva tal-morpholinone moiety u l-idrolisi tal-amide bonds huma s-siti 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 tal-ebda metaboliti magħguri 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.

Popolazzjonijiet speċjali

Sess

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

Popolazzjoni anzjana

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

Kategoriji ta' piż differenti

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

Differenzi bejn ir-razez

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

Indeboliment epatiku

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

L-inibizzjoni tal-attività ta' fattur Xa żdiedet b'fattur ta' 2.6 f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom; it-titwil ta' PT żdied b'mod simili b'fattur ta' 2.1. Pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied kienu aktar sensitivi għal rivaroxaban u wasslu għal relazzjoni ta' PK/PD aktar wieqfa bejn il-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 tal-attività ta' fattur Xa żdiedet b'fattur ta' 1.5, 1.9 u 2.0 rispettivament, meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom; t-titwil ta' PT żdied b'mod simili b'fattur ta' 1.3, 2.2 u 2.4 rispettivament. M'hemm l-ebda tagħrif f'pazjenti bi tneħħija tal-krejinina ta' <15 ml/min.

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

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

Data farmakokinetika f'pazjenti

F'pazjenti li jirċievu rivaroxaban 20 mg darba kuljum 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 wiehied 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.

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

Popolazzjoni pedjatrika

Il-pakkett ta' Xarelto biex tibda t-trattament huwa ddisinjat speċifikament għat-trattament ta' pazjenti adulti u mhux xieraq biex jintuża f'pazjenti pedjatriċi.

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

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doża wahda, fototossicità, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kancer u tossicità fil-frieh, 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' esponent 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 emorragiċi). F'konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilevanza klinika kienu osservati tossicità għall-embriju-fetu (telf wara l-implantazzjoni, ossifikazzjoni ritardata/avanzata, dbabar multipli ta' kulur ċar fil-fwied) u żjieda fl-inċidenza ta' deformazzjonijiet komuni, kif ukoll bidliet fis-sekonda. Fi studji qabel u wara t-twelid fil-firien, kienet osservata vijabilità mnaqqsa tal-wild f'doži li kienu tossiċi għall-ommijiet.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Lactose monohydrate
Hypromellose (2910)
Sodium laurilsulfate
Magnesium stearate

Kisja b'rita

Macrogol (3350)
Hypromellose (2910)
Titanium dioxide (E 171)
Iron oxide aħmar (E 172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Pilloli mfarrka

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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

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

Pakkett biex tibda t-trattament għall-ewwel 4 ġimgħat ta' trattament:
Portafoll li fih 49 pillola miksija b'rita f'folji tal-fojl tal-PP/Aluminium:
42 pillola miksija b'rita ta' 15 mg u 7 pilloli miksija b'rita ta' 20 mg.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

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

Tifrik tal-pilloli

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

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

EU/1/08/472/040

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 30 ta' Settembru 2008
Data tal-aħħar tiġdid: 22 ta' Mejju 2018

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xarelto 1 mg/mL granijiet għal suspensjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Il-granijiet fihom 19.7 mg rivaroxaban f'kull gramma.

Kull flixxun fih 51.7 mg rivaroxaban jew 103.4 mg rivaroxaban.

Wara r-rikostituzzjoni, is-suspensjoni orali jkun fiha 1 mg rivaroxaban f'kull mL.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull mL tas-suspensjoni orali rikostitwita fiha 1.8 mg sodium benzoate (E 211), ara sezzjoni 4.4.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Granijiet għal suspensjoni orali

Granijiet bojod

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Trattament ta' tromboemboliżmu fil-vini (VTE - *venous thromboembolism*) u prevenzjoni ta' rikorrenza ta' VTE fi trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom, trabi u trabi li telqu jimxu, tfal, u adolexxenti b'età ta' inqas minn 18-il sena wara mill-inqas 5 ijiem ta' trattament parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demmi inizjali.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Pożoloġija

Id-doża u l-frekwenza tal-ġhoti huma determinati abbażi tal-piż tal-ġisem (ara Tabella 1).

Tabella 1: Doża rakkomandata għal Xarelto f'pazjenti pedjatriċi minn trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom (wara mill-inqas 10 ijiem ta' tmigh mill-halq u li jiżnu mill-inqas 2.6 kg) għal tfal b'età ta' inqas minn 18-il sena

Piż tal-ġisem [kg]		Kors ta' dożaġġ Doża ta' rivaroxaban			Doża totali ta' kuljum	Siringa blu xierqa
(1 mg ta' rivaroxaban tikkorrispondi għal 1 mL ta' suspensjoni)						
Min	Max	darba kuljum	darbtejn kuljum	3 darbiet kuljum		
2.6	< 3			0.8 mg	2.4 mg	1 mL
3	< 4			0.9 mg	2.7 mg	1 mL
4	< 5			1.4 mg	4.2 mg	5 mL
5	< 7			1.6 mg	4.8 mg	5 mL
7	< 8			1.8 mg	5.4 mg	5 mL
8	< 9			2.4 mg	7.2 mg	5 mL
9	< 10			2.8 mg	8.4 mg	5 mL
10	< 12			3.0 mg	9.0 mg	5 mL
12	< 30	5 mg			10 mg	5 mL jew 10 mL
30	< 50	15 mg			15 mg	10 mL
≥ 50		20 mg			20 mg	10 mL

Il-piż tat-tifel/tifla għandu jiġi mmonitorjat u d-doża għandha tiġi riveduta b'mod regolari, speċjalment għal tfal b'piż ta' inqas minn 12-il kg. Dan biex jiġi żgurat li tinzamm doża terapewtika. Aġġustamenti fid-doża għandhom isiru biss abbażi ta' bidliet fil-piż tal-ġisem.

Frekwenza tad-dożaġġ:

- *Għal kors ta' dożaġġ ta' darba kuljum*
Id-doži għandhom jittiehdu bejn wiehed u iehor 24 siegħa bogħod minn xulxin.
- *Għal kors ta' dożaġġ ta' darbtejn kuljum*
Id-doži għandhom jittiehdu bejn wiehed u iehor 12-il siegħa bogħod minn xulxin.
- *Għal kors ta' dożaġġ ta' tliet darbiet kuljum*
Id-doži għandhom jittiehdu bejn wiehed u iehor 8 sigħat bogħod minn xulxin.

Għal pazjenti b'piż tal-ġisem ta' mill-inqas 2.6 kg sa inqas minn 30 kg għandha tintuża s-suspensjoni orali biss. Taqşamx il-pilloli Xarelto u tużax il-pilloli Xarelto ta' qawwa aktar baxxa biex tipprowva tipprowdi doži għal tfal b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 30 kg.

Għal pazjenti b'piż tal-ġisem ta' mill-inqas 30 kg, Xarelto suspensjoni orali jew pilloli b'qawwa ta' 15 mg jew 20 mg jistgħu jingħataw darba kuljum.

Xarelto suspensjoni orali hija pprovduta flimkien ma' siringi blu ta' 1 mL jew 5 mL u 10 mL (siringa għal dożaġġ orali) bl-adapter tagħhom. Biex jiġi żgurat dożaġġ preċiż huwa rakkomandat li tuża s-siringi l-blu kif ġej (ara Tabella 1):

- siringa blu ta' 1 mL (b'marki għall-kejl ta' 0.1 mL) għandha tintuża f'pazjenti li jiżnu inqas minn 4 kg
- siringa blu ta' 5 mL (b'marki għall-kejl ta' 0.2 mL) tista' tintuża f'pazjenti li jiżnu minn 4 kg sa inqas minn 30 kg
- siringa blu ta' 10 mL (b'marki għall-kejl ta' 0.5 mL) hija rakkomandata biss f'pazjenti li jiżnu 12-il kg jew aktar

Għal pazjenti li jiżnu 12-il kg sa inqas minn 30 kg, jistgħu jintużaw is-siringi blu ta' 5 mL jew 10 mL. Huwa rakkomandat li l-professjonist tal-kura tas-saħħa jagħti parir lill-pazjent jew lill-persuna li tiegħu hsieb lill-pazjent liema siringa blu għandha tintuża biex jiġi żgurat li jingħata l-volum it-tajjeb.

Ktejjeb ta' Istruzzjonijiet dwar l-Użu huwa pprovdut mal-prodott mediċinali.

Bidu tat-trattament

- *Pazjenti pedjatriċi minn trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom sa età ta' inqas minn 6 xhur*

It-trattament għal pazjenti pedjatriċi minn trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom sa età ta' inqas minn 6 xhur, li meta twieldu kellhom mill-inqas 37 ġimġha ta' ġestazzjoni, jiżnu mill-inqas 2.6 kg, u kellhom mill-inqas 10 ijiem ta' tmigh mill-halq għandhom jinbdew wara mill-inqas 5 ijiem ta' trattament parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demem inizjali (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1). Xarelto huwa ddożat abbażi tal-piż tal-ġisem bl-użu tal-formulazzjoni ta' suspensjoni orali (ara Tabella 1).

- *Pazjenti pedjatriċi ta' età minn 6 xhur sa inqas minn 18-il sena*
It-trattament għal pazjenti pedjatriċi ta' età minn 6 xhur sa 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). Xarelto huwa ddożat abbażi tal-piż tal-ġisem (ara Tabella 1).

Tul tat-trattament

- *It-tfal kollha, minbarra dawk li għandhom inqas minn sentejn bi trombozi relatata mal-kateter*
It-terapija għandha titkompla għal mill-anqas 3 xhur. 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' tkomplija tat-terapija wara 3 xhur għandhom jiġu stmati abbażi individwali billi jitqies ir-riskju ta' trombozi rikorrenti kontra r-riskju potenzjali ta' fsada.
- *Tfal b'età ta' inqas minn sentejn bi trombozi relatata mal-kateter*
It-terapija għandha titkompla għal mill-anqas xahar. It-trattament jista' jiġi estiż sa 3 xhur meta jkun meħtieġ klinikament. Il-benefiċċju u r-riskju ta' tkomplija tat-terapija għal aktar minn xahar għandhom jiġu stmati abbażi individwali billi jitqies ir-riskju ta' trombozi rikorrenti kontra r-riskju potenzjali ta' fsada.

Doži maqbuża

- *Kors ta' dożagġ ta' darba kuljum*
Jekk jittiehed darba kuljum, doża maqbuża għandha tittiehed malajr kemm jista' jkun wara li dan jiġi nnotat, iżda fl-istess ġurnata biss. Jekk dan ma jkunx possibbli, il-pazjent għandu jaqbeż id-doża u jkompli bid-doża li jmiss kif preskritt. Il-pazjent m'għandux jiehu żewġ doži biex ipatti għal doża maqbuża.
- *Kors ta' dożagġ ta' darbtejn kuljum*
Jekk jittiehed darbtejn kuljum, doża maqbuża filgħodu għandha tittiehed immedjatement meta dan jiġi nnotat, u tista' tittiehed flimkien mad-doża ta' filgħaxija. Doża maqbuża filgħaxija tista' tittiehed biss matul l-istess għaxija, il-pazjent m'għandux jiehu żewġ doži l-ghada filgħodu.
- *Kors ta' dożagġ ta' tliet darbiet kuljum*
Jekk jittiehed tliet darbiet kuljum, l-iskeda ta' għoti ta' tliet darbiet kuljum b'intervalli ta' madwar 8 sigħat sempliċement għandha terġa' tinbeda bid-doża skedata li jmiss mingħajr ma tpatti għad-doża maqbuża.

L-ghada, it-tifel jew tifla għandhom ikomplu bil-kors ta' dożagġ tas-soltu ta' darba, darbtejn jew tliet darbiet kuljum.

Bidla minn sustanzi parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demem għal Xarelto

Għall-pazjenti li bħalissa qed jirċievu sustanza parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demem, ibda Xarelto 0 sa sagħtejn qabel il-ħin tal-għoti skedat li jmiss tal-prodott mediċinali parenterali (eż. LMWH) jew fil-ħin tal-waqfien tal-prodott mediċinali parenterali mogħti b'mod kontinwu (eż. heparin mhux frazzjonat fil-vini).

Bidla minn Xarelto għal sustanzi parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demem

Waqqaf Xarelto u aġti l-ewwel doża tas-sustanza parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demem fil-ħin li fih kellha tittiehed id-doża li jmiss ta' Xarelto.

Bidla minn antagonisti tal-Vitamina K (VKA) għal Xarelto

It-trattament b'VKA għandu jitwaqqaf u terapija b'Xarelto għandha tinbeda ladarba l-Proporzjoni Normalizzati Internazzjonali (INR - *International Normalized Ratio*) ikun ≤ 2.5 .

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

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

- Tfal ta' sena jew aktar b'indeboliment renali ħafif (rata ta' filtrazzjoni glomerulari 50 - 80 mL/min/1.73 m²): mhux meħtieġ aġġustament fid-doża, abbażi ta' *data* fl-adulti u *data* limitata f'pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 5.2).
- Tfal ta' sena jew aktar b'indeboliment renali moderat jew sever (rata ta' filtrazzjoni glomerulari < 50 mL/min/1.73 m²): Xarelto mhux rakkomandat peress li mhix disponibbli *data* klinika (ara sezzjoni 4.4).
- Tfal ta' inqas minn sena: il-funzjoni tal-kliwi għandha tiġi determinata biss bl-użu tal-kreatinina fis-serum. Xarelto mhux rakkomandat fi tfal iżgħar minn sena b'riżultati tal-kreatinina fis-serum 'il fuq mis-97.5 perċentil (ara Tabella 2), peress li m'hemm l-ebda *data* disponibbli (ara sezzjoni 4.4).

Tabella 2: Valuri ta' referenza tal-kreatinina fis-serum fi tfal iżgħar minn sena (Boer et al, 2010)

Età	97.5 perċentil tal-kreatinina ($\mu\text{mol/L}$)	97.5 perċentil tal-kreatinina (mg/dL)
Jum 1	81	0.92
Jum 2	69	0.78
Jum 3	62	0.70
Jum 4	58	0.66
Jum 5	55	0.62
Jum 6	53	0.60
Jum 7	51	0.58
Ġimgħa 2	46	0.52
Ġimgħa 3	41	0.46
Ġimgħa 4	37	0.42
Xahar 2	33	0.37
Xahar 3	30	0.34
Xahar 4-6	30	0.34
Xahar 7-9	30	0.34
Xahar 10-12	32	0.36

Indeboliment epatiku

Mhix disponibbli *data* klinika fi tfal b'indeboliment epatiku.

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

Piż tal-ġisem

Għat-tfal id-doża hija determinata abbażi tal-piż tal-ġisem (ara Pożoloġija hawn fuq).

Sess

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

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Xarelto fit-tfal b'età mit-twelid sa < 18-il sena għadhom ma ġewx determinati f'indikazzjonijiet minbarra trattament ta' tromboemboliżmu fil-vini (VTE - *venous thromboembolism*) u prevenzjoni ta' rikorrenza ta' VTE. M'hemm l-ebda *data* jew m'hemmx biżżejjed *data* disponibbli għal indikazzjonijiet oħra (ara wkoll sezzjoni 5.1). Għalhekk, Xarelto mhux rakkomandat għall-użu fit-tfal b'età ta' inqas minn 18-il sena f'indikazzjonijiet oħra għajr it-trattament ta' VTE u l-prevenzjoni ta' okkorrenza mill-ġdid ta' VTE.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Xarelto huwa għall-użu orali.

Is-suspensjoni orali għandha tittiehed mal-għoti tal-ikel jew mal-ikel (ara sezzjoni 5.2).

Għal dettalji dwar il-preparazzjoni u l-għoti tas-suspensjoni orali ara sezzjoni 6.6.

Is-suspensjoni orali tista' tingħata permezz ta' tubu nażogastriku jew tubu gastriku għall-għoti tal-ikel (ara sezzjonijiet 5.2 u 6.6).

Kull doża għandha tiġi segwita immedjatament minn teħid ta' porzjon tipiku ta' likwidu. Din il-porzjon tipiku jista' jinkludi volum ta' likwidu użat għat-tmiġ.

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

Jekk is-suspensjoni orali ma tkunx disponibbli b'mod immedjat, meta jiġu preskritti doži ta' 15 mg jew 20 mg rivaroxaban, dawn jistgħu jiġu pprovduti billi tfarrak il-pillola ta' 15 mg jew 20 mg u tħallatha ma' ilma jew purè tat-tuffieħ immedjatament qabel l-użu u tagħtiha mill-ħalq (ara sezzjonijiet 5.2 u 6.6).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Fsada attiva ta' sinifikanza klinika.

Ferita jew kondizzjoni, jekk ikkunsidrati li huma ta' riskju sinifikanti għal fsada maġġuri. Dawn jistgħu jinkludu ulċerazzjoni gastro-intestinali kurrenti jew reċenti, il-preżenza ta' neoplażmi malinni f'riskju għoli ta' fsada, korriment 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 rakkomandat ħlief f'ċirkustanzi speċifiċi ta' bidla tat-terapija kontra l-koagulazzjoni (ara sezzjoni 4.2) jew meta UFH tingħata f'doži 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 Ċ (ara sezzjoni 5.2).

Tqala u treddiġ (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.

Id-dożagġ ta' rivaroxaban ma jistax jiġi determinat b'mod affidabbli fil-popolazzjonijiet ta' pazjenti li ġejjin u ma kienx studjat. Għalhekk mhux rakkomandat fi tfal li għandhom inqas minn 6 xhur li:

- meta twieldu kellhom inqas minn 37 ġimgħa ta' ġestazzjoni, jew
- li għandhom piż tal-ġisem ta' inqas minn 2.6 kg, jew
- li kellhom inqas minn 10 ijiem ta' tmigh mill-halq.

Riskju ta' emorraġija

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

Fl-istudji kliniċi fsada mill-mukuża (jiġifieri epistassi, mill-hanek, gastrointestinali, sistema ġenitali u tal-awrina inkluzi fsada mhux normali mill-vagina jew zieda 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 jidhirx u jikkwantifika r-rilevanza klinika ta' fsada evidenti, kif meqjus xieraq.

Bosta sotto gruppi ta' pazjenti, kif iddettaljat isfel, huma f'riskju miżjud ta' fsada. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati 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 jeħtieġ monitoraġġ ta' rutina tal-esponiment, il-livelli ta' rivaroxaban imkejla b'analizi kwantitattiva u kkalibrata kontra l-fattur Xa jistgħu jkunu utli f'sitwazzjonijiet eċċezzjonali fejn tagħrif dwar l-esponiment għal rivaroxaban jista' jgħin jgħarraf deċizzjonijiet kliniċi, eż. doża eċċessiva u kirurgija ta' emerġenza (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

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

Xarelto mhux rakkomandat fi tfal ta' sena jew aktar b'indeboliment moderat jew sever tal-kliewi (rata ta' filtrazzjoni glomerulari ta' $< 50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), peress li mhix disponibbli *data* klinika.

Xarelto mhux rakkomandat fi tfal iżgħar minn sena b'riżultati tal-kreatinina fis-serum 'il fuq mis-97.5 perċentil, peress li m'hemm l-ebda *data* klinika disponibbli.

Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra

M'hemm l-ebda *data* disponibbli fi tfal li qed jingħataw trattament sistemiku konkomitanti b'inibituri qawwija kemm ta' CYP3A4 kif ukoll ta' P-gp.

Xarelto mhux rakkomandat 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 jzidu l-konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma sa grad li jkun klinikament rilevanti (medja ta' 2.6 darbiet) li jista' jwassal għal zieda fir-riskju ta' fsada (ara sezzjoni 4.5).

Għandu jkun hemm attenzjoni jekk il-pazjenti huma ttrattati fl-istess waqt bi prodotti mediċinali li jaffettwaw l-emostrasi bħall-prodotti mediċinali anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs),

acetylsalicylic acid u inibituri tal-aggregazzjoni tal-plejtlits 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 gastrointestinali ulċerattiv jista' jiġi kkunsidrat trattament profilattiku xieraq (ara sezzjoni 4.5).

Fatturi oħra ta' riskju ta' emorragija

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

- disturbi kongenitali jew miksuba ta' fsada
- pressjoni għolja mhux ikkontrollata fl-arterji
- mard gastrointestinali ieħor 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 oġġla 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 kontraindikata (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' Xarelto ma ġewx studjati f'pazjenti b'valvs tal-qalb prostetiċi; għalhekk, m'hemmx *data* li ssostni li dan il-prodott mediċinali jipprovdri attività kontra l-koagulazzjoni adegwata f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti. Trattament b'Xarelto mhux rakkomandat għal dawn il-pazjenti.

Pazjenti bis-sindrome ta' kontra l-fosfolipidi

Sustanzi orali kontra l-koagulazzjoni tad-demem li jaġixxu b'mod dirett (DOACs - *direct acting oral anticoagulants*) inkluż rivaroxaban mhumiex 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 miżjudi ta' avvenimenti trombotiċi rikorrenti mqabbla ma' terapija ta' antagonisti tal-vitamina K.

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

Xarelto 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' Xarelto ma ġewx stabbiliti f'dawn is-sitwazzjonijiet kliniċi.

Anestesija fis-sinla tad-dahar/epidurali jew titqiba fil-parti t'isfel tas-sinla tad-dahar

Meta tintuża anestesija newroassjali (anestesija fis-sinla tad-dahar/epidurali) jew titqiba fis-sinla tad-dahar/epidurali, pazjenti ttrattati b'sustanzi antitrombotiċi għall-prevenzjoni ta' komplikazzjonijiet tromboemboliċi huma f'riskju li jiżviluppaw ematoma epidurali jew fis-sinla tad-dahar li tista' twassal għal paralisi fit-tul jew permanenti. Ir-riskju ta' dawn l-avvenimenti jista' jiżdied bl-użu wara operazzjoni ta' kateters epidurali *indwelling* jew bl-użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li jaffettwaw l-emostasi. Ir-riskju jista' jiżdied ukoll minn titqib epidurali jew fis-sinla 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-intervent

newroassjali t-tabib għandu jikkunsidra l-benefiċċju potenzjali kontra ir-riskju f'pazjenti li jieħdu sustanzi kontra l-koagulazzjoni jew f'pazjenti li se jieħdu sustanzi kontra l-koagulazzjoni għal tromboprofilassi. M'hemm l-ebda esperjenza klinika bl-użu ta' rivaroxaban f'dawn is-sitwazzjonijiet.

Biex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' fsada assoċjata mal-użu fl-istess waqt ta' rivaroxaban u anestezija newroassjali (epidurali/fis-sinla tad-dahar) jew titqiba fil-parti t'isfel tas-sinla tad-dahar, ikkunsidra l-profil farmakokinetiku ta' rivaroxaban. Tqegħid jew tneħħija ta' kateter epidurali jew titqiba fil-parti t'isfel tas-sinla tad-dahar 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-urgenza ta' proċedura dijanjostika.

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

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

Jekk tkun meħtieġa proċedura invażiva jew intervent kirurġiku, Xarelto 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-urgenza tal-intervent.

Wara l-proċedura invażiva jew l-intervent kirurġiku Xarelto għandu jerga' jinbeda malajr kemm jista' jkun jekk il-qagħda klinika tippermetti u tkun għet 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-ogħla riskju għal dawn ir-reazzjonijiet kmieni fil-kors tat-terapija: fil-maġġoranza tal-każijiet il-bidu tar-reazzjoni sseħħ fl-ewwel ġimgħat ta' trattament. Rivaroxaban għandu jitwaqqaf mal-ewwel dehra ta' raxx sever tal-ġilda (eż. li jkun qed jinfirx, qawwi u/jew bl-infafet), jew kwalunkwe sinjal ieħor ta' sensittività eċċessiva flimkien ma' leżjonijiet fil-mukoża.

Informazzjoni dwar sustanzi mhux attivi

Xarelto granijiet għal suspensjoni orali fih 1.8 mg sodium benzoate (E 211) f'kull mL ta' suspensjoni orali. Sodium benzoate jista' jżid is-suffejra (sfurija tal-ġilda u l-ghajnejn) fi trabi tat-twelid (sal-età ta' 4 ġimgħat). Żieda fil-bilirubinemija wara l-ispostament tagħha mill-albumina tista' żżid is-suffejra fi trabi tat-twelid li tista' tiżviluppa f'kernicterus (depożiti ta' bilirubina mhux konjugata fit-tessut tal-moħħ).

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull millilitru, 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 taħt għet miksuba mill-adulti u t-twissijiet fis-sezzjoni 4.4 għandhom jiġu kkunsidrati għall-popolazzjoni pedjatrika.

Inibituri ta' CYP3A4 u ta' P-gp

L-ghoti ta' rivaroxaban flimkien ma' ketoconazole (400 mg darba kuljum) jew ritonavir (600 mg darbtejn kuljum), wasslu għal żieda ta' 2.6 darbiet / 2.5 darbiet fil-medja tal-AUC ta' rivaroxaban, u żieda ta' 1.7 darbiet / 1.6 darbiet fil-medja ta' C_{max} ta' rivaroxaban, b'żidiet sinifikanti fl-effetti farmakodinamiċi li jistgħu jwasslu għal żieda fir-riskju ta' fsada. Għalhekk, l-użu ta' Xarelto mhux rakkomandat 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. Dawn is-sustanzi attivi huma inibituri qawwija kemm ta' CYP3A4 kif ukoll ta' P-gp (ara sezzjoni 4.4).

Sustanzi attivi li jinibixxu b'mod qawwi wieħed biss mir-rotot ta' eliminazzjoni ta' rivaroxaban, CYP3A4 jew P-gp, huma mistennija li jżidu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rivaroxaban fi kwantità inqas. Per

eżempju, clarithromycin (500 mg darbtejn kuljum), ikkunsidrat bħala inibitur qawwi ta' CYP3A4 u inibitur moderat ta' P-gp, wassal għal żieda ta' 1.5 darbiet fil-medja tal-AUC ta' rivaroxaban u żieda ta' 1.4 darbiet f' C_{max} . L-interazzjoni ma' clarithromycin x'aktarx li mhix klinikament rilevanti fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti iżda tista' tkun potenzjalment sinifikanti f'pazjenti b'riskju għoli. (Għall-pazjenti b'indeboliment renali: ara sezzjoni 4.4).

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

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

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

Sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem

Wara l-għoti ta' enoxaparin (doża waħda ta' 40 mg) flimkien ma' rivaroxaban (doża waħda ta' 10 mg), kien osservat effett addittiv fuq l-attività ta' kontra l-fattur Xa mingħajr l-ebda effetti oħrajn fuq it-testijiet tal-koagulazzjoni (PT, aPTT). Enoxaparin ma kellux effett fuq il-farmakokinetika ta' rivaroxaban. Minhabba ż-żieda fir-riskju ta' fsada, għandha tingħata attenzjoni jekk il-pazjenti jkunu ttrattati fl-istess hin b'xi sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem oħrajn (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

NSAIDs/inibituri tal-aggregazzjoni tal-plejtlits

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

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

Clopidogrel (doża għolja tal-bidu ta' 300 mg segwita minn doża ta' manteniment ta' 75 mg) ma weriex interazzjoni farmakokinetika b'rivaroxaban (15 mg), iżda kienet osservata żieda rilevanti fil-hin ta' fsada f'sottogrupp ta' pazjenti li ma kienitx ikkorrelata mal-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 tal-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-demem 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 magġuri jew mhux magġuri fil-gruppi ta' trattament kollha.

Warfarin

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

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

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

Ma kienux osservati interazzjonijiet farmakokinetiċi bejn warfarin u rivaroxaban.

Indotturi ta' CYP3A4

L-ġhoti ta' rivaroxaban flimkien mal-induttur 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' induttori 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' induttori 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 inġhata flimkien ma' midazolam (substrat ta' CYP3A4), digoxin (substrat ta' P-gp), atorvastatin (substrat ta' CYP3A4 u P-gp) jew omeprazole (inibitur tal-pompi tal-protoni). Rivaroxaban la jinibixxi u lanqas jindotta isoformi maġġuri ta' CYP bħal CYP3A4.

Parametri tal-laboratorju

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Xarelto 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, Xarelto huwa kontra-indikat waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Adolexxenti nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jevitaw li joħorgu tqal waqt trattament b'rivaroxaban.

Treddigh

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Xarelto ma ġewx stabbiliti f'nisa li qed iredgħu. Tagħrif mill-annimali jindika li rivaroxaban jitneħħa fil-halib. Għalhekk, Xarelto 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

Xarelto 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 giet 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 3: 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
Prevenzjoni ta' puplesjia u ta' emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atrju mhux valvulari	7,750	20 mg	41 xahar
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti wara sindrome akut koronarja (ACS - <i>acute coronary syndrome</i>)	10,225	5 mg jew 10 mg rispettivament, mogħti flimkien ma' ASA jew flimkien ma' ASA u clopidogrel jew ticlopidine	31 xahar
Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti b'CAD/PAD	18,244	5 mg mogħtija flimkien ma' ASA jew 10 mg waħedhom	47 xahar
	3,256**	5 mg mogħtija flimkien ma' ASA	42 xahar

* 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” taht) (Tabella 4). L-aktar fsad rrapportat b’mod komuni kien epistassi (4.5%) u emorragija mill-apparat gastrointestinali (3.8%).

Tabella 4: Rati ta’ avvenimenti ta’ fsada* u anemija f’pazjenti esposti għal rivaroxaban matul l-istudji kompluti ta’ fazi 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-atrju mhux valvulari	28 kull 100 sena ta’ pazjent	2.5 kull 100 sena ta’ pazjent
Prevenzjoni ta’ avvenimenti aterotrombotiċi f’pazjenti wara ACS	22 kull 100 sena ta’ pazjent	1.4 kull 100 sena ta’ pazjent
Prevenzjoni ta’ avvenimenti aterotrombotiċi f’pazjenti b’CAD/PAD	6.7 kull 100 sena ta’ pazjent	0.15 kull 100 sena ta’ pazjent**
	8.38 kull 100 sena ta’ pazjent [#]	0.74 kull 100 sena ta’ pazjent*** [#]

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

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

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

Mill-istudju VOYAGER PAD

Lista f’ tabella ta’ reazzjonijiet avversi

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi rrapportati b’Xarelto f’pazjenti adulti u pedjatriċi huma miġbura fil-qosor f’Tabella 5 taht 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 5: Ir-reazzjonijiet avversi kollha rrapportati f'pazjenti adulti fi studji kliniċi ta' fażi III jew matul l-użu ta' wara t-tqeghid fis-suq* u f'żewġ studji ta' fażi II u żewġ studji ta' fażi III f'pazjenti pedjatriċi

Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna	Mhux magħruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika				
Anemija (li tinkludi l-parametri rispettivi tal-laboratorju),	Tromboċitosi (li tinkludi żieda 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, uġiġh 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				
Fsada mill-hanek, emorraġija fl-apparat gastro-intestinali (li tinkludi emorraġija mir-rektum), uġiġh gastro-intestinali u addominali, dispepsja, tqalligħ, stitikezza ^A , dijarea, rimettar ^A	Halq xott			

Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghruf
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				
Żieda fit-transaminases	Indeboliment tal-fwied, żieda fil-bilirubina, żieda ta' alkaline phosphatase ^A fid-demm, żieda ta' GGT ^A	Suffejra, żieda fil-bilirubina konjugata (flimkien ma' jew minghajr żieda fl-istess waqt ta' ALT), kolestasi, epatite (inkluż hsara epatoċellulari)		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda				
Ħakk (li jinkludi kazijiet 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-skeletriċi 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 urinoġenitali (li tinkludi demm fl-awrina u mestrwazzjoni esagerata ^B), indeboliment renali (li jinkludi żieda tal-krejinina fid-demm, żieda tal-urea fid-demm) ^A				Insuffiċjenza tal-kliewi/insuffiċjenza akuta tal-kliewi sekondarja għall-fsada suffiċjenti biex tikkawża ipoperfużjoni, Nefropatija relatata ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata				
Deni, edima periferali, tnaqqis fis-saħħa u l-enerġija ġenerali (li jinkludi gheja, astenja)	Ma thossokx tajjeb (li jinkludi telqa ġeneralizzata)	Edima lokalizzata ^A		
Investigazzjonijiet				
	Żieda fl-LDH ^A , żieda fil-lipase ^A , żieda fl-amylase ^A			

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

- A: osservati fil-prevenzjoni ta' VTE f'pazjenti adulti li jagħmlu kirurġija ippjanata ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa
- B: osservat waqt 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)
- * Ġie applikat approċċ selettiv speċifikat minn qabel għall-ġbir ta' avvenimenti avversi fi studji magħżula ta' fażi III. L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ma żdieditx u ma ġiet identifikata l-ebda reazzjoni avversa tal-medicina ġdida wara l-analiżi ta' dawn l-istudji.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Minhabba l-mod ta' azzjoni farmakoloġika, l-użu ta' Xarelto jista' jkun assoċjat ma' zieda 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-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. 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 għandu effett fuq l-emostasi (ara sezzjoni 4.4 "Riskju ta' emorraġija"). Fsada mestrwali tista' tkun intensifikata u/jew imtawwla. Komplikazzjonijiet emorraġiċi jistgħu jidheru 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 aġina pectoris.

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

Pazjenti pedjatriċi

Trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' rikorrenza ta' VTE

Il-valutazzjoni tas-sigurtà fit-tfal u l-adolessenti 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 adolexxenti ttrattati b'rivaroxaban kien simili għal dak osservat fil-popolazzjoni adulta u konsistenti tul is-sottogruppi tal-età, għalkemm il-valutazzjoni hija limitata mill-għadd żgħir ta' pazjenti.

F'pazjenti 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-adolessenti 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 klinici pedjatrici. Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina f'pazjenti pedjatrici kienu primarjament hfief sa moderati fis-severita.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jigu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoragg kontinwu tal-bilanċ bejn il-beneficċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professionisti tal-kura tas-sahha huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendix V](#).

4.9 Doza eċċessiva

Fl-adulti, kienu rrapportati kazijiet rari ta' doza eċċessiva sa 1,960 mg. F'każ ta' doza 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 zieda oħra fl-esponiment medju fil-plażma b' dozi supratherapewtiċi ta' 50 mg rivaroxaban jew aktar, madankollu m'hemm l-ebda *data* disponibbli b' dozi supratherapewtiċi fit-tfal.

Sustanza speċifika li tregġa' lura li tantagonizza l-effett farmakodinamiku ta' rivaroxaban mhix stabbilita fit-tfal.

Jista' jkun ikkunsidrat l-użu ta' faħam attiv biex inaqqas l-assorbiment f'każ ta' doza eċċessiva ta' rivaroxaban. Minhabba l-livell għoli ta' twaħhil mal-proteini fil-plażma, rivaroxaban mhux mistenni li jitneħħa bid-dijalisi.

Immaniġġar ta' fsada

Jekk issehħ kumplikazzjoni ta' fsada fl-pazjent li qed jirċievi rivaroxaban, l-għoti li jmiss ta' rivaroxaban għandu jiġi ttardjat jew it-trattament għandu titwaqqaf 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-severita u l-post tal-emorragija. Trattament sintomatiku xierqa, bħal kompressjoni mekkanika (eż. għall-epistassi severa), emostasi kirurgika flimkien ma' proċeduri ta' kontroll ta' fsada, sostituzzjoni ta' fluwidu u appogg emodinamiku, prodotti tad-dem (ċelluli ħomor ippakkjati jew plażma friska ffrizata, skont l-anemija assoċjata jew koagulopatija) jew plejtlits, jistgħu jintużaw skont il-htieġa.

Jekk il-fsada ma tkunx tista' tiġi kkontrollat permezz tal-miżuri msemmija fuq, għandu jiġi kkunsidrat l-għoti ta' sustanza speċifika li 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 medicinali f'adulti u fi tfal li jkunu qed jirċievu rivaroxaban (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-beneficċju, lanqas esperjenza bl-użu tal-emostatiku sistemiku desmopressin f'individwi li jkunu qed jirċievu rivaroxaban.

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'biodisponibiltà orali. Inibizzjoni tal-fattur Xa jinterrompi r-rota 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 jinibixxix thrombin (fattur II attiv) u ma ġew dimostrate l-ebda effetti fuq il-plejtlits.

Effetti farmakodinamiċi

Inibizzjoni dipendenti mid-doża tal-attività tal-fattur Xa kienet osservata fil-bnedmin. Jekk Neoplastin jintuża għall-assay, il-ħin ta' protrombin (PT) huwa nfluwenzat minn rivaroxaban b'mod li jiddependi mid-doża, b'korrelazzjoni mill-qrib mal-konċentrazzjonijiet fil-plażma (valur $r = 0.98$). 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-ħin 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-ħin 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-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 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-ġenerazzjoni ta' thrombin endoġenu mill-PCC ta' 4 fatturi (ara sezzjoni 4.9).

Il-ħin parzjali ta' tromboplastin attiv (aPTT) u HepTest ukoll huma mtawwla b'mod li jiddependi mid-doża; madankollu, dawn mhumiex rakkomandati biex jevalwaw l-effett farmakodinamiku ta' rivaroxaban. M'hemmx bżonn ta' monitoraġġ tal-parametri tal-koagulazzjoni waqt trattament b'rivaroxaban fil-prattika klinika ta' rutina. Madankollu, jekk klinikament indikat il-livelli ta' rivaroxaban jistgħu jiġu mkejla 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-konċentrazzjonijiet fil-plażma fit-tfal. Il-korrelazzjoni bejn anti-Xa u l-konċentrazzjonijiet fil-plażma hija lineari b'inklinazzjoni qrib 1. Jistgħu jseħħu diskrepanzi individwali b'valuri ta' anti-Xa oghla jew aktar baxxi meta mqabbla mal-konċentrazzjonijiet korrispondenti fil-plażma. M'hemmx bżonn ta' monitoraġġ ta' rutina tal-parametri tal-koagulazzjoni waqt trattament kliniku b'rivaroxaban. Madankollu, jekk indikat klinikament, il-konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban jistgħu jitkejju permezz ta' testijiet ikkalibrati kwantitattivi għal anti-Factor Xa f'mcg/L (ara t-tabella 8 fis-sezzjoni 5.2 għall-firxa tal-konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma osservati fit-tfal). Il-limitu l-aktar baxx ta' kwantifikazzjonijiet għandu jiġi kkunsidrat meta t-test għal anti-Xa jintuża biex jikkwantifika l-konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma fit-tfal. Ma ġie stabbilit l-ebda limitu għall-effikaċja jew għal avvenimenti ta' sigurtà.

Effikaċja klinika u sigurtà

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 irċievu 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'

faži III (ara sezzjoni 5.2).

L-istudju ta' faži 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 b'hal 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), trombozi 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' trombozi 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 dawk 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'doži terapewtiċi ta' UFH, LMWH, jew fondaparinux għal mill-inqas 5 ijiem, u kienu *randomised* 2:1 biex jirċievu doži 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'CVS-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'CVS-VTE sa 3 xhur) b'kollox.

Ir-rizultat primarju tal-effikaċja kien VTE rikorrenti sintomatiku. Ir-rizultat primarju tas-sigurtà kien il-kompost ta' fsada maġġuri u fsada mhux maġġuri rilevanti klinikament (CRNMB - *clinically relevant non-major bleeding*). Ir-rizultati tal-effikaċja u s-sigurtà kollha ġew aġġudikati ċentralment minn kumitat indipendenti blinded għall-allokkazzjoni tat-trattament. Ir-rizultati tal-effikaċja u s-sigurtà huma murija fit-Tabelli 6 u 7 hawn taħt.

VTEs rikorrenti seħħew fil-grupp ta' rivaroxaban f'4 minn 335 pazjent u fil-grupp ta' paragon f'5 minn 165 pazjent. Il-kompost ta' fsada maġġuri u CRNMB kien irrappurtat f'10 minn 329 pazjent (3%) ittrattati b'rivaroxaban u fi 3 minn 162 pazjent (1.9%) ittrattati b'sustanza ta' paragon. Benefiċċju kliniku nett (VTE rikorrenti sintomatiku flimkien ma' avvenimenti ta' fsada maġġuri) kien irrappurtat fil-grupp ta' rivaroxaban f'4 minn 335 pazjent u fil-grupp ta' paragon f'7 minn 165 pazjent. In-normalizzazzjoni tal-piż tat-trombus fuq immagħni ripetuti seħħet f'128 minn 335 pazjent fuq trattament b'rivaroxaban u fi 43 minn 165 pazjent fil-grupp ta' paragon. Dawn is-sejbiet ġeneralment kienu simili fost gruppi ta' età. Kien hemm 119-il tifel u tifla (36.2%) bi kwalunkwe fsada li harġet mat-trattament fil-grupp ta' rivaroxaban u 45 tifel u tifla (27.8%) fil-grupp ta' paragon.

Tabella 6: Rizultati tal-effikaċja fi tmiem il-perjodu ta' trattament prinċipali

Avveniment	Rivaroxaban N=335*	Paragon N=165*
VTE rikorrenti (rizultat 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 immagħini 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 minghajr 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%)
Embolizmu 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 7: Riżultati tas-sigurtà fi tmiem il-perjodu ta' trattament prinċipali

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

* SAF (*safety analysis set*) = sett ta' analiżi tas-sigurtà, it-tfal kollha li ġew randomised u rċiew 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.

Tromboprofilassi f'Pazjenti Pedjatriċi b'Mard Kongenitali tal-Qalb wara l-Proċedura Fontan

L-effikaċja u s-sigurtà ta' rivaroxaban għal tromboprofilassi f'110 pazjent pedjatriku b'mard kongenitali tal-qalb li għaddew mill-proċedura Fontan fl-4 xhur qabel ma ġew irregistrati kienu evalwati fi studju prospettiv (UNIVERSE), *open-label*, b'2 partijiet (parti B ikkontrollata b'sustanza attiva) fejn rivaroxaban intuża għal tromboprofilassi għal 12-il xahar meta mqabbel ma' acetylsalicylic acid fi tfal b'età minn sentejn sa 8 snin b'fizioloġija ta' ventrikulu wiehed li kellhom il-proċedura Fontan. Il-pazjenti rċewew dozi ta' rivaroxaban aġġustati skont il-piż tal-ġisem ([n=76], esponimenti ekwivalenti għal dawk ta' doża ta' 10 mg kuljum fl-adulti) jew acetylsalicylic acid ([n=34] madwar 5 mg/kg). Id-dożagġ studjat f'UNIVERSE għal tromboprofilassi għalhekk kien aktar baxx u ma jistax jiġi derivat mid-doża pedjatrika approvata għat-trattament ta' VTE.

Fl-istudju UNIVERSE ġew osservati f'it avvenimenti tromboemboliċi (grupp ta' rivaroxaban (1 [1.6%]) vs grupp ta' acetylsalicylic acid (3 [8.8%])) u l-ammont ta' avvenimenti ta' fsada kien simili bejn il-gruppi tal-istudju b'5 (7.8%) fsadiet klinikament rilevanti (inkluz 1 maġġuri) fil-grupp ta' rivaroxaban kontra 3 (8.8%; li l-ebda waħda minnhom ma kienet maġġuri) fil-grupp ta' acetylsalicylic acid.

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 wiehed b'aġġudikazzjoni *blinded* tal-punt finali, rivaroxaban ġie mqabbel ma' warfarin f'pazjenti bi storja ta' trombozi, 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 mijokardijaċi). Ma g'ewx 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.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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, irrISPETTIVAMENT minn jekk il-pazjent ikunx sajjem jew wara l-ikel.

Minħabba grad imnaqqas ta' assorbiment kienet determinata bijodisponibilità orali ta' 66% għall-pillola ta' 20 mg taħt kundizzjonijiet ta' sawm. Meta pilloli rivaroxaban 20 mg jittieħdu mal-ikel kienu osservati żjiddiet fl-AUC medja ta' 39% meta mqabbla ma' teħid tal-pillola taħt kundizzjonijiet ta' sawm, u dan jindika assorbiment kważi komplet u bijodisponibilità orali għolja. Fi stat sajjem il-farmakokinetika ta' Rivaroxaban hija kważi lineari sa madwar 15 mg darba kuljum. Wara l-ikel pilloli rivaroxaban 10 mg, 15 mg u 20 mg urew proporzjonalità mad-doża. F' dozi aktar għoljin rivaroxaban juri assorbiment limitat mid-dissoluzzjoni bi tnaqqis fil-bijodisponibilità u rata ta' assorbiment imnaqqsa b'żieda fid-doża.

Intweriet bijoekwivalenza għall-formulazzjoni ta' granijiet għal suspensjoni orali meta mqabbla mal-pillola mqieghda fis-suq b' doża ta' 10 mg fi stat ta' sawm kif ukoll għad-doża ta' 20 mg fi stat mitmugh. 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-żghira. L-esponiment jiġi mnaqqas aktar meta rivaroxaban jintreħa fil-musrana distali ż-żghira, jew fil-kolon axxendenti. Għalhekk l-għoti ta' rivaroxaban bogħod mill-istonku għandu jiġi evitat peress li dan jista' jwassal għal assorbiment imnaqqas u esponiment relatat ma' rivaroxaban.

Il-bijodisponibilità (AUC u C_{max}) kienet komparabbli għal rivaroxaban 20 mg mogħti mill-ħalq bhala 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 dozi aktar baxxi ta' rivaroxaban.

Popolazzjoni pedjatrika

It-tfal irċivew pillola ta' rivaroxaban jew suspensjoni orali waqt jew eżatt wara l-għoti ta' ikel jew it-teħid tal-ikel flimkien ma' ammont tipiku ta' likwidu biex jiġi żgurat dożaġġ affidabbli fit-tfal. Bħal fl-adulti, rivaroxaban jiġi assorbit malajr wara għoti mill-ħalq bhala formulazzjoni ta' pillola jew granijiet għal suspensjoni orali fit-tfal. Ma g'iet 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 mhux magħrufa. Instab tnaqqis fil-bijodisponibilità relattiva għal dozi dejjem jiżdiedu (f' mg/kg ta' piż tal-ġisem), li jissuġġerixxi limitazzjonijiet ta' assorbiment għal dozi oghla, anke meta jittiehed flimkien mal-ikel.

Rivaroxaban suspensjoni orali għandu jittiehed 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

M'hemm l-ebda *data* disponibbli speċifika għat-tfal dwar l-irbit ta' rivaroxaban mal-proteini fil-plażma. M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar il-PK wara l-għoti ta' rivaroxaban għol-vini lit-tfal. 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-gisem u tista' tiġi deskritta b'funzjoni allometrika, b'medja ta' 113 L għal individwu b'piż tal-gisem ta' 82.8 kg.

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

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

Rivaroxaban huwa metabolizzat permezz ta' mekkaniżmi li huma indipendenti minn CYP3A4, CYP2J2 u CYP. Id-degradazzjoni ossidattiva tal-morpholinone moiety u l-idrolisi tal-amide bonds huma s-siti maġġuri ta' biotrasformazzjoni. Ibbażat fuq investigazzjonijiet *in vitro*, rivaroxaban huwa substrat tal-proteini trasportaturi P-gp (P-glycoprotein) u Bcrp (proteina tar-reżistenza għall-kanċer tas-sider). Rivaroxaban mhux mibdul huwa l-aktar kompost importanti fil-plażma umana, mingħajr il-preżenza tal-ebda metaboliti maġġuri jew attivi fiċ-ċirkulazzjoni. Bi tneħħija sistemika ta' madwar 10 l/sieġha, rivaroxaban jista' jiġi kklassifikat bħala sustanza li titneħħa mill-gisem bil-mod. Wara għoti fil-vini ta' doża ta' 1 mg il-*half-life* tal-eliminazzjoni hija madwar 4.5 sigħat. Wara għoti orali l-eliminazzjoni ssir limitata mir-rata ta' assorbiment. Eliminazzjoni ta' rivaroxaban mill-plażma sseħħ b'*half-lives* terminali ta' 5 sa 9 sigħat f'individwi żgħażaġh, u b'*half-lives* terminali ta' 11 sa 13-il 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-għoti ta' rivaroxaban għol-vini lit-tfal. CL stmata permezz ta' mmudellar tal-PK tal-popolazzjoni fit-tfal (firxa ta' età minn 0 sa < 18-il sena) wara għoti orali ta' rivaroxaban hija dipendenti fuq il-piż tal-gisem u tista' tiġi deskritta b'funzjoni allometrika, b'medja ta' 8 L/sieġha għal individwu b'piż tal-gisem ta' 82.8 kg. Il-valuri ġeometriċi medji għall-*half-lives* ($t_{1/2}$) tad-dispożizzjoni stmati permezz ta' mmudellar tal-PK tal-popolazzjoni jonqsu b'età li tonqos u kienu jvarjaw minn 4.2 sigħat fl-adolexxenti għal madwar 3 sigħat fi tfal b'età ta' 2-12-il sena u jonqsu sa 1.9 u 1.6 sigħat fi tfal b'età ta' 0.5- < 2 snin u inqas minn 0.5 snin, rispettivament.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment epatiku

M'hemm l-ebda *data* klinika disponibbli fi tfal b'indeboliment tal-fwied. Fl-adulti, pazjenti b'ċirrozi b'indeboliment epatiku hafif (ikklassifikat bħala Child Pugh A), urew biss tibdil minuri fil-farmakokinetika ta' rivaroxaban (żieda medja ta' 1.2 darbiet fl-AUC ta' rivaroxaban), kwazi 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 f'saħħithom. AUC mhux imwaħħal żdied b'2.6 darbiet. Dawn il-pazjenti kellhom ukoll eliminazzjoni ta' rivaroxaban mill-kliewi mnaqqsa, simili għall-pazjenti b'indeboliment renali moderat. M'hemmx tagħrif f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied. L-inibizzjoni tal-attività ta' fattur Xa żdiedet b'fattur ta' 2.6 f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom; it-titwil ta' PT żdied b'mod simili b'fattur ta' 2.1. Pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied kienu aktar sensittivi għal rivaroxaban u wasslu għal relazzjoni ta' PK/PD aktar wieqfa bejn il-konċentrazzjoni u PT.

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

Indeboliment renali

M'hemm l-ebda *data* klinika disponibbli fi tfal ta' sena jew aktar b'indeboliment moderat jew sever tal-kliewi (rata ta' filtrazzjoni glomerulari ta' < 50 mL/min/1.73 m²) jew fi tfal iżgħar minn sena b'riżultati tal-kreatinina fis-serum 'il fuq mis-97.5 perċentil (ara sezzjoni 4.4).

Fl-adulti, kien hemm żieda fl-espożizzjoni ta' rivaroxaban li kienet korrelata ma' tnaqqis fil-funzjoni renali, kif stmata permezz tal-kejl tat-tneħħija tal-kreatinina. F'individwi b'indeboliment renali hafif

(tneħħija tal-kreġatinina ta' 50 - 80 mL/min), moderat (tneħħija tal-kreġatinina ta' 30 - 49 mL/min) u sever (tneħħija tal-kreġatinina 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 tal-attività ta' fattur Xa żdiedet b'fattur ta' 1.5, 1.9 u 2.0 rispettivament, meta mqabbla ma' voluntiera f'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-kreġatinina ta' <15 mL/min.

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

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 subien u bniet.

Kategoriji ta' piż differenti

Fl-adulti, estremitajiet fil-piż tal-gisem (< 50 kg jew > 120 kg) kellhom biss influwenza żgħira fuq il-konċentrazzjonijiet ta' rivaroxaban fil-plażma (inqas minn 25%). Fit-tfal, rivaroxaban huwa ddożat abbażi tal-piż tal-gisem. Analizi esploratorja fit-tfal ma żvelatx impatt rilevanti ta' piż baxx jew ħxuna żejda fuq l-esponiment għal rivaroxaban.

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.

Data farmakokinetika f'pazjenti

F'pazjenti pedjatriċi b'VTE akut li jirċievu rivaroxaban aġġustat għall-piż tal-gisem li jwassal għal esponiment simili għal dak f'pazjenti adulti b'DVT li jirċievu doża ta' darba kuljum ta' 20 mg, il-konċentrazzjonijiet ġeometriċi medji (intervall ta' 90%) f'intervalli ta' ħin meta ttieħdu l-kampjuni li bejn wieħed u ieħor jirrappreżentaw konċentrazzjonijiet massimi u minimi matul l-intervall tad-doża huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 8.

Tabella 8: 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' hin								
o.d.	N	12 -< 18-il sena	N	6 -< 12-il sena				
2.5-4 sigħat wara	171	241.5 (105-484)	24	229.7 (91.5-777)				
20-24 siegħa wara	151	20.6 (5.69-66.5)	24	15.9 (3.42-45.5)				
b.i.d.	N	6 -< 12-il sena	N	2 -< 6 snin	N	0.5 -< sentejn		
2.5-4 sigħat wara	36	145.4 (46.0-343)	38	171.8 (70.7-438)	2	n.c.		
10-16-il siegħa wara	33	26.0 (7.99-94.9)	37	22.2 (0.25-127)	3	10.7 (n.c.-n.c.)		
t.i.d.	N	2 -<6 snin	N	Twelid -< sentejn	N	0.5 -< sentejn	N	Twelid -< 0.5 snin
0.5-3 sigħat wara	5	164.7 (108-283)	25	111.2 (22.9-320)	13	114.3 (22.9-346)	12	108.0 (19.2-320)
7-8 sigħat wara	5	33.2 (18.7-99.7)	23	18.7 (10.1-36.5)	12	21.4 (10.5-65.6)	11	16.1 (1.03-33.6)

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

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

Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

Ir-relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika (PK/PD) bejn il-koncentrazzjoni 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-koncentrazzjoni ta' rivaroxaban u l-attività tal-fattur Xa kienet deskritta l-aħjar permezz ta' mudell ta' E_{max} . Għal PT, il-mudell ta' interċett lineari ġeneralment iddeskriva t-tagħrif aħjar. Skont ir-reagents differenti ta' PT li ntużaw, is-*slope* varjat b'mod konsiderevoli. Meta ntuża Neoplastin PT, PT fil-linja bażi kien madwar 13 s u s-*slope* kienet madwar 3 sa 4 s/(100 mcg/L). Ir-riżultati tal-analiżi PK/PD f'Fażi II u III kienu konsistenti mat-tagħrif stabbilit f'individwi b'saħħithom.

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 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 effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva relatat mal-mod ta' azzjoni farmakoloġika ta' rivaroxaban (eż. komplikazzjonijiet emorragiċi). F'koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilevanza klinika kienu osservati tossicità għall-embriju-fetu (telf wara l-implantazzjoni, ossifikazzjoni ritardata/avanzata, dbabar multipli ta' kulur ċar fil-fwied) u žieda fl-inċidenza ta' deformazzjonijiet komuni, kif ukoll bidliet fis-sekonda.

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Citric acid, anhydrous (E 330)

Hypromellose (2910)

Mannitol (E 421)

Microcrystalline cellulose u carmellose sodium

Sodium benzoate (E 211)

Sucralose (E 955)

Xanthan gum (E 415)

Togħma hełwa u kremuża: sustanzi li jagħtu togħma, maltodextrin (maize), propylene glycol (E 1520) u acacia gum (E 414).

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Wara r-rikostituzzjoni s-suspensjoni tkun stabbli għal 14-il ġurnata.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C.

Tagħmlux fil-friza.

Ahżen is-suspensjoni ppreparata f'pożizzjoni wieqfa.

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

Xarelto 1 mg/mL granijiet għal suspensjoni orali huwa ppakkjat f'kaxxa li tintewa li fiha:

- Għal tfal li jiżnu **inqas minn 4 kg**:
 - 2.625 g ta' granijiet, li jikkorrispondu għal 51.7 mg rivaroxaban, fi flixkun wiehed tal-ħġieg kannella ta' 100 mL, magħluq b'għatu bil-kamin li ma jinfetaħx mit-tfal
 - 2 siringi blu ta' 1 mL b'marki għall-kejl ta' 0.1 mL
 - adapter wiehed għall-fliexken u siringi blu
 - siringa waħda għall-ilma ta' 50 mL b'marki għall-kejl ta' 1 mL

jew

- Għal tfal li jiżnu **4 kg jew aktar**:
 - 5.25 g ta' granijiet, li jikkorrispondu għal 103.4 mg rivaroxaban, fi flixkun wiehed tal-ħġieg kannella ta' 250 mL, magħluq b'għatu bil-kamin li ma jinfetaħx mit-tfal
 - 2 siringi blu ta' 5 mL b'marki għall-kejl ta' 0.2 mL
 - 2 siringi blu ta' 10 mL b'marki għall-kejl ta' 0.5 mL
 - adapter wiehed għall-fliexken u siringi blu
 - siringa waħda għall-ilma ta' 100 mL b'marki għall-kejl ta' 2 mL

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

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

Suspensjoni

Qabel l-għoti, il-granijiet għandhom jiġu magħmula f' suspensjoni omogenja b' ilma mhux karbonizzat li tagħti koncentrazzjoni finali ta' 1 mg kull mL.

L-ammont ta' ilma li għandu jintuża huwa:

- 50 mL għall-flixxun ta' 100 mL li fih 2.625 g ta' granijiet
- 100 mL għall-flixxun ta' 250 mL li fih 5.25 g ta' granijiet

Il-flixxun għandu jithawwad għal 60 sekonda wara r-rikostituzzjoni u għal 10 sekondi qabel kull doża. Wara r-rikostituzzjoni l-prodott mediċinali huwa suspensjoni bajda sa bajda fl-isfar jew fil-griż.

Għall-għoti tad-doża wara r-rikostituzzjoni, huma pprovduti s-siringi blu (1 mL, 5 mL jew 10 mL) (ara sezzjoni 4.2, Tabella 1).

Detalji kompluti dwar il-preparazzjoni u l-għoti tas-suspensjoni orali jistgħu jinstabu fl-Istruzzjonijiet dwar l-Użu pprovduti mal-prodott mediċinali jew f' vidjow edukattiv li jista' jkun hemm aċċess għalih permezz tal-kodiċi QR muri fuq il-Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent li wkoll hija pprovduta mal-prodott mediċinali.

Is-suspensjoni tista' tingħata permezz ta' tubu nażogastriku jew gastriku għall-għoti tal-ikel. Qabel jingħata Xarelto għandu jiġi kkonfermat it-tqeghid tat-tubu fl-istonku. Peress li l-assorbiment ta' rivaroxaban jiddependi mis-sit tar-reħa tas-sustanza attiva, l-għoti ta' rivaroxaban b' mod distali fl-istonku għandu jiġi evitat għax dan jista' jwassal għal assorbiment imnaqqas u b'hekk, esponiment imnaqqas għas-sustanza attiva. Wara l-għoti, it-tubu għall-għoti tal-ikel għandu jitlaħlah bl-ilma. Imbagħad dan għandu jiġi segwit immedjatament minn għoti ta' ikel permezz tat-tubu nażogastriku jew gastriku.

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

EU/1/08/472/050-051

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 30 ta' Settembru 2008

Data tal-aħħar tiġdid: 22 ta' Mejju 2018

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
L-Italja

Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju jiġi modifikat speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija l-MAH għandu jipprovdi pakkett edukattiv immirat għat-tobba kollha li huma mistennija jiktbu/jużaw Xarelto. Il-pakkett edukattiv huwa mmirat biex iżid l-għarfien dwar ir-riskju potenzjali ta' fsada waqt trattament b'Xarelto u biex jipprovdi gwida dwar kif jiġi mmaniġġjat dan ir-riskju. Il-pakkett edukattiv għat-tabib għandu jkun fih:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Gwida għal min qed Jippreskrivi
- Kartun ta' Twissija għall-Pazjent [Kitba inkluża f' Anness III]
- Kartun ta' Twissija għall-Pazjent (Xarelto granijiet għal suspensjoni orali) [Kitba inkluża f' Anness III]

L-MAH għandu jiftiehem dwar il-kontenut u d-disinn tal-Gwida għal Min Jippreskrivi, flimkien ma' pjan ta' komunikazzjoni, mal-awtorità kompetenti nazzjonali f'kull Stat Membru qabel ma jiġi mqassam il-pakkett edukattiv fit-territorju tagħhom. Il-Gwida għal min qed Jippreskrivi għandha tinkludi l-messaġġi ta' sigurtà ewlenin li ġejjin:

- Dettalji ta' popolazzjonijiet b'potenzjal akbar ta' riskju ta' fsada
- Rakkomandazzjonijiet għal tnaqqis fid-doża fil-popolazzjonijiet f'riskju
- Gwida dwar il-bidla minn jew għal trattament b'rivoroxaban
- Il-htieġa għat-tehid tal-pilloli ta' 15 mg u 20 mg mal-ikel
- Immaniġġjar ta' sitwazzjonijiet ta' doża eċċessiva
- L-użu ta' testijiet tal-koagulazzjoni u l-interpretazzjoni tagħhom
- Li l-pazjenti kollha għandhom jingħataw parir dwar:
 - Sinjali jew sintomi ta' fsada u meta wiehed għandu jfittex attenzjoni ta' fornitur tal-kura tas-saħħa.
 - Importanza ta' konformità mat-trattament
 - Il-htieġa għat-tehid tal-pilloli ta' 15 mg u 20 mg mal-ikel
 - Il-bżonn li l-Kartua ta' Twissija għall-Pazjent li tinstab f'kull pakkett, tinzamm magħhom f'kull hin
 - Il-htieġa li Professjonisti fil-Kura tas-Saħħa jiġu mgħarfa li qeghdin jiehdu Xarelto jekk ikunu jehtieġu xi kirurgija jew xi procedura invażiva.
- Li l-ġenituri/persuni li jiehdu hsieb lill-pazjenti pedjatriċi kollha u l-pazjenti pedjatriċi kollha li jingħataw Xarelto granijiet għal suspensjoni orali għandhom jingħataw parir dwar:
 - ir-rikostituzzjoni u d-dożaġġ tas-suspensjoni orali

L-MAH għandu jipprovdi wkoll Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent f'kull pakkett tal-medicina, li l-kliem tagħha huwa nkluz f' Anness III.

Biex jiġu żgurati rikostituzzjoni u mmaniġġjar korretti ta' Xarelto granijiet għal suspensjoni orali, vidjo ta' taħriġ għall-fornituri tal-kura tas-saħħa u għall-persuni li jiehdu hsieb lill-pazjenti se jkun disponibbli b'mod elettroniku mill-MAH fuq il-paġni elettronici tal-kumpanija (skont il-htigijiet tal-pajjiż lokali). L-MAH għandu jibgħat notifiki lill-persuni li potenzjalment jistgħu jippreskrivu f'konformità mal-pjan ta' komunikazzjoni miftiehem mal-awtorità nazzjonali kompetenti li jagħti dettalji dwar il-lok tal-vidjo ta' taħriġ, il-htieġa tat-taħriġ u d-dokumentazzjoni tat-taħriġ.

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GHAL 2.5 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xarelto 2.5 mg pilloli miksija b'rita
rivaroxaban

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 2.5 mg rivaroxaban.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
20 pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita
168 pillola miksija b'rita
10 x 1 pilloli miksija b'rita
100 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

EU/1/08/472/025	14-il pillola miksija b'rita	(folji tal-fojl tal-PP/Aluminju)
EU/1/08/472/026	28 pillola miksija b'rita	(folji tal-fojl tal-PP/Aluminju)
EU/1/08/472/027	56 pillola miksija b'rita	(folji tal-fojl tal-PP/Aluminju)
EU/1/08/472/028	60 pillola miksija b'rita	(folji tal-fojl tal-PP/Aluminju)
EU/1/08/472/029	98 pillola miksija b'rita	(folji tal-fojl tal-PP/Aluminju)
EU/1/08/472/030	168 pillola miksija b'rita	(folji tal-fojl tal-PP/Aluminju)
EU/1/08/472/031	196 pillola miksija b'rita	(folji tal-fojl tal-PP/Aluminju)
EU/1/08/472/032	10 x 1 pilloli miksija b'rita	(folji tal-fojl tal-PP/Aluminju)
EU/1/08/472/033	100 x 1 pillola miksija b'rita	(folji tal-fojl tal-PP/Aluminju)
EU/1/08/472/035	30 pillola miksija b'rita	(folji tal-fojl tal-PP/Aluminju)
EU/1/08/472/041	20 pillola miksija b'rita	(folji tal-fojl tal-PP/Aluminju)
EU/1/08/472/047	14-il pillola miksija b'rita	(folji tal-fojl tal-PVC/PVDC/Aluminju)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Xarelto 2.5 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

KARTUNA TA' BARRA TA' PAKKETT MULTIPLU (INKLUŻ IL-KAXXA L-BLU) TA' 2.5 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xarelto 2.5 mg pilloli miksija b'rita
rivaroxaban

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 2.5 mg rivaroxaban.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu: 100 (10 pakketti ta' 10 x 1) pillola miksija b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

EU/1/08/472/034 100 pillola miksija b'rita (10 x 10 x 1) (pakkett multiplu) (folji tal-fojl tal-PP/Aluminium)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Xarelto 2.5 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

KARTUNA LI TMISS MAL-PRODOTT TA' PAKKETT MULTIPLU (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU) TA' 2.5 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xarelto 2.5 mg pilloli miksija b'rita
rivaroxaban

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 2.5 mg rivaroxaban.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 x 1 pilloli miksija b'rita.
Parti minn pakkett multiplu, ma jistgħax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. 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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

EU/1/08/472/034 100 pillola miksija b'rita (10 x 10 x 1) (pakkett multiplu) (folji tal-fojl tal-PP/Aluminium foil)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Xarelto 2.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA B'DOŻA WAHDA (10 x 1 PILLOLI) GHAL 2.5 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xarelto 2.5 mg pilloli
rivaroxaban

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

Bayer (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA TA' 10 PILLOLI GHAL 2.5 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Xarelto 2.5 mg pilloli
rivaroxaban

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

Bayer (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA TA' 14-IL PILLOLA GHAL 2.5 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Xarelto 2.5 mg pilloli
rivaroxaban

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

Bayer (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

It-Tnejn
It-Tlieta
L-Erbgħa
Il-Ħamis
Il-Ġimgħa
Is-Sibt
Il-Ħadd

xemx bhala simbolu
qamar bhala simbolu

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA TA' BARRA U TIKKETTA GHALL-FLIXKUN TAL-HDPE TA' 2.5 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xarelto 2.5 mg pilloli miksija b'rita
rivaroxaban

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 2.5 mg rivaroxaban.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

100 pillola miksija b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. 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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

EU/1/08/472/046 100 pillola miksija b'rita (Flixkun tal-HDPE)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib. (japplika biss għat-tikketta tal-flixkun, mhux applikabbli għall-kartuna ta' barra)

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Xarelto 2.5 mg (japplika biss għall-kartuna ta' barra, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż. (japplika biss għall-kartuna ta' barra, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC (japplika biss għall-kartuna ta' barra, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)
SN (japplika biss għall-kartuna ta' barra, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)
NN (japplika biss għall-kartuna ta' barra, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TA' 10 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xarelto 10 mg pilloli miksija b'rita
rivaroxaban

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg rivaroxaban.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

5 pilloli miksija b'rita
10 pilloli miksija b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita
10 x 1 pilloli miksija b'rita
100 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

EU/1/08/472/001	5 pilloli miksija b'rita	(folji tal-fojl tal-PVC/PVDC/Aluminju)
EU/1/08/472/002	10 pilloli miksija b'rita	(folji tal-fojl tal-PVC/PVDC/Aluminju)
EU/1/08/472/003	30 pillola miksija b'rita	(folji tal-fojl tal-PVC/PVDC/Aluminju)
EU/1/08/472/004	100 x 1 pillola miksija b'rita	(folji tal-fojl tal-PVC/PVDC/Aluminju)
EU/1/08/472/005	5 pilloli miksija b'rita	(folji tal-fojl tal-PP/Aluminju)
EU/1/08/472/006	10 pilloli miksija b'rita	(folji tal-fojl tal-PP/Aluminju)
EU/1/08/472/007	30 pillola miksija b'rita	(folji tal-fojl tal-PP/Aluminju)
EU/1/08/472/008	100 x 1 pillola miksija b'rita	(folji tal-fojl tal-PP/Aluminju)
EU/1/08/472/009	10 x 1 pilloli miksija b'rita	(folji tal-fojl tal-PVC/PVDC/Aluminju)
EU/1/08/472/010	10 x 1 pilloli miksija b'rita	(folji tal-fojl tal-PP/Aluminju)
EU/1/08/472/042	14-il pillola miksija b'rita	(folji tal-fojl tal-PP/Aluminju)
EU/1/08/472/043	28 pillola miksija b'rita	(folji tal-fojl tal-PP/Aluminju)
EU/1/08/472/044	98 pillola miksija b'rita	(folji tal-fojl tal-PP/Aluminju)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Xarelto 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

KARTUNA TA' BARRA TA' PAKKETT MULTIPLU (INKLUŻ IL-KAXXA L-BLU) TA' 10 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xarelto 10 mg pilloli miksija b'rita
rivaroxaban

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg rivaroxaban.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu: 100 (10 pakketti ta' 10 x 1) pillola miksija b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

EU/1/08/472/022 100 pillola miksija b'rita (10 x 10 x 1) (pakkett multiplu) (folji tal-fojl magħmula minn PP/Aluminju)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Xarelto 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

KARTUNA INTERMEDJA TA' PAKKETT MULTIPLU (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU) TA' 10 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xarelto 10 mg pilloli miksija b'rita
rivaroxaban

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg rivaroxaban.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 x 1 pilloli miksija b'rita.
Parti minn pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. 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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

EU/1/08/472/022 100 pillola miksija b'rita (10 x 10 x 1) (pakkett multiplu) (folji tal-fojl magħmula minn PP/Aluminju)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Xarelto 10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA TA' 10 PILLOLI TA' 10 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Xarelto 10 mg pilloli
rivaroxaban

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

Bayer (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA TA' 14-IL PILLOLA TA' 10 MG

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Xarelto 10 mg pilloli
rivaroxaban

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

Bayer (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

It-Tnejn
It-Tlieta
L-Erbgħa
Il-Ħamis
Il-Ġimgħa
Is-Sibt
Il-Ħadd

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA TA' BARRA U TIKKETTA GHALL-FLIXKUN TAL-HDPE TA' 10 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xarelto 10 mg pilloli miksija b'rita
rivaroxaban

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg rivaroxaban.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. 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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

EU/1/08/472/045 100 pillola miksija b'rita (Flixxun tal-HDPE)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib. (japplika biss għat-tikketta tal-flixxun, ma japplikax għall-kartuna ta' barra)

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Xarelto 10 mg (japplika biss għall-kartuna ta' barra, ma japplikax għat-tikketta tal-flixxun)

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż. (japplika biss għall-kartuna ta' barra, ma japplikax għat-tikketta tal-flixxun)

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC (japplika biss għall-kartuna ta' barra, ma japplikax għat-tikketta tal-flixxun)
SN (japplika biss għall-kartuna ta' barra, ma japplikax għat-tikketta tal-flixxun)
NN (japplika biss għall-kartuna ta' barra, ma japplikax għat-tikketta tal-flixxun)

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GHALL-PAKKETT WIEHED TA' 15 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xarelto 15 mg pilloli miksija b'rita
rivaroxaban

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 15 mg rivaroxaban.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 pilloli miksija b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
42 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita
10 x 1 pilloli miksija b'rita
100 x 1 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

EU/1/08/472/011	14-il pillola miksija b'rita	(Folji magħmula minn fojl ta' PP/Aluminju)
EU/1/08/472/012	28 pillola miksija b'rita	(Folji magħmula minn fojl ta' PP/Aluminju)
EU/1/08/472/013	42 pillola miksija b'rita	(Folji magħmula minn fojl ta' PP/Aluminju)
EU/1/08/472/014	98 pillola miksija b'rita	(Folji magħmula minn fojl ta' PP/Aluminju)
EU/1/08/472/015	10 x 1 pilloli miksija b'rita	(Folji magħmula minn fojl ta' PP/Aluminju)
EU/1/08/472/016	100 x 1 pillola miksija b'rita	(Folji magħmula minn fojl ta' PP/Aluminju)
EU/1/08/472/038	10 pilloli miksija b'rita	(Folji magħmula minn fojl ta' PP/Aluminju)
EU/1/08/472/048	14-il pillola miksija b'rita	(Folji magħmula minn fojl tal-PVC/PVDC/Aluminju)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Xarelto 15 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

KARTUNA TA' BARRA TA' PAKKETT MULTIPLU (INKLUŻ IL-KAXXA L-BLU) TA' 15 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xarelto 15 mg pilloli miksija b'rita
rivaroxaban

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 15 mg rivaroxaban.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu: 100 (10 pakketti ta' 10 x 1) pillola miksija b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

EU/1/08/472/023 100 pillola miksija b'rita (10 x 10 x 1) (pakkett multiplu) (folji tal-fojl magħmula minn PP/Aluminju)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Xarelto 15 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

KARTUNA INTERMEDJA TA' PAKKETT MULTIPLU (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU) TA' 15 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xarelto 15 mg pilloli miksija b'rita
rivaroxaban

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 15 mg rivaroxaban.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 x 1 pilloli miksija b'rita.
Parti minn pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

EU/1/08/472/023 100 pillola miksija b'rita (10 x 10 x 1) (pakkett multiplu) (folji tal-fojl magħmula minn PP/Aluminju)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Xarelto 15 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA WAHDA (10 x 1 PILLOLI) TA' 15 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Xarelto 15 mg pilloli
rivaroxaban

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

Bayer (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA TA' 14-IL PILLOLA TA' 15 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Xarelto 15 mg pilloli
rivaroxaban

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

Bayer (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

It-Tnejn
It-Tlieta
L-Erbgħa
Il-Ħamis
Il-Ġimgħa
Is-Sibt
Il-Ħadd

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA TA' 10 PILLOLI TA' 15 MG

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Xarelto 15 mg pilloli
rivaroxaban

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

Bayer (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA TA' BARRA U TIKKETTA GHALL-FLIEXKEN TAL-HDPE GHAL 15 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xarelto 15 mg pilloli miksija b'rita
rivaroxaban

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 15 mg rivaroxaban.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

EU/1/08/472/036 100 pillola miksija b'rita (Flixxun tal-HDPE)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib. (japplika biss għat-tikketta tal-flixxun, ma japplikax għall-kartuna ta' barra)

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Xarelto 15 mg (japplika biss għall-kartuna ta' barra, ma japplikax għat-tikketta tal-flixxun)

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż. (japplika biss għall-kartuna ta' barra, ma japplikax għat-tikketta tal-flixxun).

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC (japplika biss għall-kartuna ta' barra, ma japplikax għat-tikketta tal-flixxun)
SN (japplika biss għall-kartuna ta' barra, ma japplikax għat-tikketta tal-flixxun)
NN (japplika biss għall-kartuna ta' barra, ma japplikax għat-tikketta tal-flixxun)

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GHALL-PAKKETT WIEHED TA' 20 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xarelto 20 mg pilloli miksija b'rita
rivaroxaban

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg rivaroxaban.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 pilloli miksija b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita
10 x 1 pilloli miksija b'rita
100 x 1 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

EU/1/08/472/017 14-il pillola miksija b'rita (Folji magħmula minn fojl ta' PP/Aluminju)
EU/1/08/472/018 28 pillola miksija b'rita (Folji magħmula minn fojl ta' PP/Aluminju)
EU/1/08/472/019 98 pillola miksija b'rita (Folji magħmula minn fojl ta' PP/Aluminju)
EU/1/08/472/020 10 x 1 pilloli miksija b'rita (Folji magħmula minn fojl ta' PP/Aluminju)
EU/1/08/472/021 100 x 1 pillola miksija b'rita (Folji magħmula minn fojl ta' PP/Aluminju)
EU/1/08/472/039 10 pilloli miksija b'rita (Folji magħmula minn fojl ta' PP/Aluminju)
EU/1/08/472/049 14-il pillola miksija b'rita (Folji magħmula minn fojl taL-PVC/PVDC/Aluminju)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Xarelto 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 LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TA' PAKKETT MULTIPLU (INKLUŻ IL-KAXXA L-BLU) TA' 20 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xarelto 20 mg pilloli miksija b'rita
rivaroxaban

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg rivaroxaban.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu: 100 (10 pakketti ta' 10 x 1) pillola miksija b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

EU/1/08/472/024 100 pillola miksija b'rita (10 x 10 x 1) (pakkett multiplu) (folji tal-fojl magħmula minn PP/Aluminju)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Xarelto 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 LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA INTERMEDJA TA' PAKKETT MULTIPLU (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU) TA' 20 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xarelto 20 mg pilloli miksija b'rita
rivaroxaban

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg rivaroxaban.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 x 1 pilloli miksija b'rita.
Parti minn pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. 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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

EU/1/08/472/024 100 pillola miksija b'rita (10 x 10 x 1) (pakkett multiplu) (folji tal-fojl magħmula minn PP/Aluminju)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Xarelto 20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA WAHDA (10 x 1 PILLOLI) TA' 20 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Xarelto 20 mg pilloli
rivaroxaban

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

Bayer (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA TA' 14-IL PILLOLA TA' 20 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Xarelto 20 mg pilloli
rivaroxaban

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

Bayer (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

It-Tnejn
It-Tlieta
L-Erbgħa
Il-Ħamis
Il-Ġimgħa
Is-Sibt
Il-Ħadd

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA TA' 10 PILLOLI TA' 20 MG

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Xarelto 20 mg pilloli
rivaroxaban

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

Bayer (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA TA' BARRA U TIKKETTA GHALL-FLIEXKEN TAL-HDPE GHAL 20 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xarelto 20 mg pilloli miksija b'rita
rivaroxaban

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg rivaroxaban.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. 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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

EU/1/08/472/037 100 pillola miksija b'rita (Flixxun tal-HDPE)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib. (japplika biss għat-tikketta tal-flixxun, ma japplikax għall-kartuna ta' barra)

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Xarelto 20 mg (japplika biss għall-kartuna ta' barra, ma japplikax għat-tikketta tal-flixxun)

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż. (japplika biss għall-kartuna ta' barra, ma japplikax għat-tikketta tal-flixxun).

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC (japplika biss għall-kartuna ta' barra, ma japplikax għat-tikketta tal-flixxun)
SN (japplika biss għall-kartuna ta' barra, ma japplikax għat-tikketta tal-flixxun)
NN (japplika biss għall-kartuna ta' barra, ma japplikax għat-tikketta tal-flixxun)

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT BIEX TIBDA T-TRATTAMENT (42 PILLOLA MIKSIJA B'RITA TA' 15 MG U 7 PILLOLI MIKSIJA B'RITA TA' 20 MG) (INKLUŻ IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xarelto 15 mg
Xarelto 20 mg
pilloli miksija b'rita
rivaroxaban

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

Kull pillola hamra miksija b'rita għal ġimgħa 1, 2 u 3 fiha 15 mg rivaroxaban.
Kull pillola hamra fil-kannella miksija b'rita għal ġimgħa 4 fiha 20 mg rivaroxaban.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kull pakkett ta' 49 pillola miksija b'rita fih:
42 pillola miksija b'rita ta' 15 mg rivaroxaban
7 pilloli miksija b'rita ta' 20 mg rivaroxaban

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

Pakkett Biex Tibda t-Trattament

Dan il-pakkett biex tibda t-trattament huwa għall-ewwel 4 ġimgħat ta' trattament biss.

DOSA

Jum 1 sa 21: Pillola waħda ta' 15 mg darbtejn kuljum (pillola waħda ta' 15 mg filgħodu u waħda filgħaxija) flimkien mal-ikel.

Minn Jum 22: Pillola waħda ta' 20 mg darba kuljum (li tittiehed fl-istess hin kuljum) flimkien mal-ikel.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

EU/1/08/472/040 42 pillola miksija b'rita ta' 15 mg rivaroxaban u
7 pilloli miksija b'rita ta' 20 mg rivaroxaban (pakkett biex tibda t-trattament)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Xarelto 15 mg
Xarelto 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 LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PORTAFOLL TAL-PAKKETT BIEX TIBDA T-TRATTAMENT (42 PILLOLA MIKSIJA B'RITA TA' 15 MG U 7 PILLOLI MIKSIJA B'RITA TA' 20 MG) (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xarelto 15 mg
Xarelto 20 mg
pilloli miksija b'rita
rivaroxaban

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

Kull pillola hamra miksija b'rita għal ġimgħa 1, 2 u 3 fiha 15 mg rivaroxaban.
Kull pillola hamra fil-kannella miksija b'rita għal ġimgħa 4 fiha 20 mg rivaroxaban.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kull pakkett ta' 49 pillola miksija b'rita fih:
42 pillola miksija b'rita ta' 15 mg rivaroxaban
7 pilloli miksija b'rita ta' 20 mg rivaroxaban

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

Pakkett Biex Tibda t-Trattament

Dan il-pakkett biex tibda t-trattament huwa għall-ewwel 4 ġimgħat ta' trattament biss.

Naha ta' wara u ta' quddiem

DOSA u SKEDA TA' DOSAĠĠ

Jum 1 sa 21: Pillola waħda ta' 15 mg darbtejn kuljum (pillola waħda ta' 15 mg filgħodu u waħda filgħaxija) mal-ikel.

Minn Jum 22: Pillola waħda ta' 20 mg darba kuljum (li tittiehed fl-istess hin kuljum) mal-ikel.

Trattament inizjali Xarelto 15 mg darbtejn kuljum L-ewwel 3 ġimgħat
Trattament kontinwu Xarelto 20 mg darba kuljum Minn ġimgħa 4 'il quddiem Żur it-tabib
tiegħek biex tiżgura trattament kontinwu.
Għandu jittiehed mal-ikel.

Xarelto 15 mg
Bidu tat-terapija

15 mg
darbtejn kuljum
Data tal-bidu
ĠIMGĦA 1, ĠIMGĦA 2, ĠIMGĦA 3
JUM 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

xemx bhala simbolu
qamar bhala simbolu

Bidla fid-doża
Xarelto 20 mg
20 mg
darba kuljum
jittiehed fl-istess hin kuljum
Data ta' bidla fid-doża
ĠIMGĦA 4
JUM 22 JUM 23 JUM 24 JUM 25 JUM 26 JUM 27 JUM 28

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma 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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

EU/1/08/472/040 42 pillola miksija b'rita ta' 15 mg rivaroxaban u
7 pilloli miksija b'rita ta' 20 mg rivaroxaban
(pakkett biex tibda t-ttrattament)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA TAL-PAKKETT BIEX TIBDA T-TRATTAMENT F'PORTAFOLL (42 PILLOLA MIKSIJA B'RITA TA' 15 MG U 7 PILLOLI MIKSIJA B'RITA TA' 20 MG)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xarelto 15 mg pilloli

Xarelto 20 mg pilloli

rivaroxaban

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

Bayer (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GHALL-FLIXKUN TAL-HĠIEĠ TA' 100 ML (GRANIJET) (INKLUŻ IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xarelto 1 mg/mL granijiet għal suspensjoni orali
rivaroxaban
Għal tfal li jiżnu inqas minn 4 kg

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

Il-granijiet fihom 19.69 mg rivaroxaban f'kull gramma.
Il-flixkun tal-hġieġ fih 51.7 mg rivaroxaban.
Wara r-rikostituzzjoni, is-suspensjoni orali fiha 1 mg rivaroxaban f'kull mL.

3. LISTA TA' EĊĪPJENTI

Fih sodium benzoate (E 211). Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Granijiet għal suspensjoni orali
Il-flixkun fih 2.625 g ta' granijiet biex jiġu magħmula f' suspensjoni f' 50 mL ta' ilma.

Flixkun wiehed 100 mL
Siringa għall-ilma ta' 50 mL wahda
2 siringi blu ta' 1 mL
Adapter wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jekk jogħġbok staqsi lill-ispizjar jew lit-tabib tiegħek biex jimla l-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni:

Piż tal-ġisem tat-tifel/tifla: kg

Doża għat-tifel/tifla: mL

Din id-doża għandha tinghata lit-tifel/tifla tliet darbiet kuljum

Wara li jiġi ppreparat hawwad għal mill-inqas 60 sekonda.

Qabel kull użu hawwad għal mill-inqas 10 sekondi.



Użu orali wara r-rikostituzzjoni biss.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif u l-Istruzzjonijiet dwar l-Użu qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

Wara r-rikostituzzjoni s-suspensjoni hija stabbli għal 14-il jum.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C. Tagħmlux fil-frیža. Ahżen is-suspensjoni ppreparata f'pożizzjoni wieqfa.

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

EU/1/08/472/050

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Xarelto 1 mg/mL

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 LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA GHALL-FLIXKUN TAL-HĠIEĠ TA' 100 ML (GRANIJET) (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xarelto 1 mg/mL granijiet għal suspensjoni orali
Rivaroxaban

Għal tfal li jiżnu inqas minn 4 kg

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

Il-granijiet fihom 19.69 mg rivaroxaban f'kull gramma.

Il-flixkun fih 51.7 mg rivaroxaban.

Wara r-rikostituzzjoni, is-suspensjoni orali fiha 1 mg rivaroxaban f'kull mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sodium benzoate (E 211). Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Granijiet għal suspensjoni orali

2.625 g ta' granijiet biex jiġu magħmula f'suspensjoni f'50 mL ta' ilma.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Wara li jiġi ppreparat hawwad għal mill-inqas 60 sekonda.

Qabel kull użu hawwad għal mill-inqas 10 sekondi.



Użu orali wara r-rikostituzzjoni biss.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif u l-Istruzzjonijiet dwar l-Użu qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

Data ta' skadenza (= data meta ġie ppreparat + 14-il ġurnata):

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C. Tagħmlux fil-frیža. Aħżen is-suspensjoni ppreparata f'pożizzjoni wieqfa.

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**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

EU/1/08/472/050

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE****17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D****18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA TA' BARRA GHALL-FLIXKUN TAL-HĠIEĠ TA' 250 ML (GRANIJET) (INKLUŻ IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xarelto 1 mg/mL granijiet għal suspensjoni orali
rivaroxaban
Għal tfal li jiżnu 4 kg jew aktar

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

Il-granijiet fihom 19.69 mg rivaroxaban f'kull gramma.
Il-flixkun tal-hġieġ fih 103.4 mg rivaroxaban.
Wara r-rikostituzzjoni, is-suspensjoni orali fiha 1 mg rivaroxaban f'kull mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sodium benzoate (E 211). Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Granijiet għal suspensjoni orali
Il-flixkun fih 5.25 g ta' granijiet biex jiġu magħmula f'suspensjoni f'100 mL ta' ilma.

Flixkun wieħed 250 mL
Siringa għall-ilma ta' 100 mL waħda
2 siringi blu ta' 5 mL
2 siringi blu ta' 10 mL
Adapter wieħed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jekk jogħġbok staqsi lill-ispizjar jew lit-tabib tiegħek biex jimla l-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni:

Piż tal-ġisem tat-tifel/tifla: kg

Doża għat-tifel/tifla: mL

Din id-doża għandha tingħata lit-tifel/tifla (immarka l-kaxxa):

- Darba kuljum
- Darbtejn kuljum
- Tliet darbiet kuljum

Wara li jiġi ppreparat hawwad għal mill-inqas 60 sekonda.

Qabel kull użu hawwad għal mill-inqas 10 sekondi.



Użu orali wara r-rikostituzzjoni biss.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif u l-Istruzzjonijiet dwar l-Użu qabel l-użu.

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

Wara r-rikostituzzjoni s-suspensjoni hija stabbli għal 14-il jum.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C. Tagħmlux fil-frیža. Aħżen is-suspensjoni ppreparata f'pożizzjoni wieqfa.

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

EU/1/08/472/051

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Xarelto 1 mg/mL

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 U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA GHALL-FLIXKUN TAL-HĠIEĠ TA' 250 ML (GRANIJET) (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xarelto 1 mg/mL granijiet għal suspensjoni orali
Rivaroxaban

Għal tfal li jiżnu 4 kg jew aktar.

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

Il-granijiet fihom 19.69 mg rivaroxaban f'kull gramma.

Il-flixkun fih 103.4 mg rivaroxaban.

Wara r-rikostituzzjoni, is-suspensjoni orali fiha 1 mg rivaroxaban f'kull mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sodium benzoate (E 211). Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Granijiet għal suspensjoni orali

5.25 g ta' granijiet biex jiġu magħmula f'suspensjoni f'100 mL ta' ilma.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Wara li jiġi ppreparat hawwad għal mill-inqas 60 sekonda.

Qabel kull użu hawwad għal mill-inqas 10 sekondi.



Użu orali wara r-rikostituzzjoni biss.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif u l-Istruzzjonijiet dwar l-Użu qabel l-użu.

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

Data ta' skadenza (= data meta ġie ppreparat + 14-il ġurnata):

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C. Tagħmlux fil-friza. Wara r-rikostituzzjoni aħżen f'pożizzjoni wieqfa.

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

EU/1/08/472/051

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

KARTUNA TA' TWISSIJA GHALL-PAZJENT

[Xarelto pilloli 2.5 mg / 10 mg / 15 mg / 20 mg / pakkett biex tibda t-trattament]

Kartuna ta' Twissija ghall-Pazjent

Bayer (logo)

Xarelto 2.5 mg (immarka l-kaxxa biex timmarka d-doża preskritta)

Xarelto 10 mg (immarka l-kaxxa biex timmarka d-doża preskritta)

Xarelto 15 mg (immarka l-kaxxa biex timmarka d-doża preskritta)

Xarelto 20 mg (immarka l-kaxxa biex timmarka d-doża preskritta)

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

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

Qed niehu trattament kontra l-koagulazzjoni tad-demm b'Xarelto (rivaroxaban)

Isem:

Indirizz:

Data tat-twelid:

Piż:

Mediċini / kundizzjonijiet oħra

F'każ ta' emerġenza, jekk jogħġbok għarraf:

Isem it-tabib:

Telefon tat-tabib:

Timbru tat-tabib:

Jekk jogħġbok għarraf ukoll:

Isem:

Telefon:

X'jiġi mill-pazjent:

Informazzjoni għall-professjonisti fil-kura tas-saħħa:

♦ Valuri tal-INR m'għandhomx jintużaw peress li m'humiex mezz affidabbli biex titkejjel l-attività kontra l-koagulazzjoni tad-demm ta' Xarelto.

X'għandi nkun naf dwar Xarelto?

♦ Xarelto iraqqaq id-demm, dan jipprevjeni li ma jkollokx emboli tad-demm perikolużi.

♦ Xarelto għandu jittiehed eżatt kif preskritt mit-tabib tiegħek. Biex tiġi żgurata l-aħjar protezzjoni minn emboli tad-demm, **qatt m'għandek taqbeż doża.**

♦ M'għandekx tieqaf tiegħu Xarelto qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek għax ir-riskju tiegħek ta' emboli tad-demm jista' jiżdid.

♦ Ghid lill-professjonist fil-kura tas-saħħa tiegħek dwar kwalunkwe mediċina oħra li qiegħed tiegħu, hadt dan l-aħħar jew beħsiebek tibda tiegħu, qabel tibda Xarelto.

♦ Ghid lill-professjonist fil-kura tas-saħħa tiegħek li qed tiegħu Xarelto qabel kull kirurġija jew procedura invasiva.

Meta għandi infittex parir minghand il-professjonist fil-kura tas-saħħa tiegħi?

Meta tkun qed tiegħu sustanza li traqqaq id-demm bħal Xarelto huwa importanti li tkun konxju tal-effetti sekondarji possibbli tagħha. Fsada hija l-aktar effett sekondarju komuni. Tibdiex tiegħu Xarelto jekk taf li għandek riskju ta' fsada, qabel ma tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek. Għid lill-professjonist fil-kura tas-saħħa tiegħek minnufih jekk ikollok xi sinjali jew sintomi ta' fsada bħal dawn li ġejjin:

- ◆ uġiġħ
- ◆ nefha jew skomdu
- ◆ uġiġħ ta' ras, sturdament jew dgħjufija
- ◆ tbengi mhux tas-soltu, tinfaġar, fsada mill-ħanek, qatgħat li jiehdu żmien twil biex ma jibqgħux jinfasdu
- ◆ fluss mestrwali jew fsada mill-vagina aktar qawwija mis-soltu
- ◆ demm fl-awrina tiegħek li tista' tkun roża jew kannella, ippurgar aħmar jew iswed
- ◆ tiġhol id-demm, jew tirremetti d-demm jew materjal li jidher qisu kafè midħun

Kif għandi niehu Xarelto?

- ◆ Biex tiġi żgurata l-aħjar protezzjoni, Xarelto
- 2.5 mg jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel
- 10 mg jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel
- 15 mg għandu jittiehed mal-ikel
- 20 mg għandu jittiehed mal-ikel
- 1 mg/mL għandu jittiehed mal-ghoti tal-ikel jew mal-ikel

KARTUNA TA' TWISSIJA GHALL-PAZJENT
[Xarelto 1 mg/mL granijiet għal suspensjoni orali]

Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent
Bayer (logo)

Xarelto 1 mg/mL granijiet għal suspensjoni orali

Informazzjoni għall-persuni li jiehdu hsieb lill-pazjenti/pazjenti:

- ◆ **Żomm din il-kartuna miegħek il-hin kollu.**
- ◆ **Uri din il-kartuna lil kull tabib jew dentist qabel it-trattament tal-pazjent.**

[Kowd QR], [indirizz tas-sit elettroniku]

Ara l-vidjow edukattiv li juri kif tipprepara u tagħti s-suspensjoni orali.

Pazjent li qed jirċievi trattament kontra l-koagulazzjoni tad-demem bi Xarelto (rivaroxaban)

Isem:

Indirizz:

Data tat-twelid:

Piż:

Mediċini / kundizzjonijiet oħra

F'każ ta' emerġenza, jekk jogħġbok għarraf:

Isem it-tabib:

Telefon tat-tabib:

Timbru tat-tabib:

Jekk jogħġbok għarraf ukoll:

Isem:

Telefon:

X'jiġi mill-pazjent:

Informazzjoni għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

- ◆ Valuri tal-INR m'għandhomx jintużaw peress li m'humiex mezz affidabbli biex titkejjel l-attività kontra l-koagulazzjoni tad-demem ta' Xarelto.

X'għandi nkun naf dwar Xarelto?

- ◆ Xarelto iraqqaq id-demem, dan jipprevjeni emboli tad-demem perikolużi.
- ◆ Xarelto għandu jittiehed eżatt kif preskritt mit-tabib. Biex tiġi żgurata l-aħjar protezzjoni minn emboli tad-demem, **qatt m'għandek taqbeż doża.**
- ◆ M'għandekx tieqaf tagħti/tieħu Xarelto qabel ma tkellem lit-tabib għax ir-riskju ta' emboli tad-demem jista' jiżdid.
- ◆ Għid lill-fornitur tal-kura tas-saħħa dwar kwalunkwe mediċina oħra li t-tifel/tifla/inti qed tieħdu, hadtu dan l-aħħar jew beħsiebkom tibdew tieħdu, qabel jinbeda Xarelto.
- ◆ Għid lill-fornitur tal-kura tas-saħħa li t-tifel/tifla/inti qed tieħdu Xarelto qabel kull kirurgija jew proċedura invasiva.

Meta ghandi infittex parir minghand professjonist tal-kura tas-sahha?

Meta tkun qed tiehu sustanza li traqqaq id-demm bhal Xarelto huwa importanti li tkun konxju tal-effetti sekondarji possibbli taghha. Fsada hija l-aktar effett sekondarju komuni. Tibdiex taghti Xarelto lit-tifel/tifla/tiehu Xarelto jekk taf li t-tifel/it-tifla/inti ghandkom riskju ta' fsada, qabel ma tiddiskuti dan mat-tabib. Ghid lill-professjonist tal-kura tas-sahha minnufih jekk it-tifel/it-tifla/inti ikollkom xi sinjali jew sintomi ta' fsada bhal dawn li gejjin:

- ◆ ugigh
- ◆ nefha jew skomdu
- ◆ ugigh ta' ras, sturdament jew dgħjufija
- ◆ tbenġil mhux tas-soltu, tinfaġar, fsada mill-ħanek, qatgħat li jieħdu żmien twil biex ma jibqgħux jinfasdu
- ◆ fluss mestrwali jew fsada mill-vagina aktar qawwija mis-soltu
- ◆ demm fl-awrina li tista' tkun roża jew kannella, ippurgar aħmar jew iswed
- ◆ tisgħol id-demm, jew tirremetti d-demm jew materjal li jidher qisu kafè midhun

Kif ghandi naghti Xarelto lit-tifel/tifla?/ Kif ghandi niehu Xarelto?

- ◆ Biex tigi żgurata l-aħjar protezzjoni, Xarelto 1 mg/mL ghandu jinghata/jittiehed mal-ghoti tal-ikel (halib tas-sider jew halib tat-trab) jew ma' ikla
- Jista' jinghata permezz ta' tubu nazogastriku jew gastriku.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Xarelto 2.5 mg pilloli miksija b'rita rivaroxaban

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina 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-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Xarelto u għalxiex jintuża

Inti għejt mogħti Xarelto għax

- għejt dijanjostikat b'sindrome akut tal-koronarja (grupp ta' kondizzjonijiet li jinkludu attakk tal-qalb u angina instabbli, tip ta' uġiġħ sever fis-sider) u kien osservat li għandek żieda f'ċerti testijiet kardijaci tad-demmm.

Xarelto inaqqas ir-riskju fl-adulti ta' attakk tal-qalb ieħor jew inaqqas ir-riskju ta' mewt ikkawżat minn marda relatata mal-qalb jew mal-kanali tad-demmm.

Xarelto mhux se jingħatalek waħdu. It-tabib tiegħek se jgħidlek ukoll biex tiehu:

- acetylsalicylic acid jew
- acetylsalicylic acid flimkien ma' clopidogrel jew ticlopidine.

jew

- għejt iddijanostikat b'riskju għoli li jkollok embolu tad-demmm minhabba marda tal-arterji koronarji jew marda tal-arterji periferali li jikkawżaw sintomi.

Xarelto jnaqqas ir-riskju fl-adulti li jkollhom emboli tad-demmm (avvenimenti aterotrombotiċi).

Xarelto mhux se jingħatalek waħdu. It-tabib tiegħek se jgħidlek ukoll biex tiehu acetylsalicylic acid.

F'xi każijiet, jekk tiehu Xarelto wara proċedura biex tinfetaħ arterja dejqa jew magħluqa f'riġlek biex jerġa' jingiebb il-fluss tad-demmm, it-tabib tiegħek jista' wkoll jippreskrivilek clopidogrel biex tiehdu flimkien ma' acetylsalicylic acid għal żmien qasir.

Xarelto fih is-sustanza attiva rivaroxaban u jagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejha sustanzi antitrombotiċi. Huwa jaħdem billi jimblokka fattur tat-tagħqid tad-demmm (fattur Xa) u b'hekk inaqqas it-tendenza li d-demmm jagħqad.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xarelto

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'xi organu tal-ġisem li żżid ir-riskju ta' fsada serja (eż. ulċera fl-istonku, korriment jew fsada fil-moħħ, kirurgija reċenti fil-moħħ jew l-għajnejn)
- jekk qed tiehu medicini biex jipprevjenu tagħqid tad-demm (eż. warfarin, dabigatran, apixaban jew eparina), hlief meta tkun qed tiddel it-trattament ta' kontra t-tagħqid tad-demm jew waqt li qed tiehu eparina minn pajp f'vina jew f'arterja biex dan jinżamm miftuh
- jekk għandek sindrome akut tal-koronarja u qabel kellek fsada jew embolu fil-moħħ (puplesija)
- jekk għandek marda tal-arterji koronarji jew marda tal-arterji periferali u kellek fsada f'moħħok qabel (puplesija) jew kellek imblokk fl-arterji ż-żgħar li jipprovdu d-demm lit-tessuti profondi tal-moħħ (puplesija lakunari) jew jekk kellek embolu tad-demm f'moħħok (puplesija iskemika, mhux lakunari) fix-xahar preċedenti
- jekk għandek marda tal-fwied li twassal għal żieda fir-riskju ta' fsada
- jekk inti tqila jew qed tredda'

Tihux Xarelto u għid lit-tabib tiegħek jekk xi wieħed minn dawn japplika għalik.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Xarelto.

Xarelto m'għandux jintuza flimkien ma' ċerti medicini oħra li jnaqqsu t-tagħqid tad-demm bħal prasugrel jew ticagrelor minbarra acetylsalicylic acid u clopidogrel/ticlopidine.

Oqghod attent hafna b'Xarelto

- jekk għandek riskju miżjud ta' fsada, kif jista' jkun il-każ f'situazzjonijiet bħal:
 - marda severa tal-kliwi, peress li l-funzjoni tal-kliwi tiegħek jista' jkollha effett fuq l-ammont ta' medicina li taħdem f'ġismek
 - jekk qed tiehu medicini oħra biex jipprevjenu t-tagħqid tad-demm (eż. warfarin, dabigatran, apixaban jew eparina), meta tkun qed taqleb it-trattament ta' kontra t-tagħqid tad-demm jew waqt li tkun qed tiehu eparina minn go pajp f'vina jew f'arterja biex dan jinżamm miftuh (ara sezzjoni "Medicini oħra u Xarelto")
 - disturbi ta' fsada
 - pressjoni 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. minħabba marda ta' rifluss gastroesofagali (marda fejn l-aċidu tal-istonku jitla' 'l fuq fl-esofagu) jew tumuri li jinsabu fl-istonku jew fl-imsaren jew fl-apparat ġenitali jew f'dak urinarju
 - problema fil-kanali tad-demm fin-naha 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
 - għandek aktar minn 75 sena
 - tiżen inqas minn 60 kg
 - għandek marda tal-arterja koronarja b'insufficjenza severa, tal-qalb
- jekk għandek valv prostetiku tal-qalb
- jekk taf li għandek marda msejha sindrome ta' kontra l-fosfolipidi (disturb tas-sistema immuni li jikkawza riskju akbar ta' emboli tad-demm), għid lit-tabib tiegħek li se jiddeċiedi jekk jistax ikun hemm bżonn li t-trattament jinbidel.

Jekk xi wieħed minn dawn ta' fuq japplika għalik, għid lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Xarelto. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekxi tiġi ttrattat b'din il-medicina u jekk għandekxi tinżamm taħt osservazzjoni aktar mill-qrib.

Jekk għandek bżonn tagħmel xi operazzjoni

- Huwa importanti ħafna li tiegħu Xarelto qabel u wara l-operazzjoni eżattament fil-hinijiet li qallek it-tabib tiegħek.
- Jekk l-operazzjoni tiegħek tinvolvi kateter jew injezzjoni fis-sinistra tad-dahar (eż. għall-anestesija epidurali jew fis-sinistra tad-dahar jew biex jitnaqqas l-uġiġħ):
 - huwa importanti ħafna li tiegħu Xarelto qabel u wara l-injezzjoni jew it-tneħħija tal-kateter fil-hinijiet eżatti li qallek it-tabib tiegħek
 - għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok tneħħim jew dgħjufija f'riġlejk jew problemi bil-musrana jew bil-bużżieqa tal-awrina tiegħek wara li tgħaddi l-anestesija, għax ikun meħtieġ trattament urġenti.

Tfal u adolexxenti

Il-pilloli Xarelto 2.5 mg **mhumieq rakkomandati għall-persuni b'età inqas minn 18-il sena.**

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu tagħhom fi tfal u adolexxenti .

Mediċini oħra u Xarelto

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiegħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

- Jekk qed tiegħu

- xi mediċini għal infezzjonijiet tal-fungu (eż. fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole), ħlief jekk tapplikahom fuq il-ġilda biss
- pilloli ketoconazole (jintużaw biex jitrattaw s-sindrome ta' Cushing - meta l-ġisem jipproduci cortisol żejjed)
- xi mediċini għal infezzjonijiet ikkawżati minn batterja (eż. clarithromycin, erythromycin)
- xi mediċini kontra l-virus għall-HIV/AIDS (eż. ritonavir)
- mediċini oħrajn biex inaqqsu t-tagħqid tad-demem (eż. enoxaparin, clopidogrel jew antagonisti tal-vitamina K bħal warfarin u acenocoumarol, prasugrel u ticagrelor (ara s-sezzjoni "Twiżżijiet u prekawzjonijiet"))
- 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 jitrattaw id-depressjoni (inibituri selettivi ta' teħid mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs - *serotonin reuptake inhibitors*) jew inibituri ta' teħid mill-ġdid ta' serotonin norepinephrine (SNRIs - *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*))

Jekk xi wieħed minn dawn ta' fuq japplika għalik, għid lit-tabib tiegħek qabel ma tiegħu Xarelto, għax l-effett ta' Xarelto jista' jġi 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 jaħseb li għandek riskju akbar li tiżviluppa ulċeri fl-istonku jew fl-imsaren, jista' juża wkoll trattament ta' prevenzjoni għall-ulċeri.

- Jekk qed tiegħu

- xi mediċini għat-trattament tal-epilessija (phenytoin, carbamazepine, phenobarbital)
- St John's Wort (*Hypericum perforatum*), prodott mill-ħxejjex użat għad-depressjoni
- rifampicin, antibijotiku

Jekk xi wieħed minn dawn ta' fuq japplika għalik, għid lit-tabib tiegħek qabel tiegħu Xarelto, għax l-effett ta' Xarelto jista' jkun imnaqqas. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tiġi ttrattat b'Xarelto u jekk għandekx tinżamm taħt osservazzjoni aktar mill-qrib.

Tqala u treddiġħ

Tiħux Xarelto jekk inti tqila jew qed tredda'. Jekk hemm ċans li tista' toħroġ tqila, uża kontraċettivi affidabbli waqt li tkun qed tiegħu Xarelto. Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tiegħu din il-mediċina, għid lit-tabib tiegħek immedjatament, li mbagħad jiddeċiedi kif għandek tkun ittrattata.

Sewqan u thaddim ta' magni

Xarelto 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.

Xarelto fih lactose u sodium

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkrijiet, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu dan il-prodott mediċinali.

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

3. Kif għandek tieħu Xarelto

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

Kemm għandek tieħu

Id-doża rakkomandata hija pillola waħda ta' 2.5 mg darbtejn kuljum. Hiu Xarelto bejn wieħed u ieħor fl-istess hin kuljum (per eżempju, pillola waħda filgħodu u waħda filgħaxija). Din il-mediċina tista' tittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel.

Jekk għandek diffikultà biex tiblà l-pillola sħiħa, kellem lit-tabib tiegħek dwar modi oħra biex tieħu Xarelto. Il-pillola tista' tiġi mfarrka u mħallta mal-ilma jew ma' purè tat-tuffieħ immedjatament qabel ma teħodha.

Jekk ikun meħtieġ, it-tabib tiegħek jista' wkoll jagħtik il-pillola Xarelto mfarrka permezz ta' tubu fl-istonku.

Xarelto mhux se jingħatalek waħdu.

It-tabib tiegħek se jgħidlek ukoll biex tieħu acetylsalicylic acid.

Jekk tieħu Xarelto wara sindrome akut tal-koronarja, it-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieħu wkoll clopidogrel jew ticlopidine.

Jekk tieħu Xarelto wara proċedura biex tinfetaħ arterja dejqa jew magħluqa f'riġlek biex jerga' jingieb il-fluss tad-demm, it-tabib tiegħek jista' wkoll jippreskrivilek clopidogrel biex tieħdu flimkien ma' acetylsalicylic acid għal żmien qasir.

It-tabib tiegħek se jgħidlek kemm għandek tieħu minn dawn (normalment minn 75 sa 100 mg kuljum ta' acetylsalicylic acid jew doża ta' kuljum ta' 75 sa 100 mg ta' acetylsalicylic acid flimkien ma' doża ta' kuljum ta' 75 mg clopidogrel jew doża standard ta' kuljum ta' ticlopidine).

Meta għandek tibda' Xarelto

Trattament b'Xarelto wara sindrome akut tal-koronarja għandu jinbeda malajr kemm jista' jkun wara l-istabilizzazzjoni tas-sindrome akut tal-koronarja, l-aktar kmieni 24 siegħa wara d-dhul l-isptar u fil-hin meta t-terapija parenterali (permezz ta' injezzjoni) kontra t-tagħqid tad-demm normalment tkun twaqqfet. It-tabib tiegħek se jgħidlek meta għandek tibda t-trattament b'Xarelto jekk ġejt iddijanostikat b'marda tal-arterji koronarji jew b'marda tal-arterji periferali.

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kemm għandek iddum tieħu t-trattament.

Jekk tieħu Xarelto aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tkun ħadt pilloli Xarelto żejda. Jekk tieħu wisq Xarelto żżid ir-riskju ta' fsada.

Jekk tinsa tieħu Xarelto

M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu. Jekk taqbez doża, hu d-doża l-jmiss fil-hin tas-soltu

Jekk tieqaf tieħu Xarelto

Hu Xarelto b'mod regolari u sa kemm it-tabib tiegħek jibqa' jippreskrivih.

Tiqafx tiehu Xarelto qabel ma tkellem lit-tabib tieghek. Jekk tieqaf tiehu din il-medicina, tista' zżid ir-riskju tieghek li jkollok attack tal-qalb ieħor jew puplesija jew mewt minn marda relatata ma' qalbek jew mal-kanali tad-demmm tieghek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

Għid lit-tabib tieghek immedjatament jekk ikollok xi wieħed 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-għonq. Emergenza medika serja. Fittex attenzjoni medika minnufih!)
- fsada twila jew eċċessiva
- dgħjufija eċċezzjonali, gheja, sfurija fil-ġilda, sturdament, uġiġħ ta' ras, nefha mhux spjegata, qtugħ ta' nifs, uġiġħ fis-sider jew angina pectoris

It-tabib tieghek jista' jiddeċiedi li josservak aktar mill-qrib jew jibdel it-trattament.

- **Sinjali ta' reazzjonijiet severi tal-ġilda**

- raxx qawwi tal-ġilda li jkun qed jinfirex, infafet jew feriti fil-mukoza, eż. fil-ħalq jew l-għajnejn (sindrome ta' Stevens-Johnson/nekrolisi tossika tal-epidermide).
- reazzjoni għall-medicina li tikkawża raxx, deni, infjammazzjoni ta' organi interni, anormalitajiet fid-demmm u mard sistemiku (sindrome DRESS).

Il-frekwenza ta' dawn l-effetti sekondarji huma rari ħafna (sa persuna waħda minn kull 10,000).

- **Sinjali ta' reazzjonijiet allergiċi severi**

- nefha fil-wiċċ, xufftejn, ħalq, ilsien jew gerżuma; diffikultà biex tibra'; urtikarja u diffikultajiet fit-tehid tan-nifs; tnaqqis f'daqqa fil-pressjoni tad-demmm.

Il-frekwenzi ta' reazzjonijiet allergiċi severi huma rari ħafna (reazzjonijiet anafilattiċi, inkluż xokk anafilattiku; jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000 persuna) u mhux komuni (angjoedima u edima allergika; jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100).

Lista kompluta ta' effetti sekondarji possibbli

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli ħomor tad-demmm li jista' jikkawża ġilda pallida u dgħjufija jew qtugħ ta' nifs
- fsada fl-istonku jew fl-imsaren, fsada fil-partijiet urogenitali, (inkluż demm fl-awrina u fsada mestrwali qawwija), fsada mill-immieħer, fsada mill-ħanek
- fsada fl-għajn (inkluż fsada mill-abjad tal-għajnejn)
- fsada f'tessut jew f'xi spazju fil-ġisem (ematoma, tbenġil)
- tisgħol id-demmm
- 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-kliewi indebolita (tista' tiġi osservata fit-testijiet imwettqa mit-tabib tieghek)
- deni
- uġiġħ fl-istonku, indigestjoni, thossok se tirremetti jew rimettar, stitikezza, dijarea
- zieda 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-demmm 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 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 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'muskolu
- kolestasi (tnaqqis fil-fluss tal-bili), epatite inkluż ħsara epatoċellulari (fwied infjammat inkluż ħsara fil-fwied)
- il-ġilda u l-għajnejn jisfaru (suffejra)
- nefħa lokalizzata
- gabra ta' demmm (ematoma) fl-irqiq ta' bejn iż-żaqq u l-koxxa bhala kumplikazzjoni ta' proċedura li ssir fuq il-qalb fejn kateter jiġi mdaħħal fl-arterja ta' sieqek (pseudoneurisma)

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

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

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

- insuffiċenza tal-kliwi wara fsada severa
- fsada fil-kliwi kultant bil-preżenza ta' 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-riglejn jew tad-dirgħajn wara fsada, li twassal għall-uġiġħ, nefħa, sensazzjoni mibdula, tneimm jew paralisi (sindrome tal-kompartiment wara fsada)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Xarelto

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq kull folja jew flixxun wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Pilloli mfarrka

Pilloli mfarrka huma stabbli fl-ilma jew f'purè tat-tuffieħ sa 4 sigħat.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadex tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Xarelto

- Is-sustanza attiva hi rivaroxaban. Kull pillola fiha 2.5 mg ta' rivaroxaban.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
Il-qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, hypromellose (2910), sodium laurilsulfate, magnesium stearate. Ara sezzjonui 2 "Xarelto fih lactose u sodium".
Kisja b'rita: macrogol (3350), hypromellose (2910), titanium dioxide (E 171), iron oxide isfar (E 172).

Kif jidher Xarelto u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita ta' Xarelto 2.5 mg huma ta' kulur isfar ċar, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat u mmarkati bis-salib tal-BAYER fuq naħa waħda, u bin-numru "2.5" u trijangolu fuq in-naħa l-oħra.

Huma disponibbli

- f'folji f'kaxxi tal-kartun ta' 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 jew 196 pillola miksija b'rita jew
- f'folji b'doża waħda f'kaxxi tal-kartun ta' 10 x 1 jew 100 x 1 jew
- f'pakketti multipli li fihom 10 kaxxi tal-kartun, li kull waħda fiha 10 x 1 pillola miksija b'rita jew
- fi fliexken ta' 100 pillola miksija b'rita.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

Manifattur

Il-manifattur jista' jiġi identifikat min-numru tal-lott stampat fuq il-ġenb tal-kartuna u fuq kull folja jew fliexkun:

- Jekk l-ewwel u t-tieni karattri huma BX, il-manifattur huwa
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja
- Jekk l-ewwel u t-tieni karattri huma IT, il-manifattur huwa
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
L-Italja
- Jekk l-ewwel u t-tieni karattri huma BT, il-manifattur huwa
Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Il-Ġermanja

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

België / Belgique / Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България
Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Lietuva
UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Norge
Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich
Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal
Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România
SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika
Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

United Kingdom (Northern Ireland)
Bayer AG
Tel: +44-(0)118 206 3000

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Xarelto 10 mg pilloli miksija b'rita rivaroxaban

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar 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-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Xarelto u għalxiex jintuża

Xarelto fih is-sustanza attiva rivaroxaban u jintuża fl-adulti biex

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

Xarelto jappartjeni għall-grupp ta' medicini msejha sustanzi antitrombotiċi. Jaħdem billi jimblokka fattur tat-tagħqid tad-demem (fattur Xa) u b'hekk inaqqas it-tendenza li d-demem jiffirma emboli.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xarelto

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-gisem li żżid ir-riskju ta' fsada serja (eż. ulċera fl-istonku, korriment jew fsada fil-moħħ, kirurgija 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 tingħata eparina minn kateter f'vina jew f'arterja biex jinżamm miftuħ
- jekk għandek marda tal-fwied li twassal għal żjeda fir-riskju ta' fsada
- jekk inti tqila jew qed treda'

Tihux Xarelto u għid lit-tabib tiegħek jekk xi wiehed minn dawn japplika għalik.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Xarelto.

Oqghod attent hafna b'Xarelto

- jekk għandek riskju miżjud ta' fsada, kif jista' jkun il-każ f' situazzjonijiet bħal:
 - marda moderata jew severa tal-kliewi, peress li l-funzjoni tal-kliewi tiegħek jista' jkollha effett fuq l-ammont ta' mediċina li 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 Xarelto")
 - 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. minħabba marda ta' rifluss gastroesofagali (marda fejn l-aċidu tal-istonku jitle' 'l fuq fl-esofagu) jew tumuri li jinsabu fl-istonku jew fl-imsaren jew fl-apparat ġenitali jew f'dak urinarju
 - problema fil-vini jew l-arterji fin-naħa ta' wara t'għajnejk (retinopatija)
 - marda tal-pulmun fejn il-bronki tiegħek jitwessgħu u jkunu mimlija bil-materja (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 kirurġika biex jitneħħa embolu tad-demmm mill-pulmuni tiegħek.

Jekk xi wiehed minn dawn ta' fuq japplika għalik, għid lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Xarelto. 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 Xarelto qabel u wara l-operazzjoni eżattament fil-hinijiet li qallek it-tabib tiegħek.
- Jekk il-kirurġija tiegħek tinvolvi kateter jew injezzjoni fis-sinla tad-dahar (eż. Għall-anestesija epidurali jew fis-sinla tad-dahar jew għat-tnaqqis ta' l-uġiġħ):
 - huwa importanti li tiehu Xarelto eżattament fil-hinijiet li jkun qallek it-tabib tiegħek
 - għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok tmewwit jew dgħjufija friglejk, jew problemi fl-imsaren jew fil-bużżieqa ta' l-awrina, wara li tgħaddi l-anestesija, għax ikun meħtieġ trattament urġenti.

Tfal u adolexxenti

Il-pilloli Xarelto 10 mg **mhumie x rakkomandati għall-persuni b'età inqas minn 18-il sena**. M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu tagħhom fit-tfal u l-adolexxenti.

Mediċini oħra u Xarelto

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek 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), hliet jekk tapplikahom fuq il-ġilda biss
 - pilloli ketoconazole (jintużaw biex jitrattaw s-sindrome ta' Cushing - meta l-ġisem jipproduċi cortisol żejjed)
 - xi mediċini għal infezzjonijiet ikkawżati minn batterja (eż. clarithromycin, erythromycin)
 - xi mediċini kontra l-virus għall-HIV/AIDS (eż. ritonavir)
 - mediċini oħrajn biex inaqqsu t-tagħqid tad-demem (eż. enoxaparin, clopidogrel jew antagonisti tal-vitamina K bħal warfarin u acenocoumarol)
 - mediċini kontra l-infjammazzjoni u li jtaffu l-uġiġħ (eż. naproxen jew acetylsalicylic acid)
 - dronedarone, mediċina biex tittratta rata ta' taħbit tal-qalb mhux normali
 - xi mediċini biex jitrattaw id-depressjoni (inibituri selettivi ta' teħid mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs - *serotonin reuptake inhibitors*) jew inibituri ta' teħid mill-ġdid ta' serotonin norepinephrine (SNRIs - *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*))

Jekk xi wieħed minn dawn ta' fuq japplika għalik, għid lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu Xarelto, għax l-effett ta' Xarelto jista' jiġi miżjud. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tiġi ttrattat b'din il-mediċina u jekk għandekx tinzamm 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 tiehu**
 - 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 wieħed minn dawn ta' fuq japplika għalik, għid lit-tabib tiegħek qabel tieħu Xarelto, għax l-effett ta' Xarelto jista' jkun imnaqqas. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tiġi ttrattat b'Xarelto u jekk għandekx tinzamm taħt osservazzjoni aktar mill-qrib.

Tqala u treddiġħ

Tiħux Xarelto, jekk inti tqila jew qed tredda'. Jekk hemm ċans li tista' toħroġ tqila, uża kontraċettiv affidabbli waqt li tkun qed tieħu Xarelto. 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

Xarelto 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.

Xarelto fih lactose u sodium

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkrijiet, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu dan il-prodott mediċinali.

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

3. Kif għandek tieħu Xarelto

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

Kemm għandek tieħu

- Għall-prevenzjoni ta' emboli tad-demem fil-vini wara kirurġija ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa
Id-doża rakkomandata hija pillola waħda ta' Xarelto 10 mg darba kuljum.

- Għat-trattament ta' emboli tad-demmm fil-vini ta' saqajk u emboli tad-demmm fil-kanali tad-demmm tal-pulmun tiegħek, u għall-prevenzjoni ta' emboli tad-demmm milli jerġgħu jsehħu
Wara trattament għal embolu tad-demmm ta' mill-inqas 6 xhur, id-doża rakkomandata hija pillola waħda ta' 10 mg darba kuljum jew pillola waħda ta' 20 mg darba kuljum. It-tabib tiegħek ippreskrivielek Xarelto 10 mg darba kuljum.

Ibla' l-pillola preferibbilment ma' l-ilma.
Xarelto jista' jittieħed ma' l-ikel jew mingħajr l-ikel.

Jekk għandek diffikultà biex tiblà l-pillola sħiħa, kellem lit-tabib tiegħek dwar modi oħra biex tieħu Xarelto. Il-pillola tista' tiġi mfarrka u mħallta mal-ilma jew ma' purè tat-tuffieħ immedjatament qabel ma teħodha.

Jekk ikun meħtieġ, it-tabib tiegħek jista' wkoll jagħtik il-pillola Xarelto mfarrka permezz ta' tubu fl-istonku.

Meta għandek tieħu Xarelto

Ħu l-pillola kuljum sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek biex tieqaf.
Ipprova hu l-pillola fl-istess ħin kuljum. Dan jgħinek biex tiftakar.
It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kemm għandek iddum tieħu t-trattament.

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

Ħu l-ewwel pillola 6 - 10 sigħat wara l-kirurġija tiegħek.

Jekk kellek operazzjoni maġġuri fil-ġenbejn, normalment ser tieħu l-pilloli għal 5 ġimgħat.

Jekk kellek operazzjoni maġġuri fl-irkoppa, normalment ser tieħu l-pilloli għal ġimagħtejn.

Jekk tieħu Xarelto aktar milli support

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tkun ħadt pilloli Xarelto żejda. Jekk tieħu wisq Xarelto żżid ir-riskju ta' fsada.

Jekk tinsa tieħu Xarelto

Jekk tinsa tieħu doża, ħudha hekk kif tiftakar. Ħu l-pillola li jmiss fil-jum ta' wara u mbagħad kompli ħu pillola darba kuljum bħas-soltu.

M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Xarelto

Tiqafx tieħu Xarelto mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek l-ewwel, minhabba li Xarelto jimpedixxi l-iżvilupp ta' kundizzjoni serja.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, Xarelto jista' jikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

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

Ghid lit-tabib tieghek immedjatament 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. Emerġenza 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

It-tabib tieghek jista' jiddeċiedi li josservak aktar mill-qrib jew jibdel it-trattament.

• Sinjali ta' reazzjonijiet severi tal-ġilda

- raxx qawwi tal-ġilda li jkun qed jinfirex, infafet jew feriti fil-mukoza, eż. fil-ħalq jew l-għajnejn (sindrome ta' Stevens-Johnson/nekrolisi tossika tal-epidermide).
- reazzjoni għall-medicina li tikkawża raxx, deni, infjammazzjoni ta' organi interni, anormalitajiet fid-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-wiċċ, xufftejn, ħalq, ilsien jew gerżuma; diffikultà biex tibla'; urtikarja u diffikultajiet fit-tehid tan-nifs; tnaqqis f'daqqa fil-pressjoni tad-demm.

Il-frekwenzi ta' reazzjonijiet allergiċi severi huma rari ħafna (reazzjonijiet anafilattici, inkluż xokk anafilattiku; jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000 persuna) u mhux komuni (angjoedima u edima allergika; jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100).

Lista kompluta ta' effetti sekondarji possibbli

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli ħomor tad-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 mestwali 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, tbenġil)
- tisgħol id-demm
- fsada mill-ġilda jew taht 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 tieghek)
- deni
- uġiġħ fl-istonku, indigestjoni, thossok se tirremetti jew rimettar, stitikezza, dijarea
- żieda fir-rata ta' taħbit tal-qalb
- pressjoni baxxa (sintomi jistgħu jinkludu thossok stordut jew ħass ħażin meta bilwieqfa)
- tnaqqis fis-saħħa u l-enerġija ġenerali (dgħjufija, għeja), uġiġħ ta' ras, sturdament
- raxx, ħakk fil-ġilda
- it-testijiet tad-demm jistgħu juru 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 tieghek)
- it-testijiet tad-demm jistgħu juru żieda fil-bilirubina, f'xi enzimi pankreatiċi jew tal-fwied jew fin-numru ta' plejtlits
- ħass ħażin
- thossok ma tiflaħx

- rata ta' taħbit tal-qalb aktar mgħaġġla
- ħalq xott
- ħorriqija

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

- fsada f' muskolu
- kolestasi (tnaqis fil-fluss tal-bili), epatite inkluz ħsara epatoċellulari (fwied infjammata inkluz ħsara fil-fwied)
- il-ġilda u l-ġhajnejn jisfaru (suffejra)
- nefha lokalizzata
- ġabra ta' demm (ematoma) fl-irqiq ta' bejn iż-żaqq u l-koxxa bħala kumplikazzjoni ta' procedura 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 granuloċitiċi 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 jaħdmu tajjeb (nepatija relatata ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm)
- żieda tal-pressjoni fil-muskoli tar-riġlejn jew tad-dirġajjn wara fsada, li twassal għall-uġiġħ, nefha, sensazzjoni mibdula, tnefnim 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 xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Xarelto

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq kull folja jew flixkun wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Pilloli mfarrka

Pilloli mfarrka huma stabbli fl-ilma jew f'purè tat-tuffieħ sa 4 sigħat.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Xarelto

- Is-sustanza attiva hi rivaroxaban. Kull pillola fiha 10 mg ta' rivaroxaban.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
Il-qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, hypromellose (2910), sodium laurilsulfate, magnesium stearate. Ara sezzjonui 2 "Xarelto fih lactose u sodium".

Kisja b'rita tal-pillola: macrogol (3350), hypromellose (2910), titanium dioxide (E 171), iron oxide aħmar (E 172).

Kif jidher Xarelto u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita ta' Xarelto 10 mg huma ta' kulur aħmar ċar, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat u mmarkati bis-salib tal-BAYER fuq naħa waħda, u bin-numru "10" u trijangolu fuq in-naħa l-oħra. Huma disponibbli

- f'folji f'kaxxi tal-kartun ta' 5, 10, 14, 28, 30 jew 98 pillola miksija b'rita jew
- f'folji b'dozi uniċi f'kaxxi tal-kartun ta' 10 x 1 jew 100 x 1 pillola miksija b'rita jew
- f'pakketti multipli li jikkonsistu minn 10 kaxxi, li kull waħda fiha 10 x 1 pilloli miksija b'rita jew
- fi fliexken ta' 100 pillola miksija b'rita.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

Manifattur

Il-manifattur jista' jiġi identifikat min-numru tal-lott stampat fuq il-ġenb tal-kartuna u fuq kull folja jew flixxun:

- Jekk l-ewwel u t-tieni karattri huma BX, il-manifattur huwa
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja
- Jekk l-ewwel u t-tieni karattri huma IT, il-manifattur huwa
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
L-Italja
- Jekk l-ewwel u t-tieni karattri huma BT, il-manifattur huwa
Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Lietuva

UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

United Kingdom (Northern Ireland)
Bayer AG
Tel: +44-(0)118 206 3000

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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 b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Xarelto u għalxiex jintuża

Xarelto fih is-sustanza attiva rivaroxaban.

Xarelto 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 tissejjaħ fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari.
- jitratta 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 jerġgħu jseħħu fil-kanali tad-demem ta' saqajk u/jew fil-pulmun.

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

- jitratta 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 jjiem b'medicini li jigu injettati li jintużaw biex jitrattaw emboli tad-demem.

Xarelto jappartjeni għall-grupp ta' medicini msejja *sustanzi antitrombotiċi*. Jaħdem billi jimblokka fattur tat-tagħqid tad-demem (fattur Xa) u b'hekk inaqqas it-tendenza li d-demem jiffirma emboli.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xarelto

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, korrimment jew fsada fil-moħħ, kirurgija 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 tingħata eparina minn kateter f'vina jew f'arterja biex jinżamm miftuħ.
- jekk għandek marda tal-fwied li twassal għal żjieda fir-riskju ta' fsada,
- jekk inti tqila jew qed treda'

Tihux Xarelto u għid lit-tabib tiegħek jekk xi wieħed minn dawn japplika għalik.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Xarelto.

Oqghod attent hafna b'Xarelto

- jekk għandek riskju miżjud ta' fsada, kif jista' jkun il-każ f' situazzjonijiet bħal:
 - marda sever tal-kliewi għall-adulti, u marda moderata jew severa tal-kliewi għat-tfal u l-adolexxenti, 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 tagħqid tad-demmm (eż. warfarin, dabigatran etexilate, 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 Xarelto")
 - 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. minħabba marda ta' rifluss gastroesofagali (marda fejn l-aċidu tal-istonku jitle' 'l fuq fl-esofagu) jew tumuri li jinsabu fl-istonku jew fl-imsaren jew fl-apparat ġenitali jew f' dak urinarju
 - problema fil-vini jew l-arterji fin-naħa ta' wara t'għajnejk (retinopatija)
 - marda tal-pulmun fejn il-bronki tiegħek jitwessgħu u jkunu mimlija bil-materja (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 Xarelto. 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 Xarelto qabel u wara l-operazzjoni eżattament fil-ħinijiet li qallek it-tabib tiegħek.
- Jekk l-operazzjoni tiegħek tinvolvi kateter jew injezzjoni fis-sinla tad-dahar (eż. għall-anestesija epidurali jew fis-sinla tad-dahar jew biex jitnaqqas l-uġiġħ):
 - huwa importanti hafna li tiehu Xarelto qabel u wara l-injezzjoni jew it-tneħħija tal-kateter fil-ħinijiet eżatti li qallek it-tabib tiegħek
 - għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok tneħħim jew dgħjufija f' riglejk jew problemi bil-musrana jew bil-bużzieqa tal-awrina tiegħek wara li tgħaddi l-anestesija, għax ikun meħtieġ trattament urgenti.

Tfal u adolexxenti

Il-pilloli Xarelto **mhumix rakkomandati għal tfal b'piż 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 Xarelto

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

- **Jekk qed tiehu**

- xi mediċini għal infezzjonijiet tal-fungu (eż. fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole), hliet jekk tapplikahom fuq il-ġilda biss
- pilloli ketoconazole (jintużaw biex jitrattaw s-sindrome ta' Cushing - meta l-ġisem jipproduċi cortisol żejjed)
- xi mediċini għal infezzjonijiet ikkawżati minn batterja (eż. clarithromycin, erythromycin)
- xi mediċini kontra l-virus għall-HIV/AIDS (eż. ritonavir)
- mediċini oħrajn biex inaqqsu t-tagħqid tad-demem (eż. enoxaparin, clopidogrel jew antagonisti tal-vitamina K bħal warfarin u acenocoumarol)
- mediċini kontra l-infjammazzjoni u li jtaffu l-uġiġħ (eż. naproxen jew acetylsalicylic acid)
- dronedarone, mediċina biex tittratta rata ta' taħbit tal-qalb mhux normali
- xi mediċini biex jitrattaw id-depressjoni (inibituri selettivi ta' teħid mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs - *serotonin reuptake inhibitors*) jew inibituri ta' teħid mill-ġdid ta' serotonin norepinephrine (SNRIs - *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*))

Jekk xi wiehed minn dawn ta' fuq japplika għalik, għid lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu Xarelto, 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 jaħseb li għandek riskju akbar li tiżviluppa ulċeri fl-istonku jew fl-imsaren, jista' juża wkoll trattament ta' prevenzjoni għall-ulċeri.

- **Jekk qed tiehu**

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

Tqala u treddiġħ

Tiħux Xarelto jekk inti tqila jew qed tredda'. Jekk hemm ċans li tista' toħroġ tqila, uża kontraċettiv affidabbli waqt li tkun qed tieħu Xarelto. 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

Xarelto 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 int affetwat minn dawn is-sintomi.

Xarelto fih lactose u sodium

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkrijiet, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu dan il-prodott mediċinali.

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

3. Kif għandek tieħu Xarelto

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

Trid tieħu Xarelto flimkien ma' ikla.

Ibla' l-pillola(i) preferibbilment mal-ilma.

Jekk għandek diffikultà biex tibra' l-pillola shiħa, kellew lit-tabib tiegħek dwar modi oħra kif tista' tieħu Xarelto. Il-pillola tista' tiġi mfarrka u mħallta mal-ilma jew ma' purè tat-tuffieħ immedjatament qabel ma teħodha. Din it-taħlita għandha tiġi segwita minnufih mill-ikel.

Jekk meħtieġ, it-tabib tiegħek jista' jagħtik ukoll il-pillola Xarelto mfarrka minn ġo tubu li jwassal l-ikel fl-istonku.

Kemm għandek tieħu

- **Adulti**

- Għall-prevenzjoni ta' emboli tad-demem fil-moħħ (puplesija) u f'kanali tad-demem oħrajn fil-ġisem tiegħek
Id-doża rakkomandata hija pillola ta' Xarelto 20 mg waħda darba kuljum.
Jekk għandek problemi tal-kliewi, id-doża tista' titnaqqas għal pillola waħda ta' Xarelto 15 mg darba kuljum.

Jekk teħtieġ proċedura biex tittratta kanali tad-demem imblukkati fil-qalb tiegħek (imsejħa intervent koronarju perkutanju - PCI [*percutaneous coronary intervention*] bi tqegħid ta' stent), hemm evidenza limitata biex tnaqqas id-doża għal pillola waħda ta' Xarelto 15 mg darba kuljum (jew għal pillola waħda Xarelto 10 mg darba kuljum f'każ li l-kliewi tiegħek ma jaħdmux sew) flimkien ma' mediċina kontra l-plejtlits bħal clopidogrel.

- Għat-trattament ta' emboli tad-demem fil-vini ta' saqajk u emboli tad-demem fil-kanali tad-demem tal-pulmun tiegħek, u għall-prevenzjoni ta' emboli tad-demem milli jerġgħu jseħħu
Id-doża rakkomandata hija pillola waħda ta' Xarelto 15 mg darbtejn kuljum għall-ewwel 3 ġimgħat. Għat-trattament wara 3 ġimgħat, id-doża rakkomandata hija pillola waħda ta' Xarelto 20 mg darba kuljum.
Wara mill-inqas 6 xhur ta' trattament għall-embolu tad-demem it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jkompli t-trattament b'pillola waħda ta' 10 mg darba kuljum jew pillola waħda ta' 20 mg darba kuljum.
Jekk għandek problemi tal-kliewi u tieħu pillola waħda ta' 20 mg darba kuljum, it-tabib tiegħek għandu mnejn jiddeċiedi li jnaqqas id-doża tat-trattament wara 3 ġimgħat għall-pillola waħda ta' Xarelto 15 mg darba kuljum jekk ir-riskju ta' fsada huwa akbar mir-riskju li jkolluk embolu tad-demem ieħor.

- **Tfal u adolexxenti**

Id-doża ta' Xarelto tiddependi mill-piż tal-ġisem, u ser tiġi kkalkulata mit-tabib.

- Id-doża rakkomandata għal tfal u adolexxenti b'**piż tal-ġisem minn 30 kg sa inqas minn 50 kg** hija pillola waħda ta' **Xarelto 15 mg** darba kuljum.
- Id-doża rakkomandata għal tfal u adolexxenti b'**piż tal-ġisem ta' 50 kg** jew aktar hija pillola waħda ta' **Xarelto 20 mg** darba kuljum.

Ħu kull doża ta' Xarelto ma' xarba (eż. ilma jew meraq tal-frott) waqt ikla. Ħu l-pilloli kuljum bejn wieħed u ieħor fl-istess ħin. Ikkunsidra li tissettja allarm biex ifakkrek.

Għall-ġenituri jew persuni li jiehdu ħsieb lill-pazjenti: jekk jogħġbok osserva lit-tifel/tifla biex tiżgura li tittieħed id-doża shiħa.

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

Qatt m'għandek taġġusta d-doża ta' Xarelto waħdek. It-tabib ser jaġġusta d-doża jekk dan ikun meħtieġ.

Taqsamx il-pillola biex tipprova tipprovdi frazzjoni tad-doża tal-pillola. Jekk tkun meħtieġa doża aktar baxxa, jekk jogħġbok uża l-preżentazzjoni alternattiva ta' Xarelto granijiet għal suspensjoni orali.

Għal tfal u adolexxenti li ma jistgħux jibilgħu l-pilloli shaħ, jekk jogħġbok uża Xarelto granijiet għal suspensjoni orali.

Jekk is-suspensjoni orali ma tkunx disponibbli, tista' tfarrak il-pillola Xarelto u tħallatha mal-ilma jew ma' purè tat-tuffieħ immedjatament qabel tittieħed. Għandek tiekol wara li tieħu din it-taħlita.

Jekk meħtieġ, it-tabib tiegħek jista' wkoll jagħti l-pillola Xarelto mfarrka permezz ta' tubu fl-istonku.

Jekk tobżoq id-doża jew tirremetti

- inqas minn 30 minuta wara li tkun hadt Xarelto, hu doża ġdida.
- aktar minn 30 minuta wara li tkun hadt Xarelto, **tihux** doża ġdida. F'dan il-każ, hu d-doża ta' Xarelto li jmiss fil-hin tas-soltu.

Ikkuntattja lit-tabib jekk b'mod ripetut tobżoq id-doża jew tirremetti wara li tieħu Xarelto.

Meta għandek tieħu Xarelto

Ħu l-pillola (pilloli) kuljum sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek biex tieqaf. Ipprova hu l-pillola(pilloli) fl-istess hin kuljum għax dan jgħinek biex tiftakar. It-tabib tiegħek se jiddeċidi t-tul ta' żmien li għandek tkompli bit-trattament.

Biex jiġu evitati emboli tad-demmm fil-moħħ (puplesija) u f'kanali oħrajn tad-demmm fil-ġisem tiegħek: Jekk ir-rata ta' taħbit ta' qalbek teħtieġ li tingieb lura għan-normal permezz ta' proċedura li tissejjah kardjoverżjoni, hu Xarelto fil-hinijiet li jgħidlek it-tabib tiegħek.

Jekk tinsa tieħu Xarelto

- Adulti, tfal u adolexxenti:

Jekk qed tieħu pillola waħda ta' 20 mg jew pillola waħda ta' 15 mg darba kuljum u tinsa tieħu doża, ħudha hekk kif tiftakar. M'għandekx tieħu aktar minn pillola waħda kuljum biex tpatti għal doża li tkun insejt tieħu. Ħu l-pillola li jmiss fil-jum ta' wara u mbagħad kompli hu pillola waħda darba kuljum bħas-soltu.

- Adulti:

Jekk qed tieħu pillola waħda ta' 15 mg darbtejn kuljum u tinsa tieħu doża, ħudha hekk kif tiftakar. M'għandekx tieħu aktar minn żewġ pilloli ta' 15 mg kuljum. Jekk insejt tieħu doża tista' tieħu żewġ pilloli ta' 15 mg fl-istess hin biex tieħu total ta' żewġ pilloli (30 mg) f'gurnata waħda. Fil-gurnata ta' wara għandek tkompli tieħu pillola waħda ta' 15 mg darbtejn kuljum.

Jekk tieħu Xarelto aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tkun hadt pilloli Xarelto żejda. Jekk tieħu wisq Xarelto żżid ir-riskju ta' fsada.

Jekk tieqaf tieħu Xarelto

Tiqafx tieħu Xarelto qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek, għax Xarelto jittratta u jipprevjeni kundizzjonijiet serji.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, Xarelto jista' jikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Bħal medicini oħra simili biex inaqqsu l-formazzjoni ta' emboli tad-demmm, Xarelto 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.

Ghid lit-tabib tieghek immedjatament jekk inti jew it-tifel/tifla ikolkom xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

• Sinjali ta' fsada

- fsada fil-moħħ jew fil-kranju (is-sintomi jistgħu jinkludu uġiġħ ta' ras, dgħjufija fuq naħa waħda tal-ġisem, rimettar, aċċessjonijiet, livell imnaqqas ta' koxjenza, u ebusija fl-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

It-tabib tieghek jista' jiddeċiedi li josservak aktar mill-qrib jew jibdel it-trattament.

• Sinjali ta' reazzjonijiet severi tal-ġilda

- raxx qawwi tal-ġilda li jkun qed jinfirex, infafet jew feriti fil-mukoża, eż. fil-ħalq jew l-għajnejn (sindrome ta' Stevens-Johnson/nekrolisi tossika tal-epidermide).
- reazzjoni għall-medicina li tikkawża raxx, deni, infjammazzjoni ta' organi interni, anormalitajiet fid-demmm u mard sistemiku (sindrome DRESS).

Il-frekwenza ta' dawn l-effetti sekondarji huma rari ħafna (sa persuna waħda minn kull 10,000).

• Sinjali ta' reazzjonijiet allergiċi severi

- nefha fil-wiċċ, xufftejn, ħalq, ilsien jew gerżuma; diffikultà biex tibra'; urtikarja u diffikultajiet fit-tehid tan-nifs; tnaqqis f'daqqa fil-pressjoni tad-demmm.

Il-frekwenzi ta' reazzjonijiet allergiċi severi huma rari ħafna (reazzjonijiet anafilattiċi, inkluż xokk anafilattiku; jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000 persuna) u mhux komuni (anġjoedima u edima allergika; jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100).

Lista kompluta ta' effetti sekondarji possibbli osservati fl-adulti, fit-tfal u fl-adolessenti

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli homor tad-demmm 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, tbenġil)
- tisgħol id-demmm
- fsada mill-ġilda jew taht il-ġilda
- fsada wara kirurgija
- ħruġ ta' demmm 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 tieghek)
- deni
- uġiġħ fl-istonku, indigestjoni, thossok se tirremetti jew rimettar, stitikezza, dijarea
- żieda fir-rata ta' tahbit tal-qalb
- pressjoni baxxa (sintomi jistgħu jinkludu thossok stordut jew hass ħazin meta bilwieqfa)
- tnaqqis fis-saħħa u l-enerġija generali (dgħjufija, għeja), uġiġħ ta' ras, sturdament
- raxx, ħakk fil-ġilda
- it-testijiet tad-demmm 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-demmm jagħqad)
- reazzjonijiet allergiċi, inkluż reazzjonijiet allergiċi fil-ġilda
- funzjoni tal-fwied indebolita (tista' tiġi osservata f'testijiet imwettqa mit-tabib tieghek)
- it-testijiet tad-demmm jistgħu juru żieda fil-bilirubina, f'xi enzimi pankreatiċi jew tal-fwied jew fin-numru ta' plejtlits

- hass hażin
- thossok ma tiflaħx
- rata ta' taħbit tal-qalb aktar mgħaġġla
- ħalq xott
- horriqija

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

- fsada f' muskolu
- kolestasi (tnaqqis fil-fluss tal-bili), epatite inkluz ħsara epatoċellulari (fwied infjammat inkluz ħsara fil-fwied)
- il-ġilda u l-ġhajnejn jisfaru (suffejra)
- nefha lokalizzata
- ġabra ta' demm (ematoma) fl-irqiq ta' bejn iż-żaqq u l-koxxa bhala kumplikazzjoni ta' proċedura li ssir fuq il-qalb fejn kateter jiġi mdaħħal fl-arterja ta' sieqek (pseudonewriżma)

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 (pnewmonja eosinofilika)

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

- insuffiċenza tal-kliwi wara fsada severa
- fsada fil-kliwi kultant bil-preżenza ta' demm fl-awrina li twassal għal inkapaċità tal-kliwi li jaħdmu tajjeb (nepatija relatata ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm)
- żieda tal-pressjoni fil-muskoli tar-riglejn jew tad-dirġajjn wara fsada, li twassal għall-uġiġħ, nefha, sensazzjoni mibdula, tneħħim jew paralisi (sindrome tal-kompartiment wara fsada)

Effetti sekondarji fi tfal u adolexxenti

B'mod globali, l-effetti sekondarji osservati fi tfal u adolexxenti ttrattati b'Xarelto kienu simili fit-tip għal dawk osservati fl-adulti u fil-biċċa l-kbira kienu ħfief sa moderati fis-severità.

Effetti sekondarji li kienu osservati b'mod aftar frekwenti fit-tfal u l-adolexxenti:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- uġiġħ ta' ras
- deni
- fsada mill-immieher
- rimettar

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- taħbit tal-qalb aktar mgħaġġel
- testijiet tad-demm jistgħu juru żieda fil-bilirubina (pigment tal-bili)
- tromboċitopenija (numru baxx ta' plejtlits li huma ċelluli li jgħinu d-demm biex jagħqad)
- fsada menstrwali qawwija

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- testijiet tad-demm jistgħu juru żieda f'subkategorija ta' bilirubina (bilirubina diretta, pigment tal-bili)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Xarelto

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq kull folja jew flixxun wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Pilloli mfarrka

Pilloli mfarrka huma stabbli fl-ilma jew f'purè tat-tuffieħ sa 4 sigħat.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Xarelto

- Is-sustanza attiva hi rivaroxaban. Kull pillola fiha 15 mg jew 20 mg ta' rivaroxaban.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
Il-qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, hypromellose (2910), sodium laurilsulfate, magnesium stearate. Ara sezzjonui 2 "Xarelto fih lactose u sodium".
Kisja b'rita tal-pillola: macrogol (3350), hypromellose (2910), titanium dioxide (E 171), iron oxide aħmar (E 172).

Kif jidher Xarelto u l-kontenut tal-pakkett

Xarelto 15 mg pilloli miksija b'rita huma ta' kulur aħmar, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat u mmarkati bis-salib tal-BAYER fuq naħa waħda, u bin-numru "15" u trijangolu fuq in-naħa l-oħra.

Huma disponibbli

- f'folji f'kaxxi tal-kartun ta' 10, 14, 28, 42 jew 98 pillola miksija b'rita jew
- f'folji b'dozi uniċi f'kaxxi tal-kartun ta' 10 x 1 jew 100 x 1 pillola mikija b'rita jew
- f'pakketti multipli li jikkonsistu minn 10 kaxxi, li kull waħda fiha 10 x 1 pilloli mikija b'rita jew
- fi fliexken ta' 100 pillola mikija b'rita.

Xarelto 20 mg pilloli miksija b'rita huma ta' kulur aħmar fil-kannella, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat u mmarkati bis-salib tal-BAYER fuq naħa waħda, u bin-numru "20" u trijangolu fuq in-naħa l-oħra.

Huma disponibbli

- f'folji f'kaxxi tal-kartun ta' 10, 14, 28 jew 98 pillola miksija b'rita jew
- f'folji b'dozi uniċi f'kaxxi tal-kartun ta' 10 x 1 jew 100 x 1 pillola mikija b'rita jew
- f'pakketti multipli li jikkonsistu minn 10 kaxxi, li kull waħda fiha 10 x 1 pilloli miksija b'rita jew
- fi fliexken ta' 100 pillola mikija b'rita.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

Manifattur

Il-manifattur jista' jiġi identifikat min-numru tal-lott stampat fuq il-ġenb tal-kartuna u fuq kull folja jew flixxkun:

- Jekk l-ewwel u t-tieni karattri huma BX, il-manifattur huwa
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja
- Jekk l-ewwel u t-tieni karattri huma IT, il-manifattur huwa
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
L-Italja
- Jekk l-ewwel u t-tieni karattri huma BT, il-manifattur huwa
Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Il-Ġermanja

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

België / Belgique / Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България
Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Lietuva
UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Norge
Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich
Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal
Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România
SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika
Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

United Kingdom (Northern Ireland)
Bayer AG
Tel: +44-(0)118 206 3000

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Xarelto 15 mg pilloli miksija b'rita

Xarelto 20 mg pilloli miksija b'rita

Pakkett Biex Tibda t-Trattament

Mhux għall-użu fit-tfal.

rivaroxaban

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina 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-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Xarelto u għalxiex jintuża

Xarelto fih is-sustanza attiva rivaroxaban u jintuża fl-adulti biex:

- jitratta 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 jerġgħu jseħħu fil-kanali tad-demem ta' saqajk u/jew fil-pulmun.

Xarelto jappartjeni għall-grupp ta' medicini msejja *sustanzi antitrombotiċi*. Jaħdem billi jimblokka fattur tat-tagħqid tad-demem (fattur Xa) u b'hekk inaqqas it-tendenza li d-demem jiffirma emboli.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xarelto

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' demem) eċċessiva
- jekk għandek marda jew kondizzjoni f'organu tal-gisem li żżid ir-riskju ta' fsada serja (eż. ulċera fl-istonku, korriment jew fsada fil-moħħ, kirurgija 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 tingħata eparina minn kateter f'vina jew f'arterja biex jinżamm miftuħ.
- jekk għandek marda tal-fwied li twassal għal żjeda fir-riskju ta' fsada,
- jekk inti tqila jew qed tredra'

Tihux Xarelto u għid lit-tabib tiegħek jekk xi wiehed minn dawn japplika għalik.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Xarelto.

Oqghod attent hafna b'Xarelto

- jekk għandek riskju miżjud ta' fsada, kif jista' jkun il-każ f' situazzjonijiet bhal:
 - marda sever tal-kliewi, peress li l-funzjoni tal-kliewi tiegħek jista' jkollha effett fuq l-ammont ta' medicina li taħdem f' ġismek
 - jekk qed tiehu mediċini oħra biex jipprevjenu tagħqid tad-demmm (eż. warfarin, dabigatran etexilate, 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 Xarelto")
 - 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. minħabba marda ta' rifluss gastroesofagali (marda fejn l-aċidu tal-istonku jitle' 'l fuq fl-esofagu) jew tumuri li jinsabu fl-istonku jew fl-imsaren jew fl-apparat ġenitali jew f' dak urinarju
 - problema fil-vini jew l-arterji fin-naħa ta' wara t'għajnejk (retinopatija)
 - marda tal-pulmun fejn il-bronki tiegħek jitwessgħu u jkunu mimlija bil-materja (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 Xarelto. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandek xi tiġi ttrattat b'din il-mediċina u jekk għandek xi tinzamm taħt osservazzjoni aktar mill-qrib.

Jekk għandek bżonn tagħmel xi operazzjoni:

- huwa importanti hafna li tiehu Xarelto qabel u wara l-operazzjoni eżattament fil-hinijiet li qallek it-tabib tiegħek.
- Jekk l-operazzjoni tiegħek tinvolvi kateter jew injezzjoni fis-sinla tad-dahar (eż. għall-anestesija epidurali jew fis-sinla tad-dahar jew biex jitnaqqas l-uġiġħ):
 - huwa importanti hafna li tiehu Xarelto qabel u wara l-injezzjoni jew it-tneħħija tal-kateter fil-hinijiet eżatti li qallek it-tabib tiegħek
 - għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk ikollok tneħħim jew dgħjufija f' riglejk jew problemi bil-musrana jew bil-bużżieqa tal-awrina tiegħek wara li tgħaddi l-anestesija, għax ikun meħtieġ trattament urgenti.

Tfal u adolexxenti

Xarelto pakkett biex tibda t-trattament mhuwiex **rakkomandat għall-persuni b'età inqas minn 18-il sena** peress li huwa ddisinjat speċifikament biex jinbeda t-trattament f' pazjenti adulti u mhux xieraq biex jintuża fi tfal u adolexxenti.

Mediċini oħra u Xarelto

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek 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), hlief jekk tapplikahom fuq il-ġilda biss
 - pilloli ketoconazole (jintużaw biex jitrattaw s-sindrome ta' Cushing - meta l-ġisem jipproduċi cortisol żejjed)
 - xi mediċini għal infezzjonijiet ikkawżati minn batterja (eż. clarithromycin, erythromycin)
 - xi mediċini kontra l-virus għall-HIV/AIDS (eż. ritonavir)
 - mediċini oħrajn biex inaqqsu t-tagħqid tad-demem (eż. enoxaparin, clopidogrel jew antagonisti tal-vitamina K bħal warfarin u acenocoumarol)
 - mediċini kontra l-infjammazzjoni u li jtaffu l-uġiġħ (eż. naproxen jew acetylsalicylic acid)
 - dronedarone, mediċina biex tittratta rata ta' taħbit tal-qalb mhux normali
 - xi mediċini biex jitrattaw id-depressjoni (inibituri selettivi ta' teħid mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs - *serotonin reuptake inhibitors*) jew inibituri ta' teħid mill-ġdid ta' serotonin norepinephrine (SNRIs - *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*))

Jekk xi wiehed minn dawn ta' fuq japplika għalik, għid lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu Xarelto, 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 jaħseb li għandek riskju akbar li tiżviluppa ulċeri fl-istonku jew fl-imsaren, jista' juża wkoll trattament ta' prevenzjoni għall-ulċeri.

- **Jekk qed tiehu:**
 - 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 Xarelto, għax l-effett ta' Xarelto jista' jkun imnaqqas. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tiġi ttrattat b'Xarelto u jekk għandekx tinżamm taħt osservazzjoni aktar mill-qrib.

Tqala u treddiġħ

Tiħux Xarelto jekk inti tqila jew qed tredda'. Jekk hemm ċans li tista' toħroġ tqila, uża kontraċettiv affidabbli waqt li tkun qed tieħu Xarelto. 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

Xarelto 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 int affetwat minn dawn is-sintomi.

Xarelto fih lactose u sodium

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkrijiet, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu dan il-prodott mediċinali.

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

3. Kif għandek tieħu Xarelto

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

Trid tieħu Xarelto flimkien ma' ikla.

Ibla' l-pillola(i) preferibbilment mal-ilma.

Jekk għandek diffikultà biex tibra' l-pillola shiħa, kellew lit-tabib tiegħek dwar modi oħra kif tista' tieħu Xarelto. Il-pillola tista' tiġi mfarrka u mħallta mal-ilma jew ma' purè tat-tuffieħ immedjament qabel ma teħodha. Din it-taħlita għandha tiġi segwita minnufih mill-ikel.

Jekk meħtieġ, it-tabib tiegħek jista' jagħtik ukoll il-pillola Xarelto mfarrka minn ġo tubu li jwassal l-ikel fl-istonku.

Kemm għandek tieħu

Id-doża rakkomandata hija pillola waħda ta' Xarelto 15 mg darbtejn kuljum għall-ewwel 3 ġimgħat. Għat-trattament wara 3 ġimgħat, id-doża rakkomandata hija pillola waħda ta' Xarelto 20 mg darba kuljum.

Dan il-pakkett biex tibda t-trattament ta' Xarelto 15 mg u 20 mg huwa għall-ewwel 4 ġimgħat ta' trattament biss.

Wara li jitlesta dan il-pakkett it-trattament se jitkompla b'Xarelto 20 mg darba kuljum kif qallek it-tabib tiegħek.

Jekk għandek problemi tal-kliewi, it-tabib tiegħek għandu mnejn jiddeċiedi li jnaqqas id-doża tat-trattament wara 3 ġimgħat għall-pillola waħda ta' Xarelto 15 mg darba kuljum jekk ir-riskju ta' fsada huwa akbar mir-riskju li jkollok embolu tad-demw ieħor.

Meta għandek tieħu Xarelto

Ħu l-pillola (pilloli) kuljum sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek biex tieqaf.

Ipprova ħu l-pillola (pilloli) fl-istess ħin kuljum għax dan jgħinek biex tiftakar.

It-tabib tiegħek se jiddeċidi t-tul ta' żmien li għandek tkompli bit-trattament.

Jekk tieħu Xarelto aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjament jekk tkun ħadt pilloli Xarelto żejda. Jekk tieħu wisq Xarelto żżid ir-riskju ta' fsada.

Jekk tinsa tieħu Xarelto

- Jekk qed tieħu pillola waħda ta' 15 mg darbtejn kuljum u tinsa tieħu doża, ħudha hekk kif tiftakar. M'għandekx tieħu aktar minn żewġ pilloli ta' 15 mg kuljum. Jekk insejt tieħu doża tista' tieħu żewġ pilloli ta' 15 mg fl-istess ħin biex tieħu total ta' żewġ pilloli (30 mg) f'gurnata waħda. Fil-gurnata ta' wara għandek tkompli tieħu pillola waħda ta' 15 mg darbtejn kuljum.

- Jekk qed tieħu pillola waħda ta' 20 mg darba kuljum u tinsa tieħu doża, ħudha hekk kif tiftakar. M'għandekx tieħu aktar minn pillola waħda kuljum biex tpatti għal doża li tkun insejt tieħu. Ħu l-pillola li jmiss fil-jum ta' wara u mbaġħad kompli ħu pillola waħda darba kuljum bħas-soltu.

Jekk tieqaf tieħu Xarelto

Tiqafx tieħu Xarelto qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek, għax Xarelto jittratta u jipprevjeni kundizzjonijiet serji.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, Xarelto jista' jikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

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

Ghid lit-tabib tieghek immedjatament 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. Emerġenza 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

It-tabib tieghek jista' jiddeċiedi li josservak aktar mill-qrib jew jibdel it-trattament.

• Sinjali ta' reazzjonijiet severi tal-ġilda

- raxx qawwi tal-ġilda li jkun qed jinfirex, infafet jew feriti fil-mukoza, eż. fil-ħalq jew l-għajnejn (sindrome ta' Stevens-Johnson/nekrolisi tossika tal-epidermide).
- reazzjoni għall-medicina li tikkawża raxx, deni, infjammazzjoni ta' organi interni, anormalitajiet fid-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-wiċċ, xufftejn, ħalq, ilsien jew gerżuma; diffikultà biex tibla'; urtikarja u diffikultajiet fit-tehid tan-nifs; tnaqqis f'daqqa fil-pressjoni tad-demm.

Il-frekwenzi ta' reazzjonijiet allergiċi severi huma rari ħafna (reazzjonijiet anafilattici, inkluż xokk anafilattiku; jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000 persuna) u mhux komuni (angjoedima u edima allergika; jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100).

Lista kompluta ta' effetti sekondarji possibbli

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli ħomor tad-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 mestwali 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, tbenġil)
- tisgħol id-demm
- fsada mill-ġilda jew taht 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 tieghek)
- deni
- uġiġħ fl-istonku, indigestjoni, thossok se tirremetti jew rimettar, stitikezza, dijarea
- żieda fir-rata ta' taħbit tal-qalb
- pressjoni baxxa (sintomi jistgħu jinkludu thossok stordut jew ħass ħażin meta bilwieqfa)
- tnaqqis fis-saħħa u l-enerġija ġenerali (dgħjufija, għeja), uġiġħ ta' ras, sturdament
- raxx, ħakk fil-ġilda
- it-testijiet tad-demm jistgħu juru 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 tieghek)
- it-testijiet tad-demm jistgħu juru żieda fil-bilirubina, f'xi enzimi pankreatiċi jew tal-fwied jew fin-numru ta' plejtlits
- ħass ħażin
- thossok ma tiflaħx

- rata ta' taħbit tal-qalb aktar mgħaġġla
- ħalq xott
- ħorriqija

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

- fsada f' muskolu
- kolestasi (tnaqis fil-fluss tal-bili), epatite inkluż ħsara epatoċellulari (fwied infjammat inkluż ħsara fil-fwied)
- il-ġilda u l-ġhajnejn jisfaru (suffejra)
- nefha lokalizzata
- ġabra ta' demm (ematoma) fl-irqiq ta' bejn iż-żaqq u l-koxxa bħala kumplikazzjoni ta' proċedura li ssir fuq il-qalb fejn kateter jiġi mdaħħal fl-arterja ta' sieqek (pseudoneurisma)

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

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

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

- insuffiċenza tal-kliwi wara fsada severa
- fsada fil-kliwi kultant bil-preżenza ta' demm fl-awrina li twassal għal inkapaċità tal-kliwi li jaħdmu tajjeb (nepatija relatata ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demmm)
- żieda tal-pressjoni fil-muskoli tar-riġlejn jew tad-dirġhajjn wara fsada, li twassal għall-uġiġħ, nefha, sensazzjoni mibdula, tneimm 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 xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Xarelto

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 portafoll wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Pilloli mfarrka

Pilloli mfarrka huma stabbli fl-ilma jew f'purè tat-tuffieħ sa 4 sigħat.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Xarelto

- Is-sustanza attiva hi rivaroxaban. Kull pillola fiha 15 mg jew 20 mg ta' rivaroxaban, rispettivament.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
Il-qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, hypromellose (2910), sodium laurilsulfate, magnesium stearate. Ara sezzjonui 2 "Xarelto fih lactose u sodium".

Kisja b'rita tal-pillola: macrogol (3350), hypromellose (2910), titanium dioxide (E 171), iron oxide aħmar (E 172).

Kif jidher Xarelto u l-kontenut tal-pakkett

Xarelto 15 mg pilloli miksija b'rita huma ta' kulur aħmar, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat u mmarkati bis-salib tal-BAYER fuq naħa waħda, u bin-numru "15" u trijangolu fuq in-naħa l-oħra.

Xarelto 20 mg pilloli miksija b'rita huma ta' kulur aħmar fil-kannella, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat u mmarkati bis-salib tal-BAYER fuq naħa waħda, u bin-numru "20" u trijangolu fuq in-naħa l-oħra.

Pakkett biex tidda t-trattament għall-ewwel 4 ġimgħat: kull pakkett ta' 49 pillola miksija b'rita għall-ewwel 4 ġimgħat ta' trattament fih:

42 pillola miksija b'rita ta' 15 mg rivaroxaban u 7 pilloli miksija b'rita ta' 20 mg rivaroxaban f'portafoll.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

Manifattur

Il-manifattur jista' jiġi identifikat min-numru tal-lott stampat fuq il-ġenb tal-kartuna u fuq kull folja jew flixkun:

- Jekk l-ewwel u t-tieni karattri huma BX, il-manifattur huwa
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja
- Jekk l-ewwel u t-tieni karattri huma IT, il-manifattur huwa
Bayer HealthCare Manufacturing Srl
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
L-Italja
- Jekk l-ewwel u t-tieni karattri huma BT, il-manifattur huwa
Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Saiegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België / Belgique / Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България
Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Lietuva
UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Norge
Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich
Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal
Bayer Portugal Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România
SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika
Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

United Kingdom (Northern Ireland)
Bayer AG
Tel: +44-(0)118 206 3000

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Xarelto 1 mg/mL granijiet għal suspensjoni orali rivaroxaban

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti. Dan il-fuljett inkiteb għall-pazjent ("inti") u għall-ġenitur jew għall-persuna li tiehu hsieb lit-tifel/tifla u li ser tagħtih/tagħtiha din il-medicina.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek jew lit-tifel/tifla biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard.
- Jekk inti jew it-tifel/tifla ikollkom xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Xarelto u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu jew tagħti Xarelto
3. Kif għandek tiehu jew tagħti Xarelto
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Xarelto
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Xarelto u għalxiex jintuża

Xarelto fih is-sustanza attiva rivaroxaban.

Xarelto jappartjeni għall-grupp ta' medicini msejħa sustanzi antitrombotiċi. Jaħdem billi jimblokka fattur tat-tagħqid tad-demem (fattur Xa) u b'hekk inaqqas it-tendenza li d-demem jifforma emboli.

Xarelto jintuża fi trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom, trabi u trabi li telqu jimxu, tfal, u adolexxenti b'età ta' inqas minn 18-il sena 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.

Aqra u segwi l-Istruzzjonijiet dwar l-Użu pprovduti ma' din il-medicina għaliex dawn ser juruk kif għandek tipprepara u tiehu jew tagħti Xarelto suspensjoni orali.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu jew tagħti Xarelto

Tihux u tagħtix Xarelto jekk inti jew it-tifel/tifla

- **allergiku/a** għal rivaroxaban jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6)
- **għandkom fsada (ħruġ ta' demm) eċċessiva**
- **għandkom 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-ghajnejn)**
- qed tiehdu medicini biex jipprevjenu tagħqid tad-demem (eż. warfarin, dabigatran, apixaban jew eparina), ħlief
 - meta tbiddel il-medicini biex jipprevjenu tagħqid tad-demem jew
 - waqt li tkun qed tingħata l-eparina minn kateter f'vina jew f'arterja biex dan jinżamm miftuħ.
- **għandkom marda tal-fwied** assoċjata ma' żieda fir-riskju ta' fsada,
- **inti/hija tqila jew qed tredda'**

Tihux u tagħtix Xarelto u għid lit-tabib tiegħek jekk xi wiehed minn dawn japplika għalik jew għat-tifel/tifla.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tuża Xarelto jekk:

- inti jew it-tifel/tifla għandkom riskju miżjud ta' fsada. Dan jista' jkun il-każ f' situazzjonijiet bħal:
 - marda moderata jew severa tal-kliewi; peress li l-funzjoni tal-kliewi jista' jkollha effett fuq l-ammont ta' medičina li taħdem fil-ġisem
 - jekk inti jew it-tifel/tifla qed tieħu medičini oħra biex jipprevjenu tagħqid tad-demmm (eż. warfarin, dabigatran etexilate, apixaban jew eparina), jekk dawn huma meħtieġa assolutament (ara s-sezzjoni "Tihux u tagħtix Xarelto")
 - disturbi ta' fsada
 - pressjoni tad-demmm għolja hafna, li ma tkunx ikkontrollata permezz ta' trattament mediku
 - mard tal-istonku jew tal-imsaren li jista' jwassal għal fsada, eż. infjammazzjoni tal-imsaren jew tal-istonku, jew infjammazzjoni tal-kanal tal-ikel minħabba marda fejn l-aċidu tal-istonku jitle' 'l fuq fil-kanal tal-ikel 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 tal-għajnejn (retinopatija)
 - marda tal-pulmun fejn il-bronki jitwessgħu u jkunu mimlija bil-materja (bronkjektasi), jew fsada preċedenti mill-pulmun
- inti jew it-tifel/tifla għandkom valv prostetiku tal-qalb
- inti jew it-tifel/tifla għandkom marda msejħa sindrome ta' kontra l-fosfolipidi (disturb tas-sistema immuni li jikkawża riskju akbar ta' emboli tad-demmm)
- il-pressjoni tiegħek jew tat-tifel/tifla mhix stabbli
- huwa ppjanat trattament ieħor jew proċedura kirurġika biex jitneħħa embolu tad-demmm mill-pulmuni

Jekk xi wiehed minn dawn ta' fuq japplika għalik jew għat-tifel/tifla, għid lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu jew tagħti Xarelto. It-tabib se jiddeċiedi jekk inti jew it-tifel/tifla għandkomx tiġu ttrattati b'din il-medičina u għandkomx tinzammu taħt osservazzjoni aktar mill-qrib.

Tagħtix Xarelto lil tfal taħt is-6 xhur li

- twieldu qabel is-37 ġimgħa tat-tqala, jew
- jiżnu inqas minn 2.6 kg, jew
- kellhom inqas minn 10 ijiem ta' treddiġh jew tmigh ta' halib tat-trab

F'dawn il-każijiet, id-dożaġġ ta' Xarelto ma jistax jiġi determinat b'mod affidabbli u ma ġiex studjat f'dawn it-tfal.

Jekk inti jew it-tifel/tifla għandkom bżonn tagħmlu xi operazzjoni

- Huwa importanti hafna li tieħu jew tagħti Xarelto qabel u wara l-operazzjoni eżattament fil-hinijiet li qallek it-tabib tiegħek.
- **Jekk l-operazzjoni tinvolvi kateter jew injezzjoni fis-sinla tad-dahar** (eż. għall-anestesija epidurali jew fis-sinla tad-dahar jew biex jitnaqqas l-uġiġh):
 - **huwa importanti hafna li tieħu jew tagħti Xarelto qabel u wara l-injezzjoni jew it-tneħħija tal-kateter fil-hinijiet eżatti li qallek it-tabib tiegħek**
 - għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk inti jew it-tifel/tifla ikollkom tneħħim jew dgħjufija fir-riġlejn jew problemi bil-musrana jew bil-bużżieqa tal-awrina wara li tgħaddi l-anestesija. F'dan il-każ, ikun meħtieġ trattament urgenti.

Tfal u adolexxenti

Xarelto suspensjoni orali għandu jintuża għal pazjenti ta' inqas minn 18-il sena biex jittratta emboli tad-demmm u jipprevjeni l-okkorrenza mill-ġdid ta' emboli tad-demmm fil-vini jew fil-kanali tad-demmm tal-pulmun. M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu tiegħu fi tfal u adolexxenti f'indikazzjonijiet oħrajn.

Medičini oħra u Xarelto

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla qed tieħdu, hadtu dan l-aħħar jew tistgħu tieħdu xi medičini oħra, anki daww mingħajr riċetta.

- **Jekk inti jew it-tifel/tifla qed tiehdu:**
 - xi **medicini għal infezzjonijiet tal-fungu** (eż. fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole), hliet jekk tapplikahom fuq il-ġilda biss
 - pilloli ketoconazole (jintużaw biex jitrattaw s-sindrome ta' Cushing - meta l-ġisem jipproduci cortisol żejjed)
 - xi **medicini għal infezzjonijiet ikkawżati minn batterja** (eż. clarithromycin, erythromycin)
 - xi **medicini għall-HIV/AIDS** (eż. ritonavir)
 - **medicini oħrajn biex inaqqsu t-tagħqid tad-demem** (eż. enoxaparin, clopidogrel jew antagonisti tal-vitamina K bħal warfarin u acenocoumarol)
 - **medicini biex itaffu l-infjammazzjoni u l-uġiġh** (eż. naproxen jew acetylsalicylic acid)
 - dronedarone, medicina biex tittratta rata ta' taħbit tal-qalb mhux normali
 - xi **medicini biex jitrattaw id-depressjoni** (inibituri selettivi ta' teħid mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs - *serotonin reuptake inhibitors*) jew inibituri ta' teħid mill-ġdid ta' serotonin norepinephrine (SNRIs - *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*))

Jekk xi wiehed minn dawn ta' fuq japplika għalik jew għat-tifel/tifla, għid lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu jew tagħti Xarelto, għax l-effett ta' Xarelto jista' jiġi miżjud. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk inti jew it-tifel/tifla għandkomx tiġu ttrattati b'din il-medicina u jekk għandkomx tinzammu taħt osservazzjoni aktar mill-qrib.

Jekk it-tabib jahseb li inti jew it-tifel/tifla għandkom riskju akbar li tizviluppaw ulċeri fl-istonku jew fl-imsaren, jista' jkun meħtieġ trattament għall-prevenzjoni tal-ulċeri.

- **Jekk inti jew it-tifel/tifla qed tiehdu:**
 - xi **medicini biex jitrattaw 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 jew għat-tifel/tifla, għid lit-tabib tiegħek qabel tiehu jew tagħti Xarelto, għax l-effett ta' Xarelto jista' jkun imnaqqas. It-tabib se jiddeċiedi jekk inti jew it-tifel/tifla għandkomx tiġu ttrattati b'Xarelto u jekk għandkomx tinzammu taħt osservazzjoni aktar mill-qrib.

Tqala u treddiġh

- Jekk inti jew l-adolessenti tqila jew qed tredda' **tihux u tagħtix Xarelto.**
- Jekk hemm ċans li inti jew l-adolessenti tista' toħroġ tqila, għandu jintuża **kontraċettiv** affidabbli waqt it-teħid ta' Xarelto.
- Jekk inti jew l-adolessenti toħroġ tqila waqt li tkun qed tiehu din il-medicina, għid lit-tabib tiegħek immedjatament, li mbagħad jiddeċiedi kif għandu jitkompla t-trattament.

Sewqan u thaddim ta' magni

Xarelto jista' jikkawża sturdament jew hass hażin. Inti jew it-tifel/tifla m'għandkomx issuqu, tirkbu rota jew tużaw xi għodda jew magni jekk affettwati minn dawn is-sintomi.

Xarelto fih sodium benzoate u sodium

Din il-medicina fiha 1.8 mg sodium benzoate (E 211) f'kull mL ta' suspensjoni orali. Sodium benzoate jista' jżid is-suffejra (sfurija tal-ġilda u l-għajnejn) fi trabi tat-twelid (sal-età ta' 4 ġimgħat).

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

3. Kif għandek tiehu jew tagħti Xarelto

Dejjem għandek tiehu din il-medicina jew tagħti din il-medicina lit-tifel/tifla skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kun ċert/a li l-informazzjoni korretta dwar kemm u kemm-il darba għandek tiegħu jew tagħti Xarelto hija miktuba fuq il-parti apposta tal-kartuna. Jekk le, staqsi lill-ispizjar jew lit-tabib tiegħek biex jipprovdi l-informazzjoni rilevanti.

Istruzzjonijiet dwar l-Użu

Għal tagħrif dwar kif tipprepara u tiegħu jew tagħti Xarelto suspensjoni orali:

- Ara l-ktejjeb ta' Istruzzjonijiet dwar l-Użu inkluż fil-kartuna u
- Ara l-vidjow edukattiv li jista' jkun hemm aċċess għalih permezz tal-kodiċi QR muri fuq il-Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent li hija pprovduta ma' din il-mediċina.

Kif għandek tiegħu jew tagħti

Hu jew aġti Xarelto suspensjoni orali mal-għoti tal-ikel (ħalib tas-sider jew tat-trab) jew ma' ikla. Kull doża ta' Xarelto għandha tinbela' flimkien ma' porzjon tipiku ta' likwidu (pereżempju 20 mL fi tfal ta' 6 xhur sa 240 mL fl-adoxxenti). Dan il-porzjon tipiku jista' jinkludi l-ammont tas-soltu ta' xarba użata għat-tmiġ (eż. ħalib tas-sider, ħalib tat-trab għat-trabi, xarba nutrizzjonali).

It-tabib tiegħek jista' jagħti s-suspensjoni orali wkoll permezz ta' tubu fl-istonku.

Kemm għandek tiegħu jew tagħti

Id-doża ta' Xarelto tiddependi mill-piż tal-gisem tal-pazjent. Din għandha tiġi kkalkulata mit-tabib bħala ammont (volum) f'millilitri (mL) ta' suspensjoni orali. Dan għandu jitkejjel bl-użu tas-siringa l-blu (siringa ta' 1 mL jew 5 mL jew 10 mL, ara tabella 1) ipprovduta flimkien ma' din il-mediċina. It-tabib tiegħek ser jippreskrivi l-volum meħtieġ inkluż is-siringa partikolari li għandek tuża.

It-tabib tiegħek ser jgħidlek kemm suspensjoni orali inti jew it-tifel/tifla għandkom tiegħu.

Hawn taht hawn it-tabella li ser juża t-tabib tiegħek. **Taggustax id-doża inti stess.**

Il-materjali kollha biex tipprepara u tagħti s-suspensjoni orali huma pprovduti flimkien mal-mediċina (minbarra ilma tax-xorb.) Uża biss ilma tax-xorb mingħajr gass biex tevita l-bżieġaq. **Uża biss is-siringa pprovduta** biex tagħti Xarelto biex tiżgura dożaġġ preċiż. Tuża l-ebda metodu iehor biex tagħti s-soluzzjoni, eż. siringa alternattiva, kuċċarina eċċ.

Peress li d-doża ta' Xarelto hija bbażata fuq il-piż tal-gisem, huwa importanti li żżomm il-visti skedati tat-tabib minħabba li d-doża jista' jkollha bżonn tiġi aġġustata hekk kif il-piż jinbidel, speċjalment għal tfal ta' inqas minn 12-il kg. Dan jiżgura li t-tifel/tifla jirċievu d-doża t-tajba ta' Xarelto.

Tabella 1: Doża rakkomandata għal Xarelto fit-tfal

Piż tal-gisem [kg]	Doża waħda*	Frekwenza ta' teħid kuljum*	Doża totali ta' kuljum [mg] (1 mg=1 mL)	Siringa blu xierqa
2.6 sa inqas minn 3	0.8 mL	3 darbiet	2.4 mL	1 mL
3 sa inqas minn 4	0.9 mL		2.7 mL	
4 sa inqas minn 5	1.4 mL		4.2 mL	5 mL
5 sa inqas minn 7	1.6 mL		4.8 mL	
7 sa inqas minn 8	1.8 mL		5.4 mL	
8 sa inqas minn 9	2.4 mL		7.2 mL	
9 sa inqas minn 10	2.8 mL		8.4 mL	
10 sa inqas minn 12	3.0 mL		9.0 mL	
12 sa inqas minn 30	5.0 mL	darbtejn	10.0 mL	5 mL jew 10 mL
30 sa inqas minn 50	15.0 mL	darba	15.0 mL	10 mL
50 jew aktar	20.0 mL		20.0 mL	

* 1 mL ta' suspensjoni orali jikkorrispondi għal 1 mg rivaroxaban.

Jekk inti jew it-tifel/tifla tistgħu tibilgħu il-pillola u tiżnu mill-inqas 30 kg, it-tabib tiegħek jista' jippreskrivi wkoll pilloli.

Meta ghandek tiehu jew taghti Xarelto

Ħu jew aġhti s-suspensjoni orali kif indikat kuljum sakemm it-tabib jgħidlek biex tieqaf.

Ħu jew aġhti s-suspensjoni orali fl-istess ħin kuljum biex jgħinek tiftakar. Ikkunsidra li tissettja allarm biex ifakkrek.

Jekk jogħġbok osserva lit-tifel/tifla biex tiżgura li tittiehed id-doża shiha.

Jekk it-tabib qallek biex tiehu jew taghti Xarelto:

- darba kuljum, aġmel dan bejn wiehed u iehor 24 siegħa bogħod minn xulxin
- darbtejn kuljum, aġmel dan bejn wiehed u iehor 12-il siegħa bogħod minn xulxin
- tliet darbiet kuljum, aġmel dan bejn wiehed u iehor 8 sigħat bogħod minn xulxin

It-tabib tiegħek ser jiddeciedi t-tul ta' żmien li inti jew it-tifel/tifla għandkom tkompli bit-trattament.

Jekk inti jew it-tifel/tifla tobżqu d-doża jew tirremettu

- inqas minn 30 minuta wara t-tehid ta' Xarelto, ħu jew aġhti doża ġdida.
- aktar minn 30 minuta wara t-tehid ta' Xarelto, **tihux** jew tagħtix doża ġdida. Kompli ħu jew aġhti d-doża ta' Xarelto li jmiss fil-ħin skedat li jmiss.

Ikkuntattja lit-tabib jekk b' mod ripetut inti jew it-tifel/tifla tobżqu d-doża jew tirremettu wara li tiehu Xarelto.

Jekk tinsa tiehu jew taghti Xarelto

- **Jekk qed tiehu jew taghti Xarelto darba kuljum**, ħu jew aġhti d-doża maqbuża ta' Xarelto hekk kif tiftakar fl-istess ġurnata. Jekk dan mhux possibbli, aqbez din id-doża. Imbagħad ħu jew aġhti d-doża li jmiss ta' Xarelto l-għada. Tihux u tagħtix aktar minn doża wahda kuljum.
- **Jekk qed tiehu jew taghti Xarelto darbtejn kuljum:**
 - Doża ta' filgħodu maqbuża: Ħu jew aġhti d-doża maqbuża hekk kif tiftakar. Tista' teħodha jew tagħtiha flimkien mad-doża ta' filgħaxija.
 - Doża ta' filgħaxija maqbuża: Tista' tiehu jew tagħti d-doża maqbuża biss fl-istess għaxija. Tihux u tagħtix żewġ doži l-għada filgħodu.
- **Jekk qed tiehu jew taghti Xarelto tliet darbiet kuljum**, tpattix għad-doża maqbuża. Kompli bid-doża skedata li jmiss (mogħtija kull 8 sigħat).

Fil-ġum ta' wara d-doża maqbuża, kompli kif preskritt mit-tabib darba, darbtejn jew tliet darbiet kuljum.

Jekk tiehu jew taghti Xarelto aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tkun hadt jew tajt Xarelto suspensjoni orali żejje. Jekk tiehu jew tagħti wisq Xarelto iżżid ir-riskju ta' fsada.

Jekk tieqaf tiehu jew taghti Xarelto

Twaqqafx Xarelto qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek, għax Xarelto jittratta u jipprevjeni kondizzjonijiet serji.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

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

Għid lit-tabib tiegħek minnufih **jekk inti jew it-tifel/tifla ikollkom xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji:**

• **Sinjali ta' fsada**

- fsada fil-mohħ jew ġol-kranju (is-sintomi jistgħu jinkludu uġiġħ ta' ras, dgħjufija fuq naħa waħda tal-ġisem, rimettar, aċċessjonijiet, tnaqqis fil-livell ta' koxxjenza, u ebusija fl-ġhonq. Emergenza medika serja. Fittex attenzjoni medika immedjatament!)
- 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.

It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jżomm lilek jew lit-tifel/tifla taħt osservazzjoni aktar mill-qrib jew li jibdel it-trattament.

Sinjali ta' reazzjonijiet severi tal-ġilda

- raxx qawwi tal-ġilda li jkun qed jinfirex, infafet jew feriti fil-mukoza, eż. fil-ħalq jew l-ġhajnejn (sindrome ta' Stevens-Johnson/nekrolisi tossika tal-epidermide)
- reazzjoni għall-medicina li tikkawża raxx, deni, infjammazzjoni ta' organi interni, anormalitajiet fid-demmi u mard sistemiku (sindrome DRESS).

Il-frekwenza ta' dawn l-effetti sekondarji hija rari ħafna (sa persuna waħda minn kull 10,000).

Sinjali ta' reazzjonijiet allergiċi severi

- nefha fil-wiċċ, xufftejn, ħalq, ilsien jew gerżuma; diffikultà biex tibra'; urtikarja u diffikultajiet fit-tehid tan-nifs; tnaqqis f'daqqa fil-pressjoni tad-demmi. Il-frekwenzi ta' reazzjonijiet allergiċi severi huma rari ħafna (reazzjonijiet anafilattiċi, inkluż xokk anafilattiku; jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000) u mhux komuni (angjoedima u edima allergika; jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100).

Lista kompleta ta' effetti sekondarji possibbli li nstabu fl-adulti u fit-tfal u fl-adolesxenti:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- tnaqqis fl-ġhadd 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 qawwiya), fsada mill-immieher, fsada mill-ħanek
- fsada fl-ġhajn (inkluż fsada mill-abjad tal-ġhajnejn)
- fsada f'tessut jew f'xi spazju fil-ġisem (ematoma, tbenġil)
- tisgħol id-demmi
- fsada mill-ġilda jew taħt il-ġilda
- fsada wara operazzjoni
- ħruġ ta' demmi jew fluwidu minn ferita kirurgika
- nefha fir-riglejn u d-dirġhajn
- uġiġħ fir-riglejn
- funzjoni tal-kliwi indebolita (tista' tiġi osservata fit-testijiet imwettqa mit-tabib tiegħek)
- deni
- uġiġħ fl-istonku, indigestjoni, tħossok se tirremetti jew rimettar, stitikezza, dijarea
- pressjoni tad-demmi baxxa (sintomi jistgħu jinkludu tħossok stordut jew ħass ħażin meta bilwieqfa)
- tnaqqis fis-saħħa u l-enerġija ġenerali (dgħjufija, għeja), uġiġħ ta' ras, sturdament
- raxx, ħakk fil-ġilda
- testijiet tad-demmi jistgħu juru zieda f'xi enzimi tal-fwied

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- fsada fil-mohħ jew ġol-kranju (ara fuq, effetti sekondarji possibbli li jistgħu jkun sinjal ta' fsada)
- fsada f'gog li tikkawża uġiġħ u nefha
- tromboċitopenija (għadd baxx ta' plejtlits, li huma ċelluli li jgħinu d-demmi jagħqad)
- reazzjonijiet allergiċi, inkluż reazzjonijiet allergiċi fil-ġilda
- funzjoni tal-fwied indebolita (tista' tiġi osservata f'testijiet imwettqa mit-tabib tiegħek)
- it-testijiet tad-demmi jistgħu juru zieda fil-bilirubina, f'xi enzimi pankreatiċi jew tal-fwied jew fin-numru ta' plejtlits
- ħass ħażin

- flossok ma tiflaħx
- rata ta' taħbit tal-qalb aktar mgħaġġla
- ħalq xott
- horriqija

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

- fsada f' muskolu
- kolestasi (tnaqis fil-fluss tal-bili), epatite inkluż ħsara epatoċellulari (fwied infjammat inkluż ħsara fil-fwied)
- il-ġilda u l-għajnejn jisfaru (suffejra)
- nefha lokalizzata
- akkumulazzjoni ta' demm (ematoma) fl-irqiq ta' bejn iż-żaqq u l-koxxa bħala kumplikazzjoni tal-proċedura tal-qalb fejn jiddaħħal kateter fl-arterja ta' saqajk (pseudonewriżmu)

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

- akkumulazzjoni ta' eosinofili, tip ta' ċelluli bojod granuloċitiċi tad-demm li jikkawżaw infjammazzjoni fil-pulmun (pnewmonja eosinofilika)

Mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli)

- insuffiċenża tal-kliewi wara fsada severa
- fsada fil-kliewi kultant bil-preżenza ta' demm fl-awrina li twassal għal inkapaċità tal-kliewi li jaħdmu tajjeb (nepatija relatata ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm)
- pressjoni fil-muskoli tas-saqajn jew tad-dirgħajn miżjuda wara fsada, li twassal għall-uġiġħ, nefha, bidla fis-sensazzjoni, tneħħim jew paralizi (sindrome tal-kompartiment wara fsada)

Effetti sekondarji fi tfal u adolexxenti

B'mod globali, l-effetti sekondarji osservati fi tfal u adolexxenti ttrattati b'Xarelto kienu simili fit-tip għal dawk osservati fl-adulti u fil-biċċa l-kbira kienu ħfief sa moderati fis-severità.

Effetti sekondarji li kienu osservati b'mod aftar frekwenti fit-tfal u l-adolexxenti:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- Uġiġħ ta' ras
- Deni
- fsada mill-immnieher
- rimettar

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- taħbit tal-qalb aktar mgħaġġel
- testijiet tad-demm jistgħu juru żieda fil-bilirubina (pigment tal-bili)
- tromboċitopenija (numru baxx ta' plejtlits li huma ċelluli li jgħinu d-demm biex jagħqad)
- fsada menstruwali qawwija

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- testijiet tad-demm jistgħu juru żieda f'subkategorija ta' bilirubina (bilirubina diretta, pigment tal-bili)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk inti jew it-tifel/tifla ikollkom xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Xarelto

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 il-flixxun wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Wara l-preparazzjoni, iż-żmien kemm iddum tajba s-suspensjoni huwa ta' 14-il ġurnata f'temperatura tal-kamra.

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C.

Tagħmlux fil-frیža. Aħżen is-suspensjoni ppreparata f'pożizzjoni wieqfa.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Xarelto

- Is-sustanza attiva hi rivaroxaban. Flixxun wiehed tal-ħġieġ fih 51.7 mg (għall-flixxun ta' 100 mL) jew 103.4 mg (għall-flixxun ta' 250 mL) ta' rivaroxaban. Wara l-preparazzjoni, kull mL ta' suspensjoni jkun fih 1 mg ta' rivaroxaban.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
Citric acid, anhydrous (E 330), hypromellose (2910), mannitol (E 421), microcrystalline cellulose, carboxymethylcellulose sodium, sodium benzoate (E 211) (see section 2 "Xarelto contains sodium benzoate and sodium"), sucralose (E 955), xanthan gum (E 415), toġhma helwa u kreamuża (tikkonsisti minn sustanzi li jagħtu t-toġhma, maltodextrin (maize), propylene glycol (E 1520) u acacia gum (E 414)).

Kif jidher Xarelto u l-kontenut tal-pakkett

Xarelto granijiet għal suspensjoni orali huma granijiet bojod fi flixxun tal-ħġieġ b'għatu bil-kamin li ma jinfetax mit-tfal.

Daqsijiet tal-Pakkett

- Għal tfal li jiżnu inqas minn 4 kg:
Kaxxa li tintewa li fiha flixxun wiehed tal-ħġieġ kannella (100 mL) li fih 2.625 g ta' granijiet (jikkorrispondu għal 51.7 mg rivaroxaban), żewġ siringi blu ta' 1 mL, siringa waħda għall-ilma ta' 50 mL u adapter wiehed.
- Għal tfal li jiżnu 4 kg jew aktar:
Kaxxa li tintewa li fiha flixxun wiehed tal-ħġieġ kannella (250 mL) li fih 5.25 g ta' granijiet (jikkorrispondu għal 103.4 mg rivaroxaban), żewġ siringi blu ta' 5 mL u tnejn ta' 10 mL, siringa waħda għall-ilma ta' 100 mL u adapter wiehed.

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

Il-volum u l-frekwenza tad-doża individwali aġġustati għall-piż għandhom ikunu speċifikati mit-tabib li jippreskrivi. Dan għandu jkun miktub fuq il-kartuna ta' barra meta jingħata lill-ġenituri, lill-persuni li jieħdu ħsieb il-pazjent jew lill-pazjenti.

Jekk jogħġbok segwi b'attenzjoni l-ktejjeb ta' Istruzzjonijiet dwar l-Użu ipprovdut f'kull pakkett.

Ara l-vidjow edukattiv li jista' jkun hemm aċċess għalih permezz tal-kodiċi QR muri fuq il-Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent li hija pprovduta ma' din il-mediċina.

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België / Belgique / Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България
Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Lietuva
UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Norge
Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich
Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal
Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România
SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika
Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

United Kingdom (Northern Ireland)
Bayer AG
Tel: +44-(0)118 206 3000

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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

Istruzzjonijiet dwar l-Użu (IFU - *Instructions for Use*)

Istruzzjonijiet dwar l-Użu

Xarelto 1 mg/mL

Flixxun ta' 100 mL bi 2.625 g ta' granijiet għall-preparazzjoni ta' suspensjoni orali

Ingredjent farmaċewtiku attiv: Rivaroxaban

Preparazzjoni u għoti tas-suspensjoni orali (tahlita ta' granijiet u ilma)

Glossarju u simboli

- Granijiet: trab (ipprovdut fil-flixxun) li fih l-ingredjent farmaċewtiku attiv
- Siringa għall-ilma: siringa ta' 50 mL użata biex tkejjel u żżid 50 mL ta' ilma mal-flixxun li fih il-granijiet ta' Xarelto.
- Suspensjoni: taħlita ta' granijiet u ilma (għal għoti mill-ħalq)
- Siringa blu: siringa bi planġer blu biex tiġbed u tagħti Xarelto mill-ħalq.



Attenzjoni: Ikkonsulta l-Istruzzjonijiet dwar l-Użu għal informazzjoni rilevanti relatata mat-twissijiet u l-prekawzjonijiet.



Ikkonsulta l-Istruzzjonijiet dwar l-Użu (IFU - *Instructions for Use*).



Żomm 'il bogħod mid-dawl tax-xemx



Ipproteġi mill-umdità



Data tal-Manifattura



Data ta' skadenza



Numru ta' referenza



Numru tal-lott



Għal użu orali biss

Qabel tibda

- Aqra is-sezzjonijiet kollha tal-Istruzzjonijiet dwar l-Użu b'attenzjoni qabel ma tuża Xarelto għall-ewwel darba u qabel ma tagħti kull doża.
- Ara l-vidjow edukattiv li jista' jkun hemm aċċess għalih permezz tal-kodiċi QR muri fuq il-Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent li hija pprovduta ma' din il-medicina.
- Kun ċert li tifhem l-istruzzjonijiet qabel ma tibda. Jekk le, ċempel lit-tabib tiegħek.
- Aktar informazzjoni rigward Xarelto tista' tinstab fil-Fuljett ta' Tagħrif

Kontenut fil-pakkett

Kull kaxxa ta' Xarelto fiha l-komponenti li ġejjin:



Flixxun wiehed b'ghatu bil-kamin li ma jinfetahx mit-tfal li fih granijiet ta' Xarelto.



Siringa għall-ilma wahda ta' 50 mL ippakkjata (għall-użu ta' darba biss)

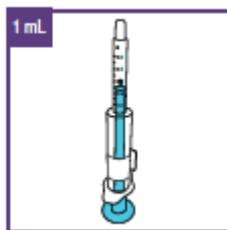
Is-siringa għall-ilma tintuża biex tingħied il-kwantità eżatta ta' ilma meħtieġ biex tipprepara s-suspensjoni ta' Xarelto.



Adapter tal-flixxun wiehed ippakkjat

L-adapter jiddaħħal fl-għonq tal-flixxun li fih il-granijiet ta' Xarelto wara li l-kwantità eżatta ta' ilma tiġi miżjuda mal-flixxun.

Dan l-adapter tal-flixxun jgħaqqad is-siringa l-blu mal-flixxun biex jiġi żgurat li l-ammont korrett ta' suspensjoni jista' jingħied mill-flixxun fis-siringa l-blu.



2 siringi blu ta' 1 mL ippakkjati (wahda hija siringa żejda):

Is-siringa l-blu tintuża biex tagħti volumi sa **1 mL**

Uża s-siringa l-blu xierqa għall-volum ta' suspensjoni li għandu jingħata.

Is-siringi l-blu għandhom buttuna **ħamra** taħt it-tikketta. Din il-buttuna sservi biex tiffissa l-volum ta' dożaġġ meħtieġ.

Żomm it-tikketta f'dan il-post fuq is-siringa l-blu sakemm tingħata l-istruzzjonijiet biex tneħħiha.



1 Istruzzjonijiet dwar l-Użu (IFU - *Instructions for Use*) (dan id-dokument) L-IFU fih deskrizzjoni tal-preparazzjoni tas-suspensjoni u dwar kif is-siringa l-blu tiġi ppreparata u mmaniġġjata.



1 Fuljett ta' Taghrif

Jipprovdi informazzjoni importanti dwar Xarelto.



1 Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent

Informazzjoni importanti f'każ ta' emerġenza.

Għandha tinzamm mal-pazjent il-hin kollu u tiġi pprezentata lil kull tabib jew dentist qabel it-trattament



Informazzjoni ta' Attenzjoni:

Tnehhix il-komponenti singoli mill-pakkett tagħhom qabel l-istruzzjonijiet jgħidulek tagħmel dan.

Tużax Xarelto jekk xi waħda mill-partijiet tkun infetħet jew ikollha l-ħsara.

Tużax Xarelto wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kaxxa.

Twissijiet u prekawzjonijiet

- Uża **biss** ilma tax-xorb mingħajr gass biex tipprepara s-suspensjoni biex tevita bżieċaq. Dan ifisser li tista' tuża kwalunkwe waħda minnhom.
 - ilma tal-vit frisk jew
 - ilma minerali mingħajr gass (mhux effervexxenti)
- Huwa importanti ħafna li l-ammont preċiż ta' ilma jiżdied mal-granijiet fil-flixxun biex tiġi żgurata l-konċentrazzjoni korretta ta' Xarelto.
 - Uża s-siringa għall-ilma biex tkejjel 50 mL ta' ilma, ara hawn taħt għal aktar informazzjoni.
 - Kejjel l-ammont ta' ilma li għandu jiżdied mal-flixxun b'attenzjoni kbira.
- Wara l-preparazzjoni, is-suspensjoni tista' tintuża għal 14-il ġurnata jekk tinħażen f'temperatura tal-kamra.
Kun ċert/a li tikteb id-data ta' skadenza tas-suspensjoni (id-data meta giet ippreparata b'zieda ta' 14-il ġurnata) fil-parti ddedikata fuq it-tikketta tal-flixxun.
- **Taħzinx** is-suspensjoni f'temperatura 'l fuq minn 30 °C. **Tagħmilhiex** fil-friza.
Jekk is-suspensjoni tkun giet maħżuna fil-frigġ, ħalli s-suspensjoni taġġusta għat-temperatura tal-kamra qabel ma tiġbed id-doża rilevanti.
- Ħawwad is-suspensjoni **għal mill-inqas 60 sekonda** għall-preparazzjoni tal-bidu
- Ħawwad is-suspensjoni fil-flixxun **għal mill-inqas 10 sekondi** qabel kull għoti.
- Huwa importanti ħafna li jkun qed jingħata l-volum tad-doża preskritta ta' Xarelto.
 - Kun ċert/a li taf x'doża giet preskritta u l-frekwenza tal-għoti. Staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk ma tafx id-doża u l-frekwenza preskritti.

- Aġġusta s-siringa l-blu b'attenzjoni skont il-volum preskritt.
- Aġħti d-doża preskritta billi tuża s-siringa l-blu. Segwi l-istruzzjonijiet tat-tabib dwar kemm ta' spiss għandek tagħti d-doża preskritta kuljum.
- Iċċekkja jekk hemmx b'żieġaq tal-arja fis-siringa l-blu qabel l-għoti tas-suspensjoni orali.
- Jekk it-tifel/tifla tiegħek b'mod ripetut ma jihux/tihux id-doża meħtieġa kollha jew jobżoq/tobżoq xi f'it minnha 'l barra, ċempel lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek għal informazzjoni dwar x'għandek tagħmel.
- Bejn id-dożaġġ, aħżen is-suspensjoni orali fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Żomm l-Istruzzjonijiet dwar l-Użu sabiex tkun tista' tirreferi għalihom aktar tard waqt l-użu ta' Xarelto.

Kif għandek tuża Xarelto

- Xarelto suspensjoni huwa għal użu orali biss.
- Il-volum u l-frekwenza tal-għoti ta' Xarelto jiddependu mill-piż tat-tifel/tifla, għalhekk ser jinbidlu maż-żmien jekk it-tifel/tifla tiegħek jirċievi/tirċievi Xarelto għal żmien itwal.
 - It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser jgħidlek il-volum tad-doża t-tajjeb.
 - **Tibdix id-doża inti stess.**
 - **Dejjem** uża l-volum preskritt mit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek u ara li jkollok id-dożaġġ tal-għoti t-tajjeb miktub fuq il-parti ddedikata fin-naħa ta' barra tal-kaxxa. Jekk dan ma jkunx miktub fuq din il-parti, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek biex jipprovdu l-informazzjoni rilevanti.
- Segwi l-Istruzzjonijiet dwar l-Użu dettaljati mogħtija fil-kapitli t'hawn taħt.
- Oqgħod attent li ssegwi l-istruzzjonijiet dwar l-għoti:
 - Teħid: Tliet darbiet kuljum
 - Għoti: Madwar 8 sigħat bogħod minn xulxin mal-ikel

1. Preparazzjoni tas-suspensjoni orali

Pass 1.1: Preparazzjoni – Lesti

Il-preparazzjoni tas-suspensjoni issir darba għal kull pakkett ġdid.
Qabel tipprepara s-suspensjoni:



a. Aħsel idejk sewwa bis-sapun u wara dan nixxifhom



b. Iċċekkja id-data ta' skadenza fuq it-tikketta pprovduta fuq il-kaxxa. **Tużax** il-mediċina jekk il-mediċina tkun skadiet.

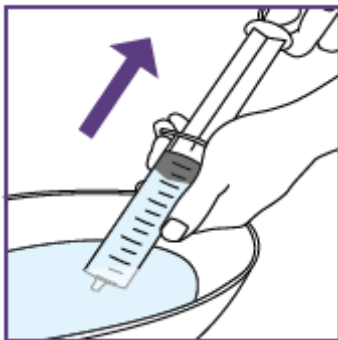
c. Ikseb l-oġġetti addizzjonali li ġejjin

- Kontenitur li fih mill-anqas 150 mL ta' ilma:
 - Ilma tal-vit frisk jew ilma minerali mingħajr gass
 - L-ilma għandu jkun f'temperatura tal-kamra
- Tixù biex tassorbi xi ilma żejjed

Pass 1.2: Imla l-volum ta' ilma meħtieġ

Kull darba li tibda pakkett ġdid, uża biss il-materjali l-ġodda li hemm fil-pakkett il-ġdid.

a. Oħroġ is-siringa għall-ilma.

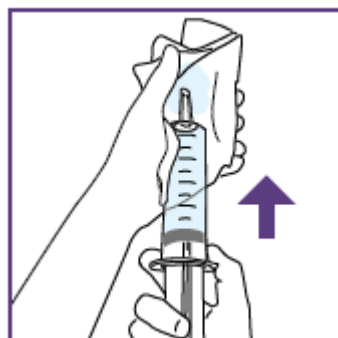


b. Għaddas il-fetha tas-siringa għall-ilma fil-kontenitur bl-ilma.

c. Iġbed volum ta' aktar minn 50 mL.

Biex tagħmel dan, iġbed il-bastun tal-plaġer lejk, u kun ċert/a li l-fetha tas-siringa tal-ilma tibqa' taħt il-wiċċ tal-ilma l-ħin kollu. Dan jevita bżieġaq tal-arja fis-siringa.

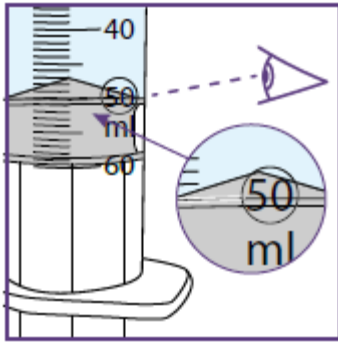
d. Oħroġ is-siringa mill-ilma.



e. Dawwar is-siringa għall-ilma b'mod li l-fetha tipponta 'l fuq.

→ Kwalunkwe bżieġaq tal-arja se jitilgħu 'l fuq meta żomm is-siringa wieqfa.

Tektek fuqha b'subgħajk biex tkompli tmexxi kwalunkwe bżieġaq tal-arja 'l fuq.

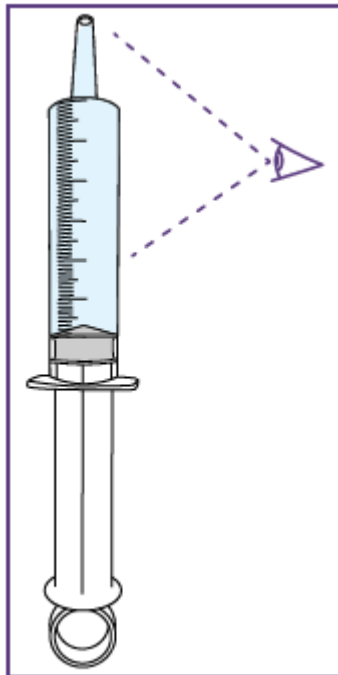


- f. Imbotta l-bastun tal-plaġer sakemm iċ-ċirku ta' fuq tal-plaġer jilhaq il-marka ta' 50 mL.
 → Meta tagħfas il-plaġer, jista' johroġ xi ilma mill-ponta tas-siringa għall-ilma. Dan l-ilma żejjed jista' jintmesaħ b'tixù.



Informazzjoni ta' Attenzjoni:

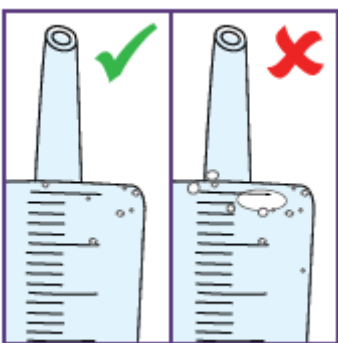
Iċ-ċirku ta' fuq tal-plaġer l-iswed **irid ikun eżattament bi dritt il-marka ta' 50 mL** biex tkun tista' tikseb il-konċentrazzjoni t-tajba tas-suspensjoni.



- g. Kompli zomm is-siringa tal-ilma bil-fetha thares 'il fuq u ċċekkja l-ilma fis-siringa b'attenzjoni:

- għall-volum it-tajjeb,
- għall-bżieġaq tal-arja.

Bżieġaq tal-arja żgħar mhumiex kritiċi iżda bżieġaq kbar tal-arja huma kritiċi. Ara hawn taht għal aktar spjegazzjoni dwar x'għandek tagħmel.



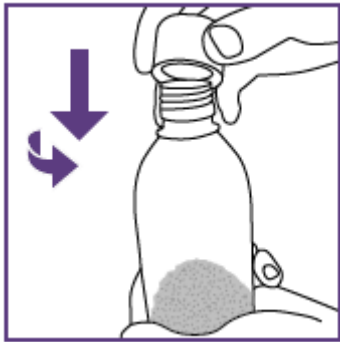
- h. **Jekk is-siringa ma tkunx mimlija tajjeb jew ikun fiha wisq arja:**

- Battal is-siringa
- Irrepeti passi b. sa h

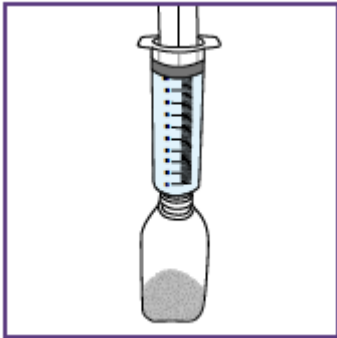
Pass 1.3: Żieda tal-ilma mal-granijiet

- a. **Jekk il-granijiet fil-flixxkun jidhru ċapep:**

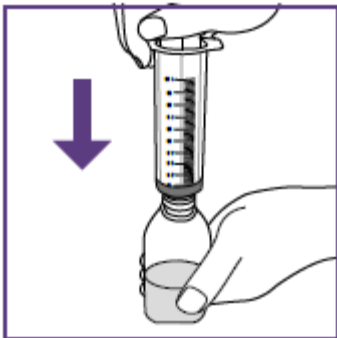
- Tektok il-flixxkun bil-mod fuq idejk.
- **Oqgħod attent** peress li l-flixxkun huwa magħmul mill-ħġieġ.



b. Iftah l-ghatu tal-flixxun li ma jinfetahx mit-tfal (imbotta 'l isfel u dawwar lejn ix-xellug).



c. Poġġi s-siringa mimlija bl-ilma fuq ix-xifer ta' fuq tal-fetha tal-flixxun



d. Żomm il-flixxun sew.

e. Aghfas il-bastun tal-planger 'l isfel bil-mod.

Il-volum shih tal-ilma irid jigi trasferit fil-flixxun.

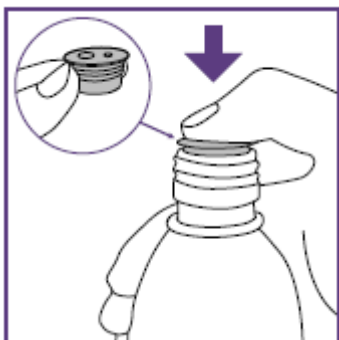
f. Armi s-siringa għall-ilma mal-iskart domestiku.

Pass 1.4: Kif twahhal l-adapter u thallat is-suspensjoni orali

L-adapter jintuża biex timla s-siringa l-blu bis-suspensjoni.

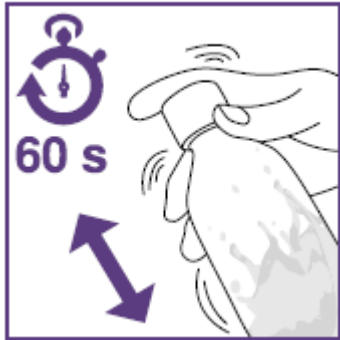
a. Nehhi l-adapter tal-flixxun mill-pakkett

b. Imbotta l-adapter kompletament fl-għonq tal-flixxun

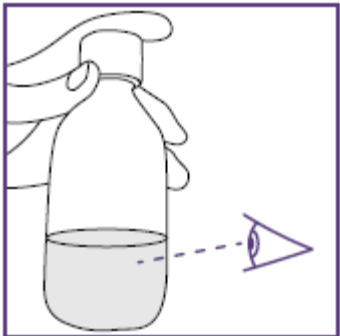




c. Ghalaq il-flixxun tajjed bl-ghatu bil-kamin.



d. Hawwad il-flixxun **bil-mod** għal **mill-anqas 60 sekonda**.
→ Dan sabiex tiġi pprovduta suspensjoni mħallta tajjed.



e. Iċċekkja li s-suspensjoni hija mħallta tajjed:

- bla ċapep
- bla materjal fil-qiegh.



Informazzjoni ta' Attenzjoni:

Biex tiġi garantita doża korretta, is-suspensjoni **ma jistax** ikollha ċapep jew materjal fil-qiegh.



f. **Jekk ikun hemm ċapep jew sediment** irrepeti passi d. sa f
→ Meta ma jifdalx ċapep jew sediment, is-suspensjoni tkun lesta għall-użu.

Iżżidx aktar ilma fil-flixxun.

Is-suspensjoni ddum tajba għal 14-il ġurnata f'temperatura tal-kamra.

g. Ikteb id-data ta' skadenza tas-suspensjoni li għadha kif ġiet ippreparata fuq it-tikketta tal-flixxun

Data meta ġiet ippreparata + 14-il ġurnata

L-istampa murija hija eżempju biss.

2. Issettjar tad-doża preskritta ma' kull siringa blu ġdida

Biex tevita doża eċċessiva jew doża baxxa hija mehtieġa doża eżatta tas-suspensjoni.

Qabel ma tiehu l-ewwel doża mill-flixxkun, is-siringa l-blu pprovduta tista' tiġi ppreparata skont id-doża preskritta mit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek. Din l-informazzjoni tista' tinstab fil-parti ddedikata fuq il-kaxxa. Jekk ma gietx inkluża informazzjoni hawnhekk erga' ċčekkja mat-tabib tat-tifel/tifla jew mal-ispizjar.

Wara l-issettjar tad-doża l-istess siringa l-blu tista' tintuża għal kull għoti mill-flixxkun tas-suspensjoni ppreparata f'pass 1.

Ladarba d-doża tkun ġiet iffissata fuq is-siringa l-blu, ma tistax tinbidel.

Is-siringa l-blu għandha skala (mL).

L-iskala tas-siringa l-blu ta' 1 mL tibda b'0.2 mL.

Il-marki tal-kejl jiżdiestu b'0.1 mL kull darba.

Nota:

Tnehhix it-tikketta li tista' titqaxxar qabel ma tiġi mġieghel tagħmel dan fl-Istruzzjonijiet dwar l-Użu.

Is-siringa l-blu għandha buttuna **hamra** biex taġġusta l-volum. Fil-bidu din il-buttuna hija mġhottija minn tikketta li tista' titqaxxar.

Billi tagħfas il-buttuna hamra l-volum tas-siringa huwa ssettjat; dan jista' jsir darba biss. **Tagħfasx** il-buttuna l-**hamra** qabel l-Istruzzjonijiet għall-użu jgħidulek tagħmel dan.

Ladarba tagħfas il-buttuna l-**hamra**, il-volum ma jistax jiġi aġġustat aktar.

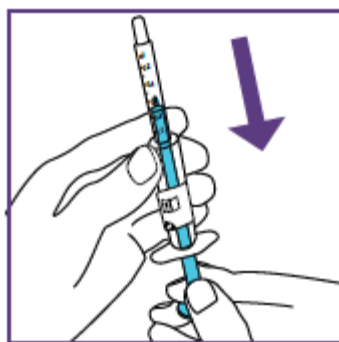


- a. Ara mill-ġdid id-doża pprovduta fil-post rispettiv fin-naħa ta' barra tal-kaxxa.

- b. **Jekk l-informazzjoni ma tkunx disponibbli:**

Staqsij lill-ispizjar jew lit-tabib tiegħek biex jipprovduha.

- c. Żomm is-siringa l-blu bil-fetha tippona 'l fuq



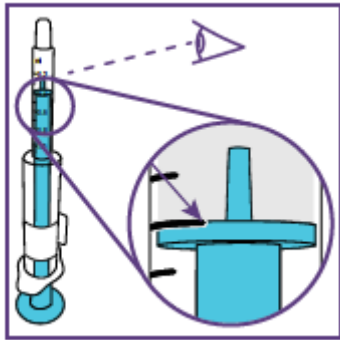
- d. Iġbed il-bastun tal-plaġer **bil-mod** sakemm il-margni ta' fuq jilhaq il-marka tal-volum li għandu jingħata.

→ Meta tmexxi l-bastun tal-plaġer, tista' tisma' "Klikk" għal kull pass tal-volum li jista' jiġi aġġustat.



Informazzjoni ta' Attenzjoni:

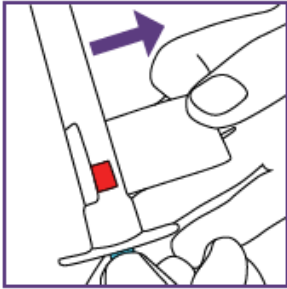
Ix-xifer ta' fuq tal-plaġer **irid ikun eżattament bi dritt** il-marka t-tajba tal-volum li għandu jingħata.



L-istampa murija hija eżempju biss. Il-volum tiegħek jista' jkun differenti.

Attenzjoni, tiġbidx il-plaġer aktar mill-volum li għandu jingħata.

Attenzjoni, tagħfasx fuq it-tikketta meta tiġbed il-plaġer.



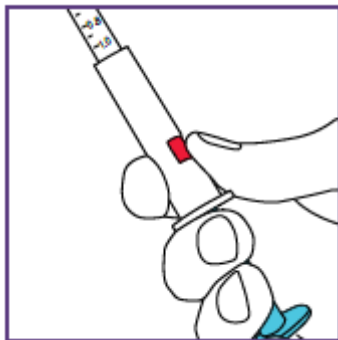
e. Nehhi it-tikketta tas-siringa l-blu **kompletament**.

→ Issa tista' tara l-buttuna l-**hamra** biex tissettja l-volum.

f. Iċċekkja il-pożizzjoni tal-plaġer mill-ġdid. Kun żgur li x-xifer ta' fuq tal-plaġer ikun eżattament bi dritt il-marka t-tajba tal-volum li għandu jingħata.

g. **Jekk il-pożizzjoni tal-plaġer il-blu ma taqbilx mal-volum meħtieġ:**

Aġġustah kif xieraq



h. Jekk il-pożizzjoni tal-plaġer il-blu taqbel mal-volum meħtieġ, aghfas il-buttuna l-**hamra** biex tissettja l-aġġustament.

→ Id-doża meħtieġa issa hija ssettjata.

→ Jekk tagħfas il-buttuna l-**hamra** ser tipproduci hoss ta' 'klikk' iehor.

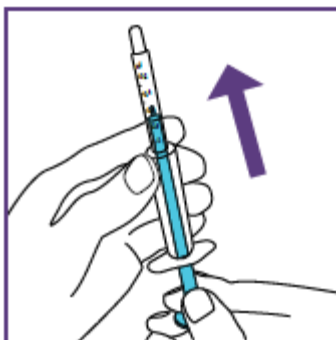
Wara dan l-hoss ta' 'klikk' mhux ser jinstema' aktar.



Informazzjoni ta' Attenzjoni:

Jekk tinnota li għet magħzula doża hażina (il-buttuna l-**hamra** għet magħfusa, meta l-plaġer kien f'pożizzjoni hażina) uża s-siringa l-blu żejda x-xierqa.

Irrepeti l-passi a. sa h. b'siringa blu ġdida.



i. Imbotta l-plaġer 'l fuq kompletament fis-siringa l-blu.

→ Issa s-siringa l-blu tista' tintuża.

3. Għoti tas-suspensjoni orali

Segwi l-passi deskritti hawn taht għal kull għoti meħtieġ.

Pass 3.1: Kif thallat is-suspensjoni orali

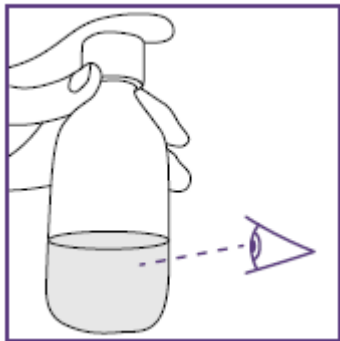


Informazzjoni ta' Attenzjoni:

Halli s-suspensjoni ta' għat-temperatura tal-kamra jekk tkun għet mażżuna fi frigg.



- a. Hawwad il-flixxun **bil-mod** għal **mill-anqas 10 sekondi** qabel kull doża.
→ Dan sabiex tiġi pprovduta suspensjoni mhallta tajjeb.



- b. Iċċekkja jekk is-suspensjoni tkunx imhallta tajjeb, jiġifieri:

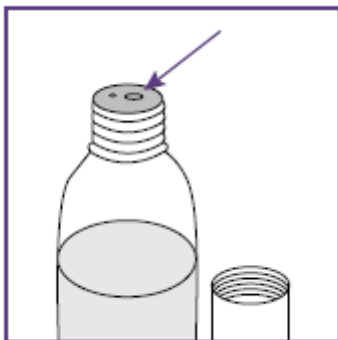
- bla ċapep
- bla materjal fil-qiegh.

- c. **Jekk ikun hemm ċapep jew materjal fil-qiegh:**

Irrepeti passi a. u b.



- d. Jekk thawwad jista' jwassal għall-formazzjoni ta' ragħwa. Halli l-flixxun joqgħod sakemm ir-ragħwa titlaq.



- e. Holl l-għatu tal-flixxun, iżda żomm l-adapter fuq il-flixxun.

Nota:

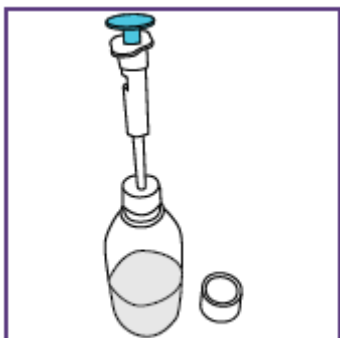
L-akbar fetħa li tidher fuq l-adapter tintuża biex twahħal is-siringa l-blu.

Is-superfiċje tal-adapter tal-flixxun ma jridx ikun imxarrab.

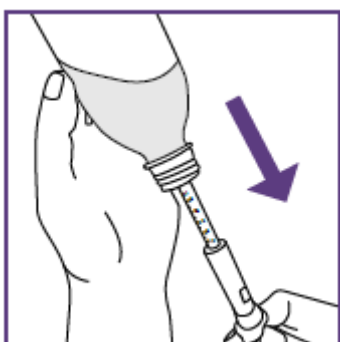
- f. **Jekk ikun hemm xi likwidu fuq l-adapter:**

Nehhi l-likwidu b'tixù nadifa

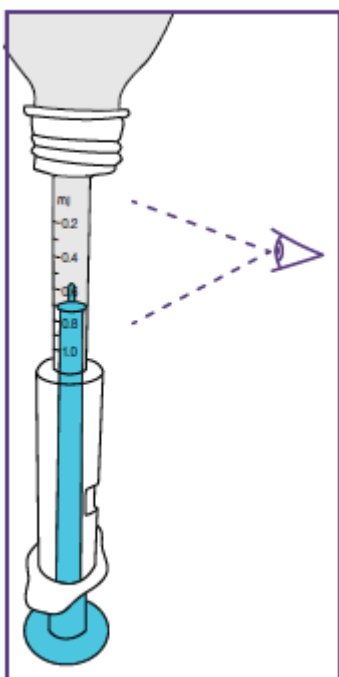
Pass 3.2: Kif tiġbed id-doża mehtieġa



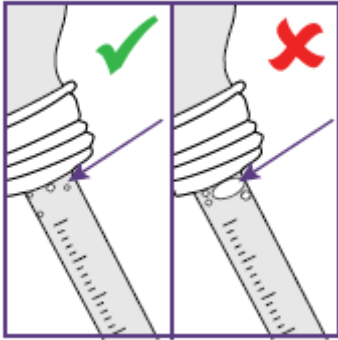
a. Żomm il-flixxun f'pożizzjoni wieqfa. Daħhal it-tarf tas-siringa l-blu **kompletament** fil-fetha l-kbira tal-adapter



b. Dawwar il-flixxun rasu 'l isfel.
c. Iġbed il-bastun il-blu tal-plaġer **bil-mod** sakemm jieqaf (jiġifieri sakemm tintlaħaq id-doża ssettjata).



d. B'attenzjoni ċekkja jekk hemmx arja fis-siringa l-blu. B'żieq tal-arja iżghar mhumiex kritiċi.

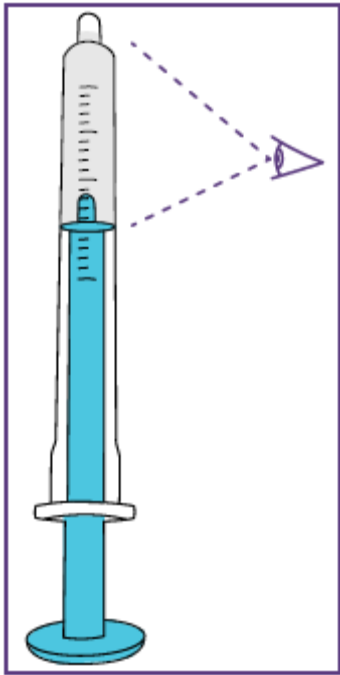


e. Jekk ikun hemm bżieaż tal-arja akbar:

- Itfa s-suspensjoni lura fil-flixxun billi timbotta l-bastun tal-plaġer lura kollu kemm hu fis-siringa l-blu.
- Irrepeti passi b. sa e.

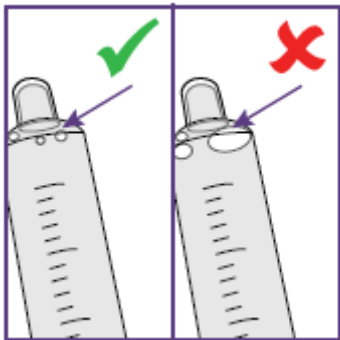
f. Poġġi l-flixxun lura f'pożizzjoni wieqfa.

g. **B'attenzjoni** aqla s-siringa l-blu minn mal-adapter



h. Żomm is-siringa l-blu wieqfa u ċekkja:

- li t-tarf tas-siringa l-blu ikun mimli
- jekk gietx mimlija d-doża t-tajba fis-siringa l-blu
- li m'hemmx bżieaż tal-arja kbar.



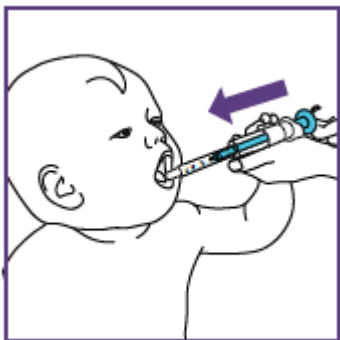
i. Jekk hemm bżieaż tal-arja akbar jew arja fit-tarf:

- Daħhal it-tarf tas-siringa l-blu mill-ġdid kompletament fil-fetha l-kbira tal-adapter
- Itfa s-suspensjoni lura fil-flixxun billi timbotta l-bastun tal-plaġer lura kollu kemm hu fis-siringa l-blu.
- Irrepeti passi b. sa h. sakemm ma jidhrux bżieaż kbar

j. Aghlaq il-flixxun bl-għatu bil-kamin.

Aġħti s-suspensjoni immedjatament wara li timla s-siringa l-blu (pass 3.3)

Pass 3.3: Ghoti tad-doża preskritta



- Poġġi s-siringa l-blu f'halq il-pazjent.
- Idderieġi l-ponta tagħha lejn il-ħaddejn biex il-pazjent ikun jista' jibla' b'mod naturali.
- Imbotta l-bastun tal-planger 'l isfel **bil-mod** sakemm il-planger jieqaf (is-siringa l-blu tkun kompletament vojta).
- Kun ċert/a li l-pazjent jibla' d-doża kollha.



Informazzjoni ta' Attenzjoni:

Il-pazjent irid jibla' d-doża kollha tal-mediċina.

Jekk id-doża b'mod ripetut ma tinbelax kollha jew jekk il-pazjent qed jirremetti, ikkonsulta lit-tabib tiegħek għal aktar istruzzjonijiet.



- Heġġeġ lill-pazjent biex jixrob porzjon tipiku wieħed ta' likwidu.
 - Għal tarbija ta' 6 xhur, pereżempju, dan jista' jkun ta' 20 mL.
 - Dan jista' jkun ukoll treddigh

4. Tindif u hażna

Is-siringa l-blu trid titnaddaf wara kull applikazzjoni.

Segwi l-passi elenkati hawn taht biex tnaddaf l-apparat. B'kollox, huma meħtieġa **tliet** ċikli ta' tindif biex jiġi żgurat tindif xieraq.

Qabel tibda, ser ikollok bżonn l-apparat li ġej għal pass 4.1:

- Ġib żewġ kontenituri (bħal tazza jew skutella)
 - kontenitur wieħed mimli b'ilma tax-xorb,
 - il-kontenitur l-ieħor vojta

Pass 4.1: Tindif




- a. Għaddas it-tarf tas-siringa l-blu fil-kontenitur tal-ilma.
- b. Iġbed ilma sakemm il-bastun tal-plaġer jieqaf.



- c. Battal is-siringa l-blu fil-kontenitur vojti ippreparat

- d. Irrepeti passi a. sa c. **darbtejn oħra.**
- e. Wara t-tindif, imbotta l-bastun tal-plaġer lura sakemm jieqaf.
- f. Ixxotta s-superficcje ta' barra tas-siringa b'tixù nadif

	Informazzjoni ta' Attenzjoni:
<ul style="list-style-type: none">▪ Tnaddafx is-siringa l-blu fil-magna li taħsel il-platti.▪ Qatt m'għandek tgħalli s-siringa l-blu.	


Pass 4.2: Hażna

- a. Aħżen is-siringa l-blu f' post nadif u xott sakemm terġa' tintuża, eż. zommha fil-kaxxa li Xarelto ngħatalek fiha.
Żomm 'il bogħod mid-dawl tax-xemx.

	Informazzjoni ta' Attenzjoni:
---	--------------------------------------

Is-siringa l-blu **tista' tintuża sa 14-il gurnata.**

- b. Aħżen is-suspensjoni f' temperatura taħt 30 °C.

	Informazzjoni ta' Attenzjoni:
---	--------------------------------------

Taghmilx is-suspensjoni fil-friża.

Is-suspensjoni ppreparata hija stabbli sa 14-il gurnata f' temperatura tal-kamra (id-data meta għiet ippreparata flimkien ma' 14-il gurnata oħra).

Żomm Xarelto fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Aħżen is-suspensjoni ppreparata f'pożizzjoni wieqfa.

5. Rimi

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

Istruzzjonijiet dwar l-Użu (IFU - *Instructions for Use*)

Istruzzjonijiet dwar l-Użu

Xarelto 1 mg/mL

Flixxun ta' 250 mL b'5.25 g ta' granijiet għall-preparazzjoni ta' suspensjoni orali

Ingredjent farmaċewtiku attiv: Rivaroxaban

Preparazzjoni u għoti tas-suspensjoni orali (tahlita ta' granijiet u ilma)

Glossarju u simboli

- Granijiet: trab (iprovdut fil-flixxun) li fih l-ingredjent farmaċewtiku attiv
- Siringa għall-ilma: siringa ta' 100 mL użata biex tkejjel u żżid 100 mL ta' ilma mal-flixxun li fih il-granijiet ta' Xarelto.
- Suspensjoni: tahlita ta' granijiet u ilma (għal għoti mill-ħalq)
- Siringa blu: siringa bi planġer blu biex tiġbed u tagħti Xarelto mill-ħalq.



Attenzjoni: Ikkonsulta l-Istruzzjonijiet dwar l-Użu għal informazzjoni rilevanti relatata mat-twissijiet u l-prekawzjonijiet.

Ikkonsulta l-Istruzzjonijiet dwar l-Użu (IFU - *Instructions for Use*).



Żomm 'il bogħod mid-dawl tax-xemx



Ipproteġi mill-umdità



Data tal-Manifattura



Data ta' skadenza



Numru ta' referenza



Numru tal-lott

Għal użu orali biss



Qabel tibda

- Aqra is-sezzjonijiet kollha tal-Istruzzjonijiet dwar l-Użu b'attenzjoni qabel ma tuża Xarelto għall-ewwel darba u qabel ma tagħti kull doża.
- Ara l-vidjow edukattiv li jista' jkun hemm aċċess għalih permezz tal-kodiċi QR muri fuq il-Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent li hija pprovduta ma' din il-medicina.
- Kun ċert li tifhem l-istruzzjonijiet qabel ma tibda. Jekk le, ċempel lit-tabib tiegħek.
- Aktar informazzjoni rigward Xarelto tista' tinstab fil-Fuljett ta' Tagħrif

Kontenut fil-pakkett

Kull kaxxa ta' Xarelto fiha l-komponenti li ġejjin:



Flixxun wiehed b'ghatu bil-kamin li ma jinfetahx mit-tfal li fih granijiet ta' Xarelto.



Siringa għall-ilma wahda ta' 100 mL ippakkjata (għall-użu ta' darba biss)

Is-siringa għall-ilma tintuża biex tingibed il-kwantità eżatta ta' ilma meħtieġ biex tipprepara s-suspensjoni ta' Xarelto.



Adapter tal-flixxun wiehed ippakkjat

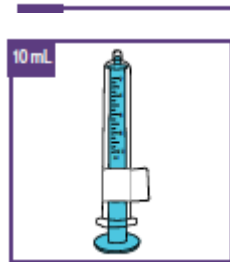
L-adapter jiddaħħal fl-għonq tal-flixxun li fih il-granijiet ta' Xarelto wara li l-kwantità eżatta ta' ilma tiġi miżjuda mal-flixxun.

Dan l-adapter tal-flixxun jgħaqqad is-siringa l-blu mal-flixxun biex jiġi żgurat li l-ammont korrett ta' suspensjoni jista' jingibed mill-flixxun fis-siringa l-blu.



2 siringi blu ta' 5 mL ippakkjati (wahda hija siringa żejda):

Din is-siringa l-blu tintuża biex tagħti volumi sa 5 mL



2 siringi blu ta' 10 mL ippakkjati (wahda hija siringa żejda):

Din is-siringa l-blu tintuża biex tagħti volumi minn 5 mL sa 10 mL.

Uża s-siringa l-blu xierqa għall-volum ta' suspensjoni li għandu jingħata. Is-siringi l-blu għandhom buttuna **ħamra** taħt it-tikketta. Din il-buttuna sservi biex tiffissa l-volum ta' dożaġġ meħtieġ. Żomm it-tikketta f'dan il-post fuq is-siringa l-blu sakemm tingħata istruzzjonijiet biex tneħhiha.



1 Istruzzjonijiet dwar l-Użu (IFU - *Instructions for Use*) (dan id-dokument)

L-IFU fih deskrizzjoni tal-preparazzjoni tas-suspensjoni u dwar kif is-siringa l-blu tiġi ppreparata u mmaniġġjata.



1 Fuljett ta' Tagħrif

Jipprovdi informazzjoni importanti dwar Xarelto.



1 Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent

Informazzjoni importanti f'każ ta' emerġenza.

Għandha tinżamm mal-pazjent il-ħin kollu u tiġi pprezentata lil kull tabib jew dentist qabel it-trattament



Informazzjoni ta' Attenzjoni:

Tneħhix il-komponenti singoli mill-pakkett tagħhom qabel l-istruzzjonijiet jgħidulek tagħmel dan.

Tużax Xarelto jekk xi waħda mill-partijiet tkun infetħet jew ikollha l-ħsara.

Tużax Xarelto wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kaxxa.

Twissijiet u prekawzjonijiet

- Uża **biss** ilma tax-xorb mingħajr gass biex tipprepara s-suspensjoni biex tevita bzieżaq. Dan ifisser li tista' tuża kwalunkwe waħda minnhom.
 - ilma tal-vit frisk jew
 - ilma minerali mingħajr gass (mhux effervexxenti)
- Huwa importanti ħafna li l-ammont preċiż ta' ilma jiżdied mal-granijiet fil-flixxun biex tiġi żgurata l-konċentrazzjoni korretta ta' Xarelto.
 - Uża s-siringa għall-ilma biex tkejjel 100 mL ta' ilma, ara hawn taht għal aktar informazzjoni.
 - Kejjel l-ammont ta' ilma li għandu jiżdied mal-flixxun b'attenzjoni kbira.
- Wara l-preparazzjoni, is-suspensjoni tista' tintuża għal 14-il ġurnata jekk tinhażen f'temperatura tal-kamra.

Kun ċert/a li tikteb id-data ta' skadenza tas-suspensjoni (id-data meta giet ippreparata b'zieda ta' 14-il ġurnata) fil-parti ddedikata fuq it-tikketta tal-flixxun.
- **Taħzinx** is-suspensjoni f'temperatura 'l fuq minn 30 °C. **Tagħmilhiex** fil-friza.

Jekk is-suspensjoni tkun giet maħżuna fil-frigġ, ħalli s-suspensjoni taġġusta għat-temperatura tal-kamra qabel ma tiġbed id-doża rilevanti.
- Ħawwad is-suspensjoni **għal mill-inqas 60 sekonda** għall-preparazzjoni tal-bidu
- Ħawwad is-suspensjoni fil-flixxun **għal mill-inqas 10 sekondi** qabel kull għoti.
- Huwa importanti ħafna li jkun qed jingħata l-volum tad-doża preskritta ta' Xarelto.
 - Kun ċert/a li taf x'doża giet preskritta u l-frekwenza tal-għoti. Staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk ma tafx id-doża u l-frekwenza preskritti.
 - Aġġusta s-siringa l-blu b'attenzjoni skont il-volum preskritt.
 - Aġti d-doża preskritta billi tuża s-siringa l-blu. Segwi l-istruzzjonijiet tat-tabib dwar kemm ta' spiss għandek tagħti d-doża preskritta kuljum.
 - Iċċekkja jekk hemmx bzieżaq tal-arja fis-siringa l-blu qabel l-għoti tas-suspensjoni orali.
- Jekk it-tifel/tifla tiegħek b'mod ripetut ma jhux/tihux id-doża meħtieġa kollha jew jobżoq/tobżoq xi ftit minnha 'l barra, ċempel lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek għal informazzjoni dwar x'għandek tagħmel.
- Bejn id-dożaġġ, aħżen is-suspensjoni orali fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Żomm l-Istruzzjonijiet dwar l-Użu sabiex tkun tista' tirreferi għalihom aktar tard waqt l-użu ta' Xarelto.

Kif għandek tuża Xarelto

- Xarelto suspensjoni huwa għal użu orali biss.
- Il-volum u l-frekwenza tal-għoti ta' Xarelto jiddependu mill-piż tat-tifel/tifla, għalhekk ser jinbidlu maż-żmien jekk it-tifel/tifla tiegħek jirċievi/tirċievi Xarelto għal żmien itwal.
 - It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser jgħidlek il-volum tad-doża t-tajjeb u l-frekwenza tal-għoti.
 - **Tibdix id-doża inti stess.**
 - **Dejjem** uża l-volum preskritt mit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek u ara li jkollok id-dożaġġ u l-frekwenza tal-għoti t-tajba miktuba fuq il-parti ddedikata fin-naħa ta' barra tal-kaxxa. Jekk dan ma jkunx miktub fuq din il-parti, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek biex jipprovdu l-informazzjoni rilevanti.
- Segwi l-Istruzzjonijiet dwar l-Użu dettaljati mogħtija fil-kapitli t'hawn taht.
- Oqgħod attent li ssegwi l-istruzzjonijiet dwar l-għoti:

Tehid	Punt ta' ħin tal-għoti	Intervall ta' ħin bejn għoti u iehor
-------	------------------------	--------------------------------------

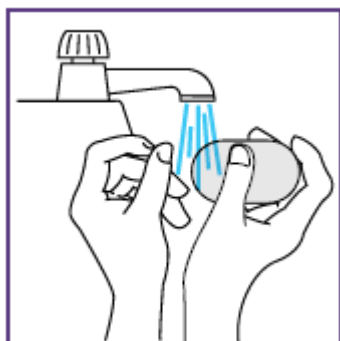
darba kuljum	mal-ghoti ta' ikel jew waqt ikla	madwar 24 siegħa bogħod minn xulxin
darbtejn kuljum		madwar 12-il siegħa bogħod minn xulxin
tliet darbiet kuljum		madwar 8 sigħat bogħod minn xulxin

1. Preparazzjoni tas-suspensjoni orali

Pass 1.1: Preparazzjoni – Lesti

Il-preparazzjoni tas-suspensjoni issir darba għal kull pakkett ġdid.

Qabel tipprepara s-suspensjoni:



a. Aħsel idejk sewwa bis-sapun u wara dan nixxifhom



b. Iċċekkja id-data ta' skadenza fuq it-tikketta pprovduta fuq il-kaxxa. **Tużax** il-medicina jekk il-medicina tkun skadjet.

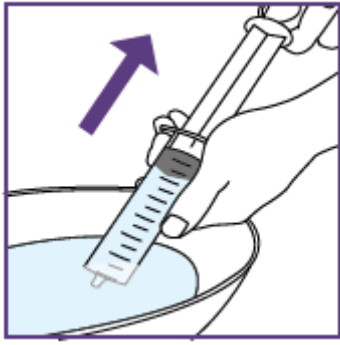
c. Ikseb l-oġġetti addizzjonali li ġejjin

- Kontenitur li fih mill-anqas 150 mL ta' ilma:
 - Ilma tal-vit frisk jew ilma minerali mingħajr gass
 - L-ilma għandu jkun f'temperatura tal-kamra
- Tixù biex tassorbi xi ilma żejjed

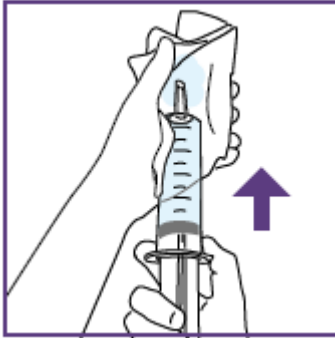
Pass 1.2: Imla l-volum ta' ilma meħtieġ

Kull darba li tibda pakkett ġdid, uża biss il-materjali l-ġodda li hemm fil-pakkett il-ġdid.

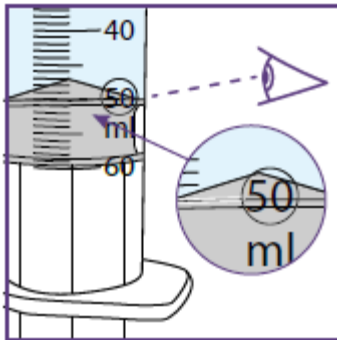
a. Ohroġ is-siringa għall-ilma.



- b. Għaddas il-fetha tas-siringa għall-ilma fil-kontenitur bl-ilma.
 c. Iġbed volum ta' aktar minn 100 mL.
 Biex tagħmel dan, iġbed il-bastun tal-plaġer lej, u kun ċert/a li l-fetha tas-siringa tal-ilma tibqa' taħt il-wiċċ tal-ilma l-ħin kollu. Dan jevita bżieġaq tal-arja fis-siringa.
 d. Oħroġ is-siringa mill-ilma.



- e. Dawwar is-siringa għall-ilma b'mod li l-fetha tipponta 'l fuq.
 → Kwalunkwe bżieġaq tal-arja se jitilgħu 'l fuq meta żomm is-siringa wieqfa.
 Tektek fuqha b'subgħajk biex tkompli tmexxi kwalunkwe bżieġaq tal-arja 'l fuq.

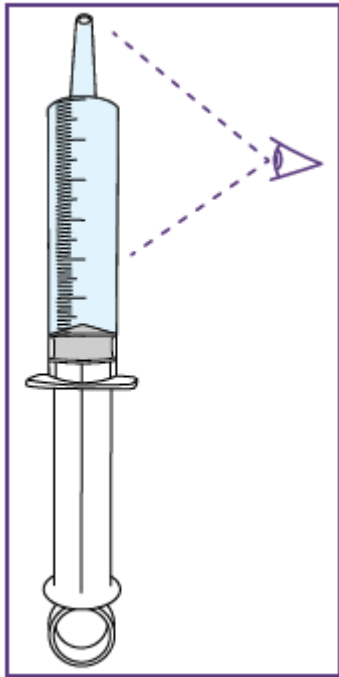


- f. Imbotta l-bastun tal-plaġer sakemm iċ-ċirku ta' fuq tal-plaġer jilhaq il-marka ta' 100 mL.
 → Meta tagħfas il-plaġer, jista' johroġ xi ilma mill-ponta tas-siringa għall-ilma. Dan l-ilma żejjed jista' jintmesaħ b'tixù.



Informazzjoni ta' Attenzjoni:

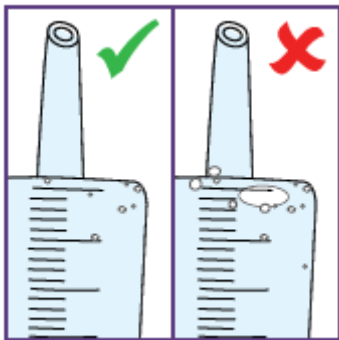
Iċ-ċirku ta' fuq tal-plaġer l-iswed **irid ikun eżattament bi dritt il-marka ta' 100 mL** biex tkun tista' tikseb il-konċentrazzjoni t-tajba tas-suspensjoni.



g. Komplj żomm is-siringa tal-ilma bil-fetħa thares 'il fuq u ċċekkja l-ilma fis-siringa b'attenzjoni:

- għall-volum it-tajjeb,
- għall-bżieżaq tal-arja.

Bżieżaq tal-arja żgħar mhumiex kritiċi iżda bżieżaq kbar tal-arja huma kritiċi. Ara hawn taħt għal aktar spjegazzjoni dwar x'għandek tagħmel.



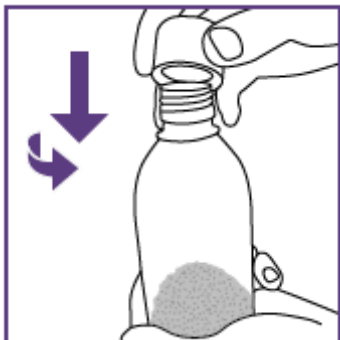
h. **Jekk is-siringa ma tkunx mimlija tajjeb jew ikun fiha wisq arja:**

- Battal is-siringa
- Irrepeti passi b. sa h

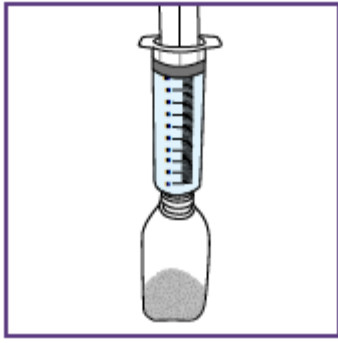
Pass 1.3: Żieda tal-ilma mal-granijiet

b. **Jekk il-granijiet fil-flixkun jidhru ċapep:**

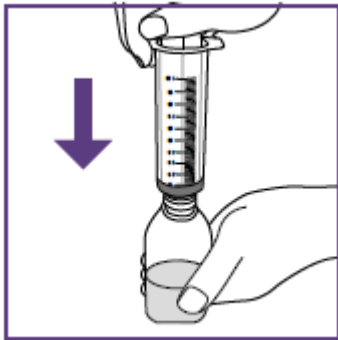
- Tektek il-flixkun bil-mod fuq idejk.
- **Oqgħod attent** peress li l-flixkun huwa magħmul mill-ħgieg.



b. Iftaħ l-għatu tal-flixkun li ma jinfetaħx mit-tfal (imbotta 'l isfel u dawwar lejn ix-xellug).



c. Poġġi s-siringa mimlija bl-ilma fuq ix-xifer ta' fuq tal-fetha tal-flixxun



g. Żomm il-flixxun sew.

h. Aghfas il-bastun tal-plaġer 'l isfel bil-mod.

Il-volum sħiħ tal-ilma irid jiġi trasferit fil-flixxun.

i. Armi s-siringa għall-ilma mal-iskart domestiku.

Pass 1.4: Kif twahhal l-adapter u thallat is-suspensjoni orali

L-adapter jintuża biex timla s-siringa l-blu bis-suspensjoni.

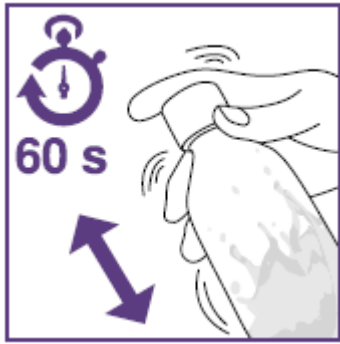
a. Nehhi l-adapter tal-flixxun mill-pakkett

b. Imbotta l-adapter kompletament fl-għonq tal-flixxun

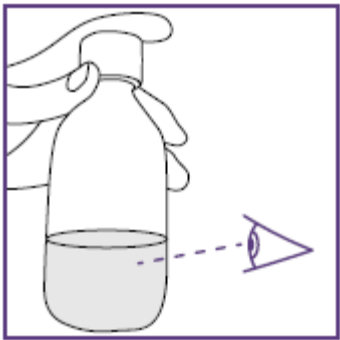


c. Ghalaq il-flixxun tajjeb bl-għatu bil-kamin.





d. Hawwad il-flixxun **bil-mod** għal **mill-anqas 60 sekonda**.
 → Dan sabiex tiġi pprovduta suspensjoni mħallta tajjeb.



e. Iċċekkja li s-suspensjoni hija mħallta tajjeb:

- bla ċapep
- bla materjal fil-qiegħ.



Informazzjoni ta' Attenzjoni:

Biex tiġi garantita doża korretta, is-suspensjoni **ma jistax** ikollha ċapep jew materjal fil-qiegħ.



f. **Jekk ikun hemm ċapep jew sediment** irrepeti passi d. sa f
 → Meta ma jifdalx ċapep jew sediment, is-suspensjoni tkun lesta għall-użu.

Iżżidx aktar ilma fil-flixxun.

Is-suspensjoni ddum tajba għal 14-il ġurnata f'temperatura tal-kamra.

g. Ikteb id-data ta' skadenza tas-suspensjoni li għadha kif ġiet ippreparata fuq it-tikketta tal-flixxun

Data meta ġiet ippreparata + 14-il ġurnata

L-istampa murija hija eżempju biss.

2. Issettjar tad-doża preskritta ma' kull siringa blu ġdida

Biex tevita doża eċċessiva jew doża baxxa hija meħtieġa doża eżatta tas-suspensjoni.

Qabel ma tiehu l-ewwel doża mill-flixxun, is-siringa l-blu pprovduta tista' tiġi ppreparata skont id-doża preskritta mit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek. Din l-informazzjoni tista' tinstab fil-parti ddedikata fuq il-kaxxa. Jekk ma ġietx inkluża informazzjoni hawnhekk erga' ċċekkja mat-tabib tat-tifel/tifla jew mal-ispizjar.

Wara l-issettjar tad-doża l-istess siringa l-blu tista' tintuża għal kull għoti mill-flixxun tas-suspensjoni ppreparata f'pass 1.

Ladarba d-doża tkun ġiet iffissata fuq is-siringa l-blu, ma tistax tinbidel.

Pass 2.1: Għażla ta' siringa blu xierqa

Apparati ta' dożaġġ b'kapacitajiet differenti huma nkluzi f'dan il-pakkett:

siringi blu ta' 5 mL għal doži minn 1 mL sa 5 mL

siringa blu ta' 10 mL għal dozi minn 5 mL sa 10 mL

- a. Aghzel is-siringa l-blu adattata abbażi tad-doża preskritta mit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek.
Is-siringi l-blu l-oħra mhumiex meħtieġa.
- b. Neħhi s-siringa l-blu mill-pakkett.

Nota:

Tnehhix it-tikketta li tista' titqaxxar qabel ma tiġi mgieghel tagħmel dan fl-Istruzzjonijiet dwar l-Użu.

Is-siringa l-blu għandha buttuna **ħamra** biex taġġusta l-volum. Fil-bidu din il-buttuna hija mgħottija minn tikketta li tista' titqaxxar.

Billi tagħfas il-buttuna ħamra l-volum tas-siringa huwa ssettjat; dan jista' jsir darba biss. **Tagħfasx** il-buttuna l-**ħamra** qabel l-Istruzzjonijiet dwar l-Użu jgħidulek tagħmel dan.

Ladarba tagħfas il-buttuna l-**ħamra**, il-volum ma jistax jiġi aġġustat aktar.

Pass 2.2: Issettjar tad-doża meħtieġa fuq siringa blu ġdida

Is-siringa l-blu għandha skala (mL).

L-iskala tas-siringa l-blu ta' 5 mL tibda b'1 mL. Il-marki tal-kejl jiżdiedu b'0.2 mL kull darba.

L-iskala tas-siringa l-blu ta' 10 mL tibda b'2 mL. Il-marki tal-kejl jiżdiedu b'0.5 mL kull darba.



- a. Ara mill-ġdid id-doża pprovduta fil-post rispettiv fin-naħa ta' barra tal-kaxxa.

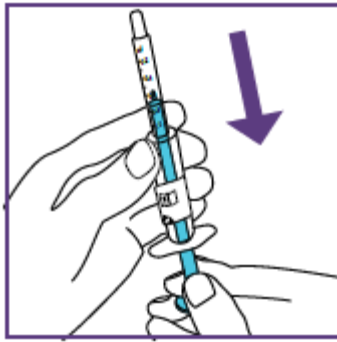
Nota:

Uża s-siringa l-blu ta' 10 mL għal dozi preskritti ta' aktar minn 10 mL kif ġej:

Doża ta' 15 mL: 2 x siringi blu ta' 7.5 mL

Doża ta' 20 mL: 2 x siringi blu ta' 10 mL

- b. **Jekk l-informazzjoni ma tkunx disponibbli:**
Staqsij lill-ispizjar jew lit-tabib tiegħek biex jipprovduha.
- c. Żomm is-siringa l-blu bil-fetha tippona 'l fuq

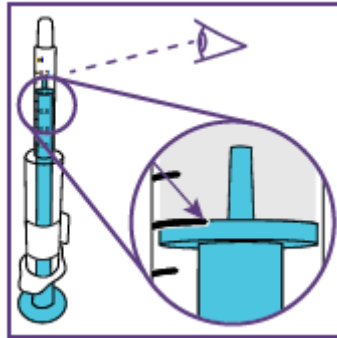


- d. Iġbed il-bastun tal-plaġer **bil-mod** sakemm il-marġni ta' fuq jilhaq il-marka tal-volum li għandu jingħata.
 → Meta tmexxi l-bastun tal-plaġer, tista' tisma' "Klikk" għal kull pass tal-volum li jista' jiġi aġġustat.



Informazzjoni ta' Attenzjoni:

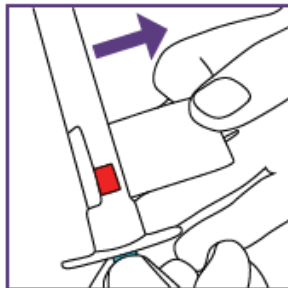
Ix-xifer ta' fuq tal-plaġer **irid ikun eżattament bi dritt** il-marka t-tajba tal-volum li għandu jingħata.



L-istampa muriġa hija eżempju biss. Il-volum tiegħek jista' jkun differenti.

Attenzjoni, tiġbidx il-plaġer aktar mill-volum li għandu jingħata.

Attenzjoni, tagħfasx fuq it-tikketta meta tiġbed il-plaġer.



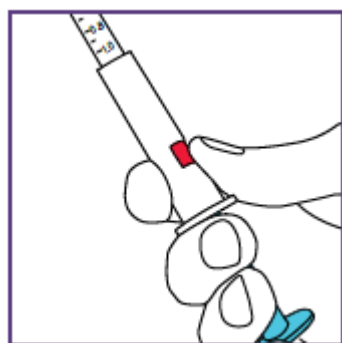
- e. Nehhi it-tikketta tas-siringa l-blu **kompletament**.

→ Issa tista' tara l-buttna l-**hamra** biex tissettja l-volum.

- f. Iċċekkja il-pożizzjoni tal-plaġer mill-ġdid. Kun żgur li x-xifer ta' fuq tal-plaġer ikun eżattament bi dritt il-marka t-tajba tal-volum li għandu jingħata.

- g. **Jekk il-pożizzjoni tal-plaġer il-blu ma taqbilx mal-volum meħtieġ:**

Aġġustah kif xieraq



- h. Jekk il-pożizzjoni tal-plaġer il-blu taqbel mal-volum meħtieġ, aghfas il-buttna l-**hamra** biex tissettja l-aġġustament.

→ Id-doża meħtieġa issa hija ssettjata.

→ Jekk tagħfas il-buttna l-**hamra** ser tipproduci hoss ta' 'klikk' ieħor.

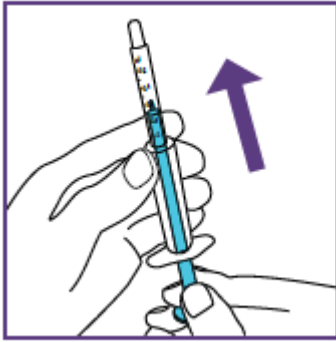
Wara dan l-hoss ta' 'klikk' mhux ser jinstema' aktar.



Informazzjoni ta' Attenzjoni:

Jekk tinnota li giet magħzula doża hażina (il-buttna l-**hamra** giet magħfusa, meta l-plaġer kien f'pożizzjoni hażina) uża s-siringa l-blu żejda x-xierqa.

Irrepeti l-passi a. sa h. b'siringa blu ġdida.



- i. Imbotta l-plaġer 'l fuq kompletament fis-siringa l-blu.
→ Issa s-siringa l-blu tista' tintuża.

3. Għoti tas-suspensjoni orali

Segwi l-passi deskritti hawn taht għal kull għoti meħtieġ.

Pass 3.1: Kif thallat is-suspensjoni orali

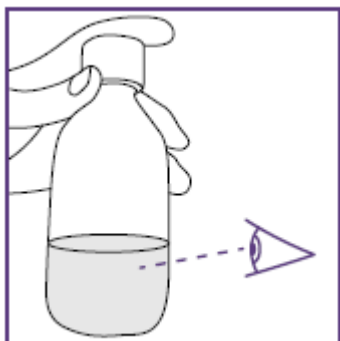


Informazzjoni ta' Attenzjoni:

Halli s-suspensjoni taġġusta għat-temperatura tal-kamra jekk tkun ġiet maħzuna fi frigg.



- a. Hawwad il-flixxun **bil-mod** għal **mill-anqas 10 sekondi** qabel kull doża.
→ Dan sabiex tiġi pprovduta suspensjoni mħallta tajjeb.



- b. Iċċekkja jekk is-suspensjoni tkunx imħallta tajjeb, jiġifieri:

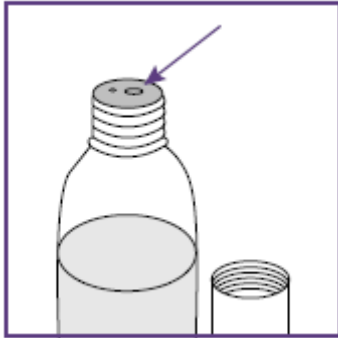
- bla ċapep
- bla materjal fil-qiegh.

- c. **Jekk ikun hemm ċapep jew materjal fil-qiegh:**

Irrepeti passi a. u b.



d. Jekk thawwad jista' jwassal għall-formazzjoni ta' ragħwa. Ħalli l-flixxun joqgħod sakemm ir-ragħwa titlaq.



e. Ħoll l-ġhatu tal-flixxun, iżda żomm l-adapter fuq il-flixxun.

Nota:

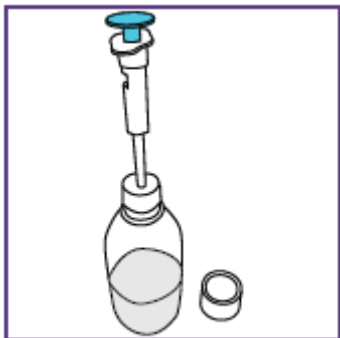
L-akbar fetha li tidher fuq l-adapter tintuża biex twahħal is-siringa l-blu.

Is-superfiċje tal-adapter tal-flixxun ma jridx ikun imxarrab.

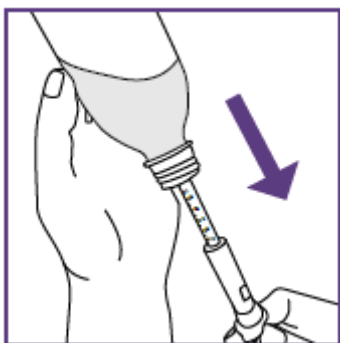
f. **Jekk ikun hemm xi likwidu fuq l-adapter:**

Nehhi l-likwidu b'tixù nadifa

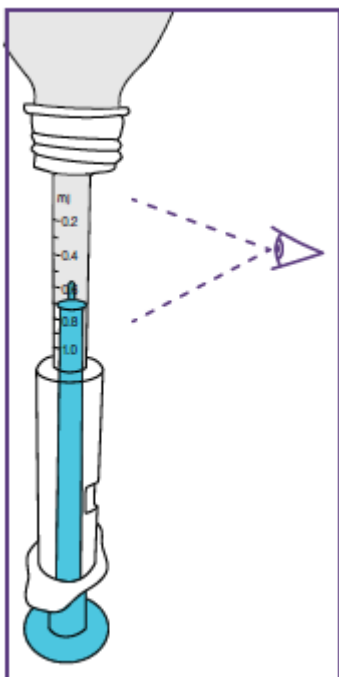
Pass 3.2: Kif tiġbed id-doża mehtieġa



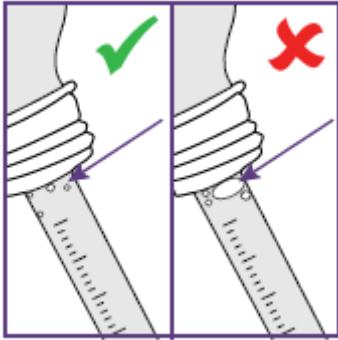
a. Żomm il-flixxun f'pożizzjoni wieqfa. Daħhal it-tarf tas-siringa l-blu **kompletament** fil-fetha l-kbira tal-adapter



b. Dawwar il-flixxun rasu 'l isfel.
c. Iġbed il-bastun il-blu tal-plaġer **bil-mod** sakemm jieqaf (jiġifieri sakemm tintlaħaq id-doża ssettjata).



d. B'attenzjoni ċekkja jekk hemmx arja fis-siringa l-blu. B'żieqaq tal-arja iżghar mhumiex kritiċi.

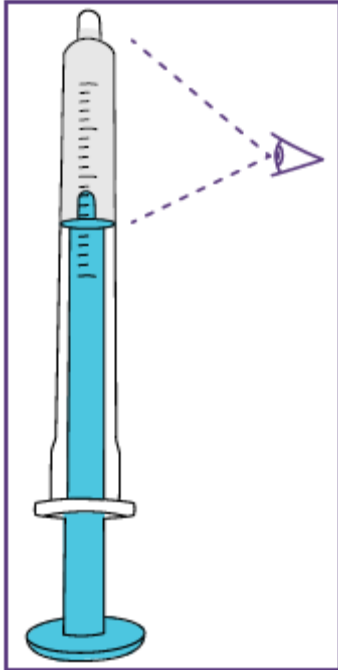


e. Jekk ikun hemm bżieaż tal-arja akbar:

- Itfa s-suspensjoni lura fil-flixxun billi timbotta l-bastun tal-plaġer lura kollu kemm hu fis-siringa l-blu.
- Irrepeti passi b. sa e.

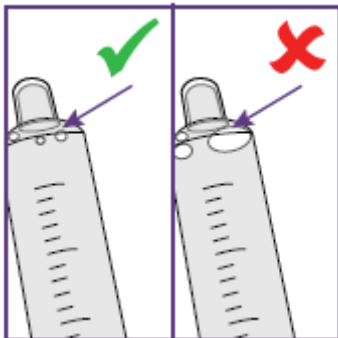
f. Poġġi l-flixxun lura f'pożizzjoni wieqfa.

g. **B'attenzjoni** aqla s-siringa l-blu minn mal-adapter



h. Żomm is-siringa l-blu wieqfa u ċekkja:

- li t-tarf tas-siringa l-blu ikun mimli
- jekk gietx mimlija d-doża t-tajba fis-siringa l-blu
- li m'hemmx bżieaż tal-arja kbar.



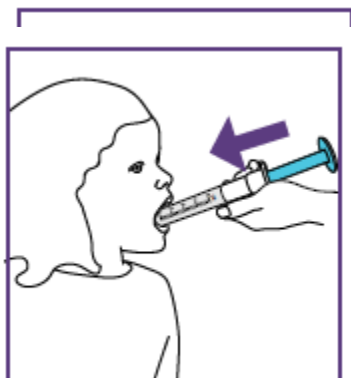
i. Jekk hemm bżieaż tal-arja akbar jew arja fit-tarf:

- Daħhal it-tarf tas-siringa l-blu mill-ġdid kompletament fil-fetha l-kbira tal-adapter
- Itfa s-suspensjoni lura fil-flixxun billi timbotta l-bastun tal-plaġer lura kollu kemm hu fis-siringa l-blu.
- Irrepeti passi b. sa h. sakemm ma jidhrux bżieaż kbar

j. Aghlaq il-flixxun bl-għatu bil-kamin.

Agħti s-suspensjoni immedjatament wara li timla s-siringa l-blu (pass 3.3)

Pass 3.3: Ghoti tad-doża preskritta



- Poġġi s-siringa l-blu f'halq il-pazjent.
- Idderieġi l-ponta tagħha lejn il-ħaddejn biex il-pazjent ikun jista' jibla' b'mod naturali.
- Imbotta l-bastun tal-plaġer 'l isfel **bil-mod** sakemm il-plaġer jieqaf (is-siringa l-blu tkun kompletament vojta).
- Kun ċert/a li l-pazjent jibla' d-doża kollha.



Informazzjoni ta' Attenzjoni:

Il-pazjent irid jibla' d-doża kollha tal-mediċina.

Jekk id-doża ma tinbelax kollha b'mod ripetut jew jekk il-pazjent qed jirremetti, ikkonsulta lit-tabib tiegħek għal aktar istruzzjonijiet.



- Heġġeġ lill-pazjent biex jixrob porzjon tipiku wieħed ta' likwidu.
 - Għal tarbija ta' 6 xhur, pereżempju, dan jista' jkun ta' 20 mL.
 - Dan jista' jkun ukoll treddiġh
 - Għal adolexxent jista' jkun volum sa 240 mL

4. Tindif u hażna

Is-siringa l-blu trid titnaddaf wara kull applikazzjoni.

Segwi l-passi elenkati hawn taħt biex tnaddaf l-apparat. B'kollox, huma meħtieġa **tliet** ċikli ta' tindif biex jiġi żgurat tindif xieraq.

Qabel tibda, ser ikollok bżonn l-apparat li ġej għal pass 4.1:

- Ġib żewġ kontenituri (bħal tazza jew skutella)
 - kontenitur wieħed mimli b'ilma tax-xorb,
 - il-kontenitur l-ieħor vojta

Pass 4.1: Tindif



- a. Ghaddas it-tarf tas-siringa l-blu fil-kontenitur tal-ilma.
- b. Iġbed l-ilma sakemm il-bastun tal-plaġer jicqaf.



- c. Battal is-siringa l-blu fil-kontenitur vojta ippreparat

- d. Irrepeti passi a. sa c. **darbtejn oħra.**
- e. Wara t-tindif, imbotta l-bastun tal-plaġer lura sakemm jicqaf.
- f. Ixxotta s-superficcje ta' barra tas-siringa b'tixù nadif

	Informazzjoni ta' Attenzjoni:
<ul style="list-style-type: none">▪ Tnaddafx is-siringa l-blu fil-magna li taħsel il-platti.▪ Qatt m'għandek tgħalli s-siringa l-blu.	

Pass 4.2: Hażna

- c. Aħżen is-siringa l-blu f' post nadif u xott sakemm terġa' tintuża, eż. zommha fil-kaxxa li Xarelto ngħatalek fiha.

- a. .
Żomm 'il bogħod mid-dawl tax-xemx.

	Informazzjoni ta' Attenzjoni:
--	--------------------------------------

Is-siringa l-blu **tista' tintuża sa 14-il gurnata.**

- b. Aħżen is-suspensjoni f' temperatura taħt 30 °C.

	Informazzjoni ta' Attenzjoni:
--	--------------------------------------

Taghmilx is-suspensjoni fil-friża.

Is-suspensjoni ppreparata hija stabbli sa 14-il gurnata f' temperatura tal-kamra (id-data meta giet ippreparata flimkien ma' 14-il gurnata oħra).

Żomm Xarelto fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

Aħżen is-suspensjoni ppreparata f'pożizzjoni wieqfa.

5. Rimi

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

Anness IV

**Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini
tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal rivaroxaban, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

B'konsiderazzjoni tad-*data* disponibbli dwar "nefropatija relatata ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem" (ARN - *anticoagulant related nephropathy*) mil-letteratura u minn rapporti spontanji, il-PRAC iqis li relazzjoni kawżali bejn rivaroxaban u ARN hija tal-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom rivaroxaban għandha tiġi emendata skont dan

Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal rivaroxaban is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom rivaroxaban mhux mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq għandhom ikunu varjati.