

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לרופא

תאריך: 23 בספטמבר 2012

שם תכשיר באנגלית: Xarelto 10mg

מספר רישום: 142-57-31927-01

142-57-31927-00

שם בעל הרישום: Bayer Israel Ltd

השינויים בעלון מסומנים על רקע צהוב

| פרטים על השינויים המבוקשים | | |
|--|---|-------------------|
| טקסט חדש | טקסט נוכחי | פרק בעלון |
| Hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk including cirrhotic patients with Child Pugh B and C (see section 5.2). | Hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk (see section 5.2). | Contraindications |

Haemorrhagic risk

Several sub-groups of patients, as detailed below, are at increased risk of bleeding. These patients are to be carefully monitored for signs and symptoms of bleeding complications and anaemia after initiation of treatment.

Renal impairment

In patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) rivaroxaban plasma levels may be significantly increased (1.6-fold on average) which may lead to an increased bleeding risk.

Interaction with other medicinal products

The use of Xarelto is not recommended in patients receiving concomitant systemic treatment with azole-antimycotics (such as ketoconazole, itraconazole, voriconazole and posaconazole) or HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir). These active substances are strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp and therefore may increase rivaroxaban plasma concentrations to a clinically relevant degree (2.6fold on average) which may lead to an increased bleeding risk (see section 4.5).

Haemorrhagic risk

Several sub-groups of patients, as detailed below, are at increased risk of bleeding. These patients are to be carefully monitored for signs of bleeding complications after initiation of treatment.

Renal impairment

In patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) rivaroxaban plasma levels may be significantly increased which may lead to an increased bleeding risk.

Hepatic impairment

In cirrhotic patients with moderate hepatic impairment (classified as Child Pugh B), rivaroxaban plasma levels may be significantly increased which may lead to an increased bleeding risk. Xarelto is contraindicated in patients with hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk. Xarelto may be used with caution in cirrhotic patients with moderate hepatic impairment (Child Pugh B) if it is not associated with coagulopathy (see sections 4.2, 4.3 and 5.2).

Interaction with other medicinal products

The use of Xarelto is not recommended in patients receiving concomitant systemic treatment with azole-antimycotics (such as ketoconazole, itraconazole, voriconazole and posaconazole) or HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir). These active substances are strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp and therefore may increase rivaroxaban plasma concentrations to a clinically relevant degree which may lead to an increased bleeding risk (see section 4.5). Fluconazole is expected to have less effect on rivaroxaban exposure and can be co-administered with caution

Other haemorrhagic risk factors

Rivaroxaban, like other antithrombotic agents, is to be used with caution in patients with an increased bleeding risk such as:

- congenital or acquired bleeding disorders
- uncontrolled severe arterial hypertension
- active ulcerative gastrointestinal disease
- recent gastrointestinal ulcerations
- vascular retinopathy
- recent intracranial or intracerebral haemorrhage
- intraspinal or intracerebral vascular abnormalities
- recent brain, spinal or ophthalmological surgery.
- bronchiectasis or history of pulmonary bleeding

There is no need for monitoring of coagulation parameters during treatment with rivaroxaban in clinical routine. However, if clinically indicated rivaroxaban levels can be measured by calibrated quantitative anti-Factor Xa tests (see section 5.1 and 5.2).

Other haemorrhagic risk factors

Rivaroxaban, like other antithrombotic agents, is to be used with caution in patients with an increased bleeding risk such as:

- congenital or acquired bleeding disorders
- uncontrolled severe arterial hypertension
- active ulcerative gastrointestinal disease
- recent gastrointestinal ulcerations
- vascular retinopathy
- recent intracranial or intracerebral haemorrhage
- intraspinal or intracerebral vascular abnormalities
- recent brain, spinal or ophthalmological surgery.

CYP3A4 and P-gp inhibitors

Co-administration of rivaroxaban with ketoconazole (400 mg once a day)] or ritonavir (600 mg twice a day led to a 2.6 fold / 2.5 fold increase in mean rivaroxaban AUC and a 1.7 fold / 1.6 fold increase in mean rivaroxaban C_{max} , with significant increases in pharmacodynamic effects which may lead to an increased bleeding risk. Therefore, the use of Xarelto is not recommended in patients receiving concomitant systemic treatment with azole-antimycotics such as ketoconazole, itraconazole, voriconazole and posaconazole or HIV protease inhibitors. These active substances are strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp (see section 4.4).

Active substances strongly inhibiting only one of the rivaroxaban elimination pathways, either CYP3A4 or P-gp, are expected to increase rivaroxaban plasma concentrations to a lesser extent. Clarithromycin (500 mg twice a day), for instance, considered as a strong CYP3A4 inhibitor and moderate P-gp inhibitor, led to a 1.5 fold increase in mean rivaroxaban AUC and a 1.4 fold increase in C_{max} . This increase is not considered clinically relevant.

Erythromycin (500 mg three times a day)], which inhibits CYP3A4 and P-gp moderately, led to a 1.3 fold increase in mean rivaroxaban AUC and C_{max} . This increase is not considered clinically relevant.

Fluconazole (400 mg once daily), considered as a moderate CYP3A4 inhibitor, led to a 1.4 fold increase in mean rivaroxaban AUC and a 1.3 fold increase in mean C_{max} . This increase is not considered clinically relevant.

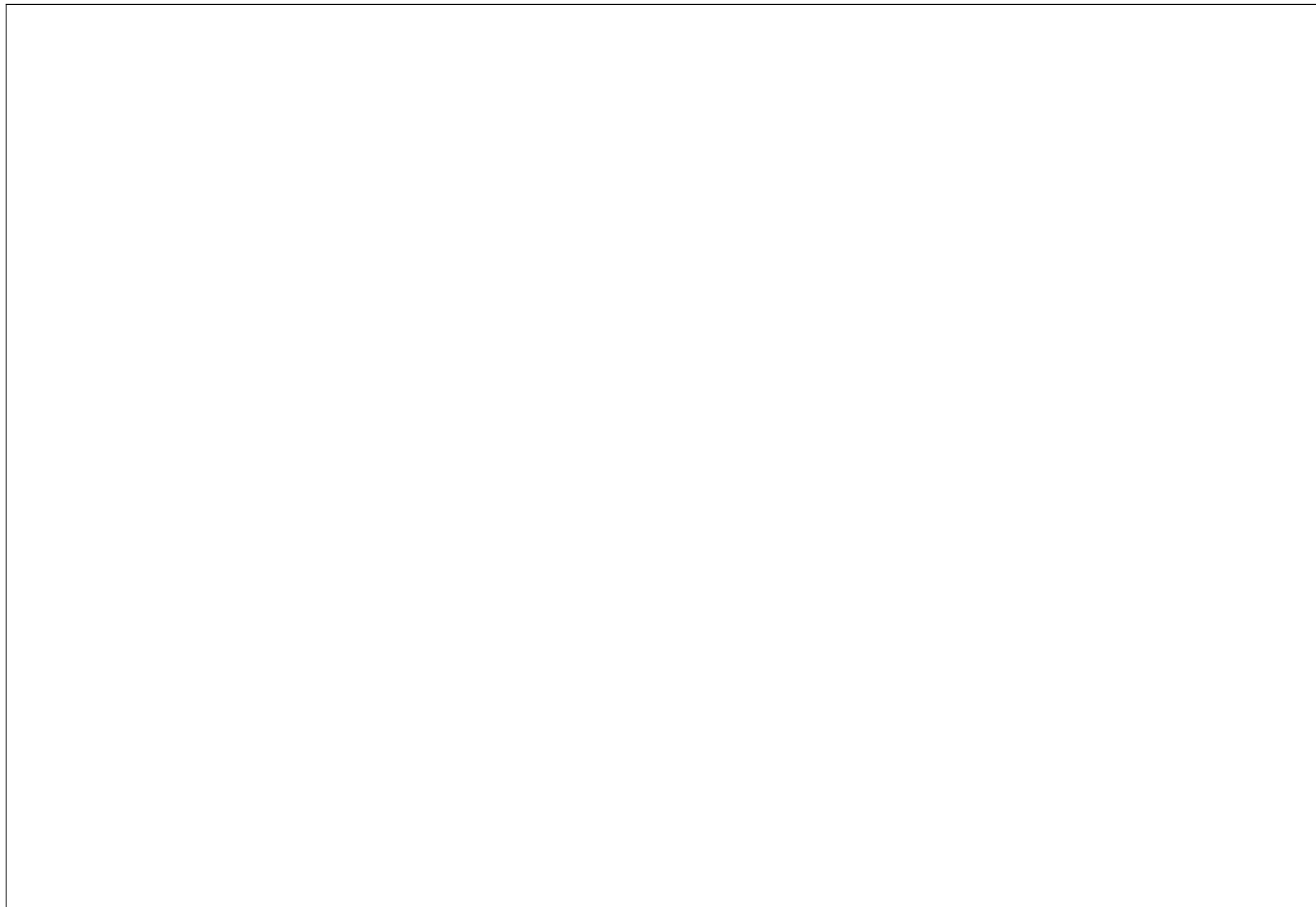
Given the limited clinical data available with dronedarone, co-administration with rivaroxaban should be avoided.

CYP3A4 and P-gp inhibitors

Co-administration of rivaroxaban with ketoconazole (400 mg once a day [od]) or ritonavir (600 mg twice a day [bid]) led to a 2.6 fold / 2.5 fold increase in mean rivaroxaban AUC and a 1.7 fold / 1.6 fold increase in mean rivaroxaban C_{max} , with significant increases in pharmacodynamic effects which may lead to an increased bleeding risk. Therefore, the use of Xarelto is not recommended in patients receiving concomitant systemic treatment with azole-antimycotics such as ketoconazole, itraconazole, voriconazole and posaconazole or HIV protease inhibitors. These active substances are strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp (see section 4.4). Fluconazole is expected to have less effect on rivaroxaban exposure and can be co-administered with caution.

Active substances strongly inhibiting only one of the rivaroxaban elimination pathways, either CYP3A4 or P-gp, are expected to increase rivaroxaban plasma concentrations to a lesser extent. Clarithromycin (500 mg bid), for instance, considered as strong CYP3A4 inhibitor and moderate P-gp inhibitor, led to a 1.5 fold increase in mean rivaroxaban AUC and a 1.4 fold increase in C_{max} . This increase is not considered clinically relevant.

Erythromycin (500 mg three times a day [tid]), which inhibits CYP3A4 and P-gp moderately, led to a 1.3 fold increase in mean rivaroxaban AUC and C_{max} . This increase is not considered clinically relevant.



Other concomitant therapies
No clinically significant pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions were observed when rivaroxaban was co-administered with midazolam (substrate of CYP3A4), digoxin (substrate of P-gp) or atorvastatin (substrate of CYP3A4 and P-gp). Rivaroxaban neither inhibits nor induces any major

Syncope and dizziness have been reported in the post-operative setting and may affect the ability to drive and use machines, these adverse reactions have been reported to be uncommon (see section 4.8). Patients experiencing these adverse reactions should not drive or use machines.

patients exposed to rivaroxaban undergoing major days.
approximately 3.3 % and 1 % of patients, respectively. reactions should be interpreted within the surgical

ective hip or knee replacement surgery are summarized

| Common | Common |
|---|---|
| | |
| Increased lipase, increased amylase, increased bilirubin increased, increased, increased alkaline phosphatase | Increased GGT, increase in transaminases Increased ALT |

Summary of the safety profile

The safety of rivaroxaban has been evaluated in eight phase III studies including 16,041 patients exposed to rivaroxaban (see Table 1).

Table 1: Number of patients studied, maximum daily dose and treatment duration in phase III studies

| Indication | Number of patients* | Maximum daily dose |
|--|---------------------|--|
| Prevention of venous thromboembolism (VTE) in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery | 6,097 | 10 mg |
| Treatment of DVT and prevention of recurrent DVT and PE | 2,194 | Day 1 - 21: 30 mg Day 22 and onwards: 20 mg |
| Prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation | 7,750 | 20 mg |

*Patients exposed to at least one dose of rivaroxaban

In total about 73% of patients exposed to at least one dose of rivaroxaban were reported with treatment emergent adverse events. About 24% of the patients experienced adverse events considered related to treatment as assessed by investigators. In patients treated with 10 mg Xarelto undergoing hip or knee replacement surgery, bleeding events occurred in approximately 6.8% of patients and anaemia occurred in approximately 5.9% of patients. In patients treated with either 15 mg twice daily Xarelto followed by 20 mg once daily for treatment of DVT, or with 20 mg once daily for prevention of recurrent DVT and PE, bleeding events occurred in approximately 22.7% of patients and anaemia occurred in approximately 1.8% of patients. In patients treated for prevention of stroke and systemic embolism, bleeding of any type or severity was reported with an event rate of 28 per 100 patient years, and anaemia with an event rate of 2.5 per 100 patient years.

The safety of rivaroxaban 10 mg has been evaluated in four phase III studies (RECORD 1-4) including 6,097 patients exposed to rivaroxaban undergoing major orthopaedic surgery of the lower limbs (total hip replacement or total knee

Rare cases of overdose up to 600 mg have been reported without bleeding complications or other adverse reactions. Due to limited absorption a ceiling effect with no further increase in average plasma exposure is expected at supratherapeutic doses of 50 mg rivaroxaban or above. A specific antidote antagonising the pharmacodynamic effect of rivaroxaban is not available. The use of activated charcoal to reduce absorption in case of rivaroxaban overdose may be considered.

Management of bleeding

Should a bleeding complication arise in a patient receiving rivaroxaban, the next rivaroxaban administration should be delayed or treatment should be discontinued as appropriate. Rivaroxaban has a half-life of approximately 5 to 13 hours (see section 5.2). Management should be individualised according to the severity and location of the haemorrhage. Appropriate symptomatic treatment could be used as needed, such as mechanical compression (e.g. for severe epistaxis), surgical haemostasis with bleeding control procedures, fluid replacement and haemodynamic support, blood products (packed red cells or fresh frozen plasma, depending on associated anaemia or coagulopathy) or platelets.

If bleeding cannot be controlled by the above measures, administration of a specific procoagulant reversal agent should be considered, such as prothrombin complex concentrate (PCC), activated prothrombin complex concentrate (APCC) or recombinant factor VIIa (r-FVIIa). However, there is currently very limited clinical experience with the use of these products in individuals receiving rivaroxaban. The recommendation is also based on limited non-clinical data. Re-dosing of recombinant factor VIIa shall be considered and titrated depending on improvement of bleeding.

Protamine sulfate and vitamin K are not expected to affect the anticoagulant activity of rivaroxaban. There is no experience with antifibrinolytic agents (tranexamic acid, aminocaproic acid) in individuals receiving rivaroxaban. There is neither scientific rationale for benefit nor experience with the use of systemic haemostatics (desmopressin, aprotinin) in individuals receiving rivaroxaban. Due to the high plasma protein binding rivaroxaban is not expected to be dialysable.

Overdose following administration of rivaroxaban may lead to haemorrhagic complications due to its pharmacodynamic properties.

A specific antidote antagonising the pharmacodynamic effect of rivaroxaban is not available.

The use of activated charcoal to reduce absorption in case of rivaroxaban overdose may be considered.

Should bleeding occur, management of the haemorrhage may include the following steps:

- delay of next rivaroxaban administration or discontinuation of treatment as appropriate. Rivaroxaban has mean terminal half-lives between 7 and 11 hours (see section 5.2).
- appropriate symptomatic treatment, e.g. mechanical compression, surgical interventions, fluid replacement and haemodynamic support, blood product or component transfusion should be considered.

If life-threatening bleeding cannot be controlled by the above measures, administration of recombinant factor VIIa may be considered.

However, there is currently no experience with the use of recombinant factor VIIa in individuals receiving rivaroxaban. The recommendation is based on limited non-clinical data. Re-dosing of recombinant factor VIIa shall be considered and titrated depending on improvement of bleeding.

Protamine sulfate and vitamin K are not expected to affect the anticoagulant activity of rivaroxaban. There is neither scientific rationale for benefit nor experience with the use of systemic haemostatics (e.g. desmopressin, aprotinin, tranexamic acid, aminocaproic acid) in individuals receiving rivaroxaban. Due to the high plasma protein binding rivaroxaban is not expected to be dialysable.

Overdose

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לצרכן

| פרטים על השינויים המבוקשים | | |
|---|--|--|
| פרק בעלון | טקסט נוכחי | טקסט חדש |
| מתי אין להשתמש בתכשיר | <p>אל תשתמשי בתרופה אם הינך בהריון אומניקה. אם יש סיכוי שתיכנסי להריון, עלייך להשתמש באמצעי מניעה אמין בזמן נטילת קסרלטו 10 מ"ג.</p> <p>אין להשתמש אם ידועה רגישות לאחד ממרכיבי התרופה. אין להשתמש בתרופה אם הינך סובל/ת מדימום מוגבר.</p> <p>אין להשתמש בתרופה אם הינך סובל/ת ממחלה של הכבד שעלולה להגביר סיכון לדימום.</p> | <p>אל תשתמשי בתרופה כאשר הינך בהריון אומניקה. אם יש סיכוי שתיכנסי להריון, עלייך להשתמש באמצעי מניעה אמין בזמן נטילת קסרלטו 10 מ"ג.</p> <p>אין להשתמש אם ידועה רגישות אלרגיה לאחד ממרכיבי התרופה. אין להשתמש בתרופה אם הינך סובל/ת מדימום מוגבר.</p> <p>אין להשתמש בתרופה אם הינך סובל/ת ממחלה של הכבד שעלולה להגביר סיכון לדימום.</p> |
| אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול: | <p>אם הינך סובל/ת או סבלת בעבר מליקוי בתיפקוד: בד(מחלת כבד בדרגה בינונית- חמורה) ליה (מחלת כליה בדרגה בינונית-חמורה) הינך נוטל/ת תרופות אחרות הינך סובל/ת או סבלת לאחרונה מסיכון גבוה לדימומים כגון: הפרעות בדימום, ץ דם גבוה מאוד שאינו מאוזן באמצעות טיפול תרופתי, פעיל או כיב שאובחן לאחרונה בקיבה או במעי, יות בכלי הדם של רשתית העין, ום במוחשאיירע לאחרונה (דימום תוך-גולגולתי או תוך-מוחי), יות בכלי הדם במוח או בעמוד השדרה, וח שעברת לאחרונה במוח, בעמוד השדרה או בעין.</p> | <p>הינך נוטל/ת או עתיד ליטול תרופות אחרות הינך סובל/ת או סבלת לאחרונה מסיכון גבוה לדימומים כגון: מחלתכליהבדרגהבינוניתחמורה הפרעות בדימום, ץ דם גבוה מאוד שאינו מאוזן באמצעות טיפול תרופתי, פעיל או כיב שאובחן לאחרונה בקיבה או במעי, יות בכלי הדם של רשתית העין, ום במוחשאיירע לאחרונה (דימום תוך-גולגולתי או תוך-מוחי), יות בכלי הדם במוח או בעמוד השדרה,</p> |

וח שעברת לאחרונה במוח, בעמוד השדרה או בעין.

לתריאות בה הסימפונות מורחבים ומלאים בהפרשות מוגלתיות או דימום
ממריאות.

**תגובות בין
תרופתיות:**

אם הינך נוטל/ת תרופות נוספות, כולל תרופות הנמכרות ללא מרשם ותוספי תזונה, או אם גמרת זה עתה טיפול בתרופות אחרות, עליך לדווח לרופא המטפל כדי למנוע סיכונים או אי-יעילות הנובעים מתגובות בין-תרופתיות, במיוחד לגבי תרופות מהקבוצות הבאות:

תרופות נגד זיהומים פטרייתיים (כגון: קטוקונאזול, איטראקונאזול, ווריקונאזול, פוסאקונאזול, פלוקונאזול) פרט לאלה שמיועדים רק למריחה על העור;

תרופות לטיפול בזיהומים של נגיף האיידס (כגון: ריטונאביר);

תרופות נגד קרישת דם (כגון: אנוקסאפארין או קלופידוגרל);

תרופות נוגדות דלקת ומשככות כאב (כגון: נפרוקסן או אספירין);

תרופות לטיפול באפילפסיה (כגון: פניטואין, קרבאמאזפין, פנוברביטאל);

התכשיר הצמחי לטיפול בדיכאון St Johns Wort (היפריקום),

ריפאמפיצין (אנטיביוטיקה);

אם הינך נוטל/ת תרופות נוספות, כולל תרופות הנמכרות ללא מרשם ותוספי תזונה, או אם גמרת זה עתה טיפול בתרופות אחרות, עליך לדווח לרופא המטפל כדי למנוע סיכונים או אי-יעילות הנובעים מתגובות בין-תרופתיות, במיוחד לגבי תרופות מהקבוצות הבאות:

תרופות נגד זיהומים פטרייתיים (כגון: קטוקונאזול, איטראקונאזול, ווריקונאזול, פוסאקונאזול) פרט לאלה שמיועדים רק למריחה על העור;

תרופות לטיפול בזיהומים של נגיף האיידס (כגון: ריטונאביר);

תרופות נגד קרישת דם (כגון: אנוקסאפארין או קלופידוגרל או אנטגוניסט לויטמין K כמו: וורפרין ו- אצנוקומרול);

תרופות לטיפול בקצב לב חריג

תרופות נוגדות דלקת ומשככות כאב (כגון: נפרוקסן או אספירין);

תרופות לטיפול באפילפסיה (כגון: פניטואין, קרבאמאזפין, פנוברביטאל);

התכשיר הצמחי לטיפול בדיכאון St Johns Wort (היפריקום),

ריפאמפיצין (אנטיביוטיקה);

תופעות
לוואי:

בנוסף לפעילות הרצויה של התרופה, בזמן השימוש בה עלולות להופיע תופעות לוואי.

תופעות לוואי שכיחות: דימום לאחר הניתוח, בחילה, חום, נפיחות בגפיים עלייה באנזימי כבד בדם.

בנוסף לפעילות הרצויה של התרופה, בזמן השימוש בה עלולות להופיע תופעות לוואי.

תופעות לוואי שכיחות: דימום בקיבה או במעי, דימום באיברי המין והשתן (כולל דם בשתן ודימום ויסתי מוגבר) דימום מהאף, דימום בחניכיים, דימום בעין (כולל דימום בלובן העין)
דימום לתוך ריקמה או חלל בגוף (המטומה או חבלה)
דימום לאחר ניתוח,
נזילה של דם אנוניזל מפצעה ניתוח
נפיחות בגפיים
כאב בגפיים
חום
ירידה בספירת תאי דם אדומים העלולה לגרום לחיוורון וחולשה אקווצרנשימה
כאב בטן, הפרעות בעיכול, בחילה ואוהקאה, עצירות, שלשול.
דפיקות לב מואצות
לחץ דם נמוך (הסימפטומים עלולים להיות: סחרחורת או עילפון כאשר קמים).
הפחתה בכוח ובאנרגיה (חולשה, עייפות), כאבראש, סחרחורת, עילפון
פריחה, גרד בעור
עלייה באנזימי כבד בדם.

תופעות לוואי לא שכיחות:

,, ,)

דימום מוחי או תוך גולגולתי

דימום לתוך המפרק הגורם לכאב ונפיחות

שיעול דמי

דימום מהעור או דימום תתעורי

תחושה כללית לא טובה

יובש בפה

תופעות לוואי לא שכיחות:

דימום בקיבה או במעי, דימום באיברי המין והשתן, דימום מהאף, שטף דם פנימי מקומי/ חבלה, דליפה של דם או נזולים מפצע הניתוח, דופק מואץ, לחץ דם נמוך, ירידה באנרגיה וכוח (חולשה, עייפות), כאב ראש, סחרחורת, ירידה בספירת תאי דם אדומים שיכולה לגרום לחוורון, חולשה

או קוצר נשימה, כאב בטן, קושי בעיכול, עצירות, שלשול, הקאות, יובש בפה, נפיחות מקומית, כאבי גפיים, פריחה, גירוד בעור, תפקוד לקוי של הכליות, עלייה בבילירובין בדם, באינזימי הלב לב בדם או במספר טסיות הדם.

תופעות לוואי נדירות: תפקוד לקוי של הכבד, תגובות אלרגיות בעור, חרלת (אורטיקריה), עילפון, תחושה כללית לא טובה.

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה: דימום באיבר קריטי (כגון במוח), דימום של יותרת הכליה, דימום בלובן העין, שטף דם פנימי מקומי (המטומה) כתוצאה מסיבוך של פרוצדורה קרדיאלית בו מוכנס צנתר לצורך טיפול בעורקים כליליים צרים (pseudoaneurysm), שיעול דמי, לחץ מוגבר בשרירי הרגליים או הזרועות לאחר דימום הגורם לכאב, נפיחות, שינויי תחושה, חוסר תחושה או שיתוק, כשל כלייתי לאחר דימום חמור, הצהבה של העור והעיניים (צהבת), רגישות יתר.

נפיחות מקומית

תגובה אלרגית כוללת תגובות אלרגיות בעור

חרלת (אורטיקריה)

תפקוד לקוי של הכליות **אזהכבד**, עלייה בבילירובין בדם, באינזימי הלב לב **אזהכבד** בדם או במספר טסיות הדם.

תופעות לוואי נדירות: דימום לתוך השריר, הצהבה של העור והעיניים (צהבת)

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה: שטף דם פנימי מקומי (המטומה) כתוצאה מסיבוך של פרוצדורה קרדיאלית בו מוכנס צנתר לצורך טיפול בעורקים כליליים צרים (pseudoaneurysm), לחץ מוגבר בשרירי הרגליים או הזרועות לאחר דימום הגורם לכאב, נפיחות, שינויי תחושה, חוסר תחושה או שיתוק, כשל כלייתי לאחר דימום חמור, **צהבת**.

| | | |
|---|--|--|
| | | |
| תופעות המחייבות התייחסות מיוחדת: | קסרלטו 10 מ"ג, כמו תרופות נוגדות קרישה דומות, עלול לגרום לדימומים שעלולים להוות סכנת חיים. דימום יתר עלול לגרום לירידה פתאומית בלחץ הדם (הלם).בחלק מהמקרים דימומים אלה עלולים להיות נסתרים. במידה שאת/ה סובל/ת מדימום ארוך או מוגבר או במידה שאתה סובל מתסמינים העלולים להוות סימן לדימום כגון: חולשה יוצאת דופן, עייפות, חיוורון, סחרחורת, כאב ראש , נפיחות בלתי מוסברת, קוצר נשימה, כאב בחזה או תעוקת חזה (אנגינה פקטוריס) פנה/י לרופא מיד. בכל מקרה שבו הינך מרגיש/ה תופעות לוואי שלא צוינו בעלון זה, או אם חל שינוי בהרגשתך הכללית עליך להתייעץ עם הרופא מיד. | קסרלטו 10 מ"ג, כמו תרופות נוגדות קרישה דומות, עלול לגרום לדימומים שעלולים להוות סכנת חיים. דימום יתר עלול לגרום לירידה פתאומית בלחץ הדם (הלם).בחלק מהמקרים דימומים אלה עלולים להיות נסתרים. במידה שאת/ה סובל/ת מדימום ארוך או מוגבר או במידה שאתה סובל מתסמינים העלולים להוות סימן לדימום כגון: חולשה יוצאת דופן, עייפות, חיוורון, סחרחורת, כאב ראש , נפיחות בלתי מוסברת, קוצר נשימה, כאב בחזה או תעוקת חזה (אנגינה פקטוריס) פנה/י לרופא מיד. בכל מקרה שבו הינך מרגיש/ה תופעות לוואי שלא צוינו בעלון זה, או אם חל שינוי בהרגשתך הכללית עליך להתייעץ עם הרופא מיד. |