

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Roteas 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Roteas 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Roteas 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Roteas 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 15 mg περιέχει 15 mg εδοξαμπάνης (ως τοσυλική).

Roteas 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 30 mg περιέχει 30 mg εδοξαμπάνης (ως τοσυλική).

Roteas 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 60 mg περιέχει 60 mg εδοξαμπάνης (ως τοσυλική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Roteas 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πορτοκαλί χρώματος, σχήματος στρογγύλου επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (διαμέτρου 6,7 mm) με χαραγμένο το «DSC L15».

Roteas 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ροζ χρώματος, σχήματος στρογγύλου επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (διαμέτρου 8,5 mm) με χαραγμένο το «DSC L30».

Roteas 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινου χρώματος, σχήματος στρογγύλου επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (διαμέτρου 10,5 mm) με χαραγμένο το «DSC L60».

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Roteas ενδείκνυται για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή (ΜΒΚΜ) με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, ηλικία  $\geq 75$  ετών, σακχαρώδη διαβήτη, προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΠΕ).

Το Roteas ενδείκνυται για τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), και για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.4 για αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με ΠΕ).

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

### Δοσολογία

*Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής*

Η συνιστώμενη δόση είναι 60 mg εδοξαμπάνης άπαξ ημερησίως.

Η θεραπεία με εδοξαμπάνη σε ασθενείς με MBKM θα πρέπει να είναι μακροχρόνια.

*Θεραπεία της ΕΒΦΘ, θεραπεία της ΠΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (ΦΘΕ)*

Η συνιστώμενη δόση είναι 60 mg εδοξαμπάνης άπαξ ημερησίως μετά την αρχική χρήση παρεντερικού αντιπηκτικού για τουλάχιστον 5 ημέρες (βλ. παράγραφο 5.1). Η εδοξαμπάνη και το αρχικό παρεντερικό αντιπηκτικό δεν θα πρέπει να συγχωρηγούνται.

Η διάρκεια της αγωγής για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ (φλεβικής θρομβοεμβολής [ΦΘΕ]), και την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ πρέπει να εξατομικεύεται μετά από προσεκτική αξιολόγηση του θεραπευτικού οφέλους έναντι του κινδύνου αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4). Σύντομη διάρκεια θεραπείας (τουλάχιστον 3 μήνες) θα πρέπει να βασίζεται σε παροδικούς παράγοντες κινδύνου (π.χ. πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, τραύμα, ακινητοποίηση) και μεγαλύτερες διάρκειες θεραπείας θα πρέπει να βασίζονται σε μόνιμους παράγοντες κινδύνου ή ιδιοπαθείς ΕΒΦΘ ή ΠΕ.

Για MBKM και ΦΘΕ η συνιστώμενη δόση είναι 30 mg εδοξαμπάνης άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με έναν ή περισσότερους από τους παρακάτω κλινικούς παράγοντες:

- Μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) 15 - 50 mL/min)
- Χαμηλό σωματικό βάρος  $\leq 60$  kg
- Συγχορήγηση των παρακάτω αναστολέων της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp): κυκλοσπορίνη, δρονεδαρόνη, ερυθρομυκίνη ή κετοκοναζόλη.

### **Πίνακας 1: Περίληψη της δοσολογίας σε MBKM και ΦΘΕ (ΕΒΦΘ και ΠΕ)**

<b>Συνοπτικός οδηγός για δοσολογία</b>		
Συνιστώμενη δόση		60 mg εδοξαμπάνης άπαξ ημερησίως
Σύσταση δόσης για ασθενείς με έναν ή περισσότερους από τους ακόλουθους κλινικούς παράγοντες:		
Νεφρική δυσλειτουργία	Μέτρια ή σοβαρή (CrCl 15 – 50 mL/min)	30 mg εδοξαμπάνης άπαξ ημερησίως
Χαμηλό σωματικό βάρος	$\leq 60$ kg	
Αναστολείς της P-gp	Κυκλοσπορίνη, δρονεδαρόνη, ερυθρομυκίνη, κετοκοναζόλη	

### *Παράλειψη δόσεων*

Εάν παραλειφθεί μια δόση εδοξαμπάνης, η δόση θα πρέπει να λαμβάνεται αμέσως και κατόπιν να συνεχίζεται την επόμενη μέρα με πρόσληψη άπαξ ημερησίως όπως συνιστάται. Ο ασθενής δεν θα πρέπει να διπλασιάσει τη συνταγογραφηθείσα δόση εντός της ίδιας ημέρας για να αναπληρώσει τη δόση που παρέλειψε.

### *Αλλαγή από και σε εδοξαμπάνη*

Η συνεχιζόμενη αντιπηκτική θεραπεία είναι σημαντική σε ασθενείς με MBKM και ΦΘΕ. Μπορεί να υπάρχουν περιπτώσεις που δικαιολογούν μια αλλαγή στην αντιπηκτική θεραπεία (Πίνακας 2).

**Πίνακας 2: Αλλαγή στην αντιπηκτική θεραπεία σε MBKM και ΦΘΕ (ΕΒΦΘ και ΠΕ)**

Αλλαγή σε εδοξαμπάνη		
Από	Σε	Σύσταση
Ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ (ΑΒΚ)	Εδοξαμπάνη	Διακόψτε τον ΑΒΚ και ξεκινήστε την εδοξαμπάνη όταν η τιμή διεθνούς ομαλοποιημένης σχέσης [(international normalised ratio (INR))] είναι $\leq 2,5$ .
Από στόματος αντιπηκτικά εκτός ΑΒΚ <ul style="list-style-type: none"><li>• δαβιγατράνη</li><li>• ριβαροξαμπάνη</li><li>• απιξαμπάνη</li></ul>	Εδοξαμπάνη	Διακόψτε τη δαβιγατράνη, τη ριβαροξαμπάνη ή την απιξαμπάνη και ξεκινήστε την εδοξαμπάνη κατά το χρόνο της επόμενης δόσης του από στόματος αντιπηκτικού (βλ. παράγραφο 5.1).
Παρεντερικά αντιπηκτικά	Εδοξαμπάνη	Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν θα πρέπει να συγχωρηγούνται. Υποδόριο αντιπηκτικό (δηλ.: ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους [HMMB], fondaparinux): Διακόψτε το υποδόριο αντιπηκτικό και ξεκινήστε την εδοξαμπάνη κατά το χρόνο της επόμενης προγραμματισμένης δόσης του υποδόριου αντιπηκτικού.
		Ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (ΜΚΗ): Διακόψτε την έγχυση και ξεκινήστε την εδοξαμπάνη 4 ώρες αργότερα.

Αλλαγή από εδοξαμπάνη		
Από	Σε	Σύσταση
Εδοξαμπάνη	ABK	<p>Υπάρχει πιθανότητα ανεπαρκούς αντιπηκτικότητας κατά τη μετάβαση από την εδοξαμπάνη σε ABK. Η συνεχής επαρκής αντιπηκτικότητα θα πρέπει να διασφαλίζεται κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε μετάβασης σε ένα εναλλακτικό αντιπηκτικό.</p> <p><i>Από στόματος επιλογή:</i> Για ασθενείς που λαμβάνουν επί του παρόντος μια δόση των 60 mg, χορηγήστε μια δόση εδοξαμπάνης των 30 mg άπαξ ημερησίως μαζί με μια κατάλληλη δόση του ABK.</p> <p>Για ασθενείς που λαμβάνουν επί του παρόντος μια δόση των 30 mg (για έναν ή περισσότερους από τους ακόλουθους κλινικούς παράγοντες: μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 15 – 50 mL/min), χαμηλό σωματικό βάρος ή χρήση με συγκεκριμένους αναστολείς της P-gp), χορηγήστε μια δόση εδοξαμπάνης των 15 mg άπαξ ημερησίως μαζί με μια κατάλληλη δόση του ABK.</p> <p>Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να λαμβάνουν μια δόση εφόδου του ABK προκειμένου να επιτευχθεί άμεσα μια σταθερή τιμή INR μεταξύ 2 και 3. Συνιστάται να λαμβάνεται υπόψη η δόση συντήρησης του ABK και αν ο ασθενής είχε προηγουμένως λάβει έναν ABK ή να χρησιμοποιείται έγκυρος αλγόριθμος θεραπείας με ABK οδηγούμενος από το INR, σύμφωνα με την τοπική πρακτική.</p> <p>Μόλις επιτευχθεί μια τιμή <math>INR \geq 2,0</math>, η εδοξαμπάνη θα πρέπει να διακοπεί. Οι περισσότεροι ασθενείς (85%) θα πρέπει να μπορούν να πετύχουν μια τιμή <math>INR \geq 2,0</math> εντός 14 ημερών από τη συγχορήγηση της εδοξαμπάνης και του ABK. Μετά από 14 ημέρες, συνιστάται η διακοπή της εδοξαμπάνης και η συνέχιση τιτλοδότησης του ABK προκειμένου να επιτευχθεί τιμή INR μεταξύ 2 και 3.</p> <p>Κατά τη διάρκεια των πρώτων 14 ημερών της ταυτόχρονης θεραπείας συνιστάται να μετράται η τιμή INR τουλάχιστον 3 φορές ακριβώς πριν από τη λήψη της ημερήσιας δόσης της εδοξαμπάνης για να ελαχιστοποιείται η επίδραση της εδοξαμπάνης στις μετρήσεις του INR. Η ταυτόχρονη χορήγηση εδοξαμπάνης και ABK μπορεί να αυξήσει την τιμή INR μετά τη δόση της εδοξαμπάνης έως και 46%.</p> <p><i>Παρεντερική επιλογή:</i> Διακόψτε την εδοξαμπάνη και χορηγήστε ένα παρεντερικό αντιπηκτικό και έναν ABK κατά το χρόνο της επόμενης προγραμματισμένης δόσης της εδοξαμπάνης. Μόλις επιτευχθεί μια σταθερή τιμή <math>INR \geq 2,0</math>, το παρεντερικό αντιπηκτικό θα πρέπει να διακοπεί και ο ABK να συνεχιστεί.</p>
Εδοξαμπάνη	Από στόματος αντιπηκτικά εκτός ABK	<p>Διακόψτε την εδοξαμπάνη και ξεκινήστε το από στόματος αντιπηκτικό εκτός ABK κατά το χρόνο της επόμενης προγραμματισμένης δόσης της εδοξαμπάνης.</p>

Αλλαγή από εδοξαμπάνη		
Από	Σε	Σύσταση
Εδοξαμπάνη	Παρεντερικά αντιπηκτικά	Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν θα πρέπει να συγχωρηγούνται. Διακόψτε την εδοξαμπάνη και ξεκινήστε το παρεντερικό αντιπηκτικό κατά το χρόνο της επόμενης προγραμματισμένης δόσης της εδοξαμπάνης.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένος πληθυσμός*

Δεν απαιτείται μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να αξιολογείται σε όλους τους ασθενείς υπολογίζοντας την CrCl πριν την έναρξη της αγωγής με εδοξαμπάνη για να αποκλεισθούν ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (δηλαδή CrCl < 15 mL/min), να χρησιμοποιηθεί η σωστή δόση εδοξαμπάνης σε ασθενείς με CrCl 15 – 50 mL/min (30 mg άπαξ ημερησίως), σε ασθενείς με CrCl > 50 mL/min (60 mg άπαξ ημερησίως) και κατά τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη χρήση της εδοξαμπάνης σε ασθενείς με αυξημένη CrCl (βλ. παράγραφο 4.4).

Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει επίσης να αξιολογείται όταν υπάρχει υποψία μεταβολής της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της αγωγής (π.χ. υποογκαιμία, αφυδάτωση, και σε περίπτωση συγχωρήγησης συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων).

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (CrCl σε mL/min) κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης της εδοξαμπάνης ήταν η μέθοδος Cockcroft-Gault. Ο τύπος είναι όπως παρουσιάζεται παρακάτω:

- Για την κρεατινίνη σε μmol/L:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{ηλικία [έτη]}) \times \text{βάρος [kg]} (\times 0,85 \text{ εάν πρόκειται για γυναίκα})}{\text{κρεατινίνη ορού [μmol/L]}}$$

- Για την κρεατινίνη σε mg/dL:

$$\frac{(140 - \text{ηλικία [έτη]}) \times \text{βάρος [kg]} (\times 0,85 \text{ εάν πρόκειται για γυναίκα})}{72 \times \text{κρεατινίνη ορού [mg/dL]}}$$

Αυτή η μέθοδος συνιστάται όταν αξιολογείται η CrCl των ασθενών πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής με εδοξαμπάνη.

Σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl > 50 – 80 mL/min), η συνιστώμενη δόση είναι 60 mg εδοξαμπάνης άπαξ ημερησίως.

Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 15 – 50 mL/min), η συνιστώμενη δόση είναι 30 mg εδοξαμπάνης άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2).

Σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD) (CrCl < 15 mL/min) ή που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η χρήση της εδοξαμπάνης δεν ενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η εδοξαμπάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.3).

Η εδοξαμπάνη δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία η συνιστώμενη δόση είναι 60 mg εδοξαμπάνης άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2). Η εδοξαμπάνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με αυξημένα ηπατικά ένζυμα (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ή ασπαραγινική τρανσαμινάση (AST) >2 x το ανώτατο όριο του φυσιολογικού (ULN)) ή ολική χολερυθρίνη  $\geq 1,5$  x ULN, αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, η εδοξαμπάνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Πριν από την έναρξη της θεραπείας με εδοξαμπάνη, θα πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας.

#### *Σωματικό βάρος*

Για ασθενείς με σωματικό βάρος  $\leq 60$  kg, η συνιστώμενη δόση είναι 30 mg εδοξαμπάνης άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Φύλο*

Δεν απαιτείται μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Συγχορήγηση του Roteas με αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp)*

Σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα Roteas και τους ακόλουθους αναστολείς της P-gp: κυκλοσπορίνη, δρονεδρόνη, ερυθρομυκίνη ή κετοκοναζόλη, η συνιστώμενη δόση του Roteas είναι 30 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.5).

Δεν απαιτείται μείωση της δόσης για τη συγχορήγηση αμιωδαρόνης, κινιδίνης ή βεραπαμίλης (βλ. παράγραφο 4.5).

Δεν έχει μελετηθεί η χρήση του Roteas με άλλους αναστολείς της P-gp, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων της HIV πρωτεάσης.

#### *Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή*

Το Roteas μπορεί να ξεκινά ή να συνεχίζεται σε ασθενείς που ενδέχεται να χρειάζονται καρδιομετατροπή. Για καθοδηγούμενη από διωσοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (TEE) καρδιομετατροπή σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αντιπηκτικά, η θεραπεία με Roteas θα πρέπει να ξεκινά τουλάχιστον **2 ώρες** πριν από την καρδιομετατροπή προκειμένου να εξασφαλιστεί επαρκής αντιπηκτικότητα (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2). Καρδιομετατροπή θα πρέπει να πραγματοποιείται το αργότερο 12 ώρες μετά τη δόση του Roteas την ημέρα της διαδικασίας.

**Για όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή:** Πριν από την καρδιομετατροπή θα πρέπει να αναζητάται επιβεβαίωση ότι ο ασθενής έχει λάβει το Roteas όπως έχει συνταγογραφηθεί. Αποφάσεις σχετικά με την έναρξη και τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να ακολουθούν τις καθορισμένες κατευθυντήριες γραμμές για την αντιπηκτική θεραπεία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η εδοξαμπάνη δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας από τη γέννηση έως 18 ετών με επιβεβαιωμένο επεισόδιο ΦΘΕ (ΠΕ ή/και ΕΒΦΘ), καθώς η αποτελεσματικότητα δεν έχει τεκμηριωθεί. Τα διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με ΦΘΕ περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2.

#### Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

Η εδοξαμπάνη μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

Για ασθενείς που δεν είναι σε θέση να καταπίνουν τα δισκία ολόκληρα, τα δισκία Roteas μπορούν να θρυμματίζονται και να αναμιγνύονται με νερό ή φρουτόκρεμα και να χορηγούνται αμέσως από στόματος (βλ. παράγραφο 5.2).

Εναλλακτικά, τα δισκία Roteas μπορούν να θρυμματίζονται και να εναιωρούνται σε μικρή ποσότητα νερού και να χορηγούνται αμέσως μέσω ρινογαστρικού σωλήνα ή σωλήνα γαστρικής σίτισης ο οποίος μετά πρέπει να εκπλένεται με νερό (βλ. παράγραφο 5.2). Τα θρυμματισμένα δισκία Roteas παραμένουν σταθερά σε νερό και φρουτόκρεμα για έως και 4 ώρες.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κλινικά σημαντική ενεργός αιμορραγία.

Ηπατική νόσος σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας.

Βλάβη ή κατάσταση, εάν θεωρείται ότι αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για μείζονα αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει παρούσα ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλκωση, παρουσία κακοηθών νεοπλασμάτων σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση του εγκεφάλου ή της σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμών, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστούς οισοφαγικούς κισσούς ή υπόνοια ύπαρξής τους, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδορραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες.

Μη ελεγχόμενη σοβαρή υπέρταση.

Η ταυτόχρονη θεραπεία μαζί με άλλα αντιπηκτικά π.χ. ΜΚΗ, ΗΜΜΒ (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη κτλ.), παράγωγα ηπαρίνης (fondaparinux κτλ.), από στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη κτλ.) δε συνιστάται εκτός ειδικών συνθηκών αλλαγής από στόματος αντιπηκτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2) ή όταν η ΜΚΗ δίνεται σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ενός ανοικτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα (βλ. παράγραφο 4.5).

Εγκυμοσύνη και θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η εδοξαμπάνη 15 mg δεν ενδείκνυται ως μονοθεραπεία, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα. Ενδείκνυται μόνο στη διαδικασία αλλαγής από εδοξαμπάνη 30 mg (ασθενείς με έναν ή περισσότερους κλινικούς παράγοντες για αυξημένη έκθεση, βλ. πίνακα 1) σε ΑΒΚ, μαζί με την κατάλληλη δόση του ΑΒΚ (βλ. πίνακα 2, παράγραφο 4.2).

#### Κίνδυνος αιμορραγίας

Η εδοξαμπάνη αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας και μπορεί να προκαλέσει σοβαρή, δυνητικά θανατηφόρα αιμορραγία. Η εδοξαμπάνη, όπως και άλλα αντιπηκτικά, συνιστάται να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η χορήγηση της εδοξαμπάνης θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρουσιαστεί σοβαρή αιμορραγία (βλ. παραγράφους 4.8 και 4.9).

Στις κλινικές μελέτες αιμορραγία των βλεννογόνων (π.χ. επίσταξη, από το γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό) και αναιμία έχουν φανεί πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με εδοξαμπάνη σε σύγκριση με τη θεραπεία με ΑΒΚ. Συνεπώς, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική παρατήρηση, η εργαστηριακή εξέταση της αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη θα μπορούσε να έχει αξία για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας, όπως κρίνεται κατάλληλο.

Ορισμένες υποομάδες ασθενών, όπως αναγράφεται παρακάτω, έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα αιμορραγικών επιπλοκών και αναιμίας μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).



Οποιαδήποτε ανεξήγητη πτώση της αιμοσφαιρίνης ή της αρτηριακής πίεσης πρέπει να οδηγήσει σε διερεύνηση για αιμορραγική εστία.

Η αντιπηκτική δράση της εδοξαμπάνης δεν μπορεί να παρακολουθείται αξιόπιστα με τυπικές εργαστηριακές δοκιμασίες.  
Δεν υπάρχει διαθέσιμος ειδικός αντιπηκτικός παράγοντας αντιστροφής για την εδοξαμπάνη (βλ. παράγραφο 4.9).

Η αιμοκάθαρση δεν συνεισφέρει σημαντικά στην κάθαρση της εδοξαμπάνης (βλ. παράγραφο 5.2).

### Ηλικιωμένοι

Η συγχρόνηση της εδοξαμπάνης με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) σε ηλικιωμένους ασθενείς θα πρέπει να γίνεται με προσοχή λόγω του δυνητικά υψηλότερου κινδύνου αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.5).

### Νεφρική δυσλειτουργία

Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) στο πλάσμα για άτομα με ήπια ( $\text{CrCl} > 50 - 80 \text{ mL/min}$ ), μέτρια ( $\text{CrCl} 30 - 50 \text{ mL/min}$ ) και σοβαρή ( $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$  αλλά που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση) νεφρική δυσλειτουργία αυξήθηκε κατά 32%, 74% και 72%, αντίστοιχα, σε σχέση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2 για μείωση της δόσης).

Το Roteas δε συνιστάται σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου ή που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

### *Νεφρική λειτουργία σε MBKM*

Παρατηρήθηκε μια τάση μείωσης της αποτελεσματικότητας με την αύξηση της  $\text{CrCl}$  για την εδοξαμπάνη σε σύγκριση με καλά ρυθμισμένη βαρφαρίνη (βλ. παράγραφο 5.1 για τη μελέτη ENGAGE AF-TIMI 48 και πρόσθετα δεδομένα από τις μελέτες E314 και ETNA-AF).

Η εδοξαμπάνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με MBKM και υψηλή  $\text{CrCl}$  μόνο μετά από μια προσεκτική αξιολόγηση του ατομικού θρομβοεμβολικού κινδύνου και του κινδύνου αιμορραγίας.

Αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας: η  $\text{CrCl}$  θα πρέπει να παρακολουθείται κατά την έναρξη της θεραπείας σε όλους τους ασθενείς και κατόπιν, όταν ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.2).

### Ηπατική δυσλειτουργία

Η εδοξαμπάνη δε συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Η εδοξαμπάνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Ασθενείς με αυξημένα ηπατικά ένζυμα ( $\text{ALT/AST} > 2 \times \text{ULN}$ ) ή ολική χολερυθρίνη  $\geq 1,5 \times \text{ULN}$  αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, η εδοξαμπάνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Πριν από την έναρξη της θεραπείας με εδοξαμπάνη, θα πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας. Συνιστάται περιοδική παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με εδοξαμπάνη μετά το 1 έτος.

### Διακοπή για χειρουργικές και άλλες παρεμβάσεις

Εάν η αντιπηκτική αγωγή πρέπει να διακοπεί για τη μείωση του κινδύνου αιμορραγίας με χειρουργικές ή άλλες διαδικασίες, η εδοξαμπάνη θα πρέπει να διακόπτεται το συντομότερο δυνατό και κατά προτίμηση τουλάχιστον 24 ώρες πριν από τη διαδικασία.

Προκειμένου να αποφασισθεί εάν μια διαδικασία θα πρέπει να καθυστερήσει μέχρι 24 ώρες μετά την τελευταία δόση της εδοξαμπάνης, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να αξιολογηθεί έναντι του επείγοντος της παρέμβασης. Η εδοξαμπάνη πρέπει να αρχίσει ξανά μετά τις χειρουργικές ή άλλες διαδικασίες, εφόσον έχει δημιουργηθεί επαρκής αιμόσταση, σημειώνοντας ότι ο χρόνος για την έναρξη της αντιπηκτικής θεραπευτικής δράσης της εδοξαμπάνης είναι 1 – 2 ώρες. Εάν δεν μπορούν να λαμβάνονται από στόματος φαρμακευτικά προϊόντα κατά τη διάρκεια ή μετά τη χειρουργική παρέμβαση, θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση παρεντερικού αντιπηκτικού και στη συνέχεια αλλαγή σε από στόματος εδοξαμπάνη άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση

Η συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Αυτά περιλαμβάνουν το ΑΣΟ, τους αναστολείς του P2Y<sub>12</sub> των αιμοπεταλίων, άλλους αντιθρομβωτικούς παράγοντες, την ινωδολυτική θεραπεία, τους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) ή τους αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης νοραδρεναλίνης (SNRIs) και τα χρόνια μη στεροειδή αντι-φλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Προσθετικές καρδιακές βαλβίδες και μέτρια έως σοβαρή στένωση μιτροειδούς

Η εδοξαμπάνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μηχανικές καρδιακές βαλβίδες, σε ασθενείς κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών μετά την εμφύτευση βιοπροσθετικής καρδιακής βαλβίδας, με ή χωρίς κολπική μαρμαρυγή, ή σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή στένωση μιτροειδούς. Συνεπώς, δε συνιστάται η χρήση της εδοξαμπάνης σε αυτούς τους ασθενείς.

#### Αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με ΠΕ ή ασθενείς που απαιτούν θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή

Η εδοξαμπάνη δε συνιστάται ως εναλλακτική θεραπεία για τη ΜΚΗ σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή, που είναι αιμοδυναμικά ασταθείς ή μπορεί να υποβληθούν σε θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή, δεδομένου ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εδοξαμπάνης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτές τις κλινικές καταστάσεις.

#### Ασθενείς με ενεργό καρκίνο

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της εδοξαμπάνης στη θεραπεία ή/και την πρόληψη της ΦΘΕ σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο δεν έχουν τεκμηριωθεί.

#### Ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Τα αντιπηκτικά άμεσης δράσης που χορηγούνται από το στόμα, όπως η εδοξαμπάνη, δεν συνιστώνται σε ασθενείς που πάσχουν από αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και έχουν ιστορικό θρόμβωσης. Ιδίως στους ασθενείς που είναι τριπλά θετικοί (σε αντιπηκτικό κατά του λύκου, σε αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και σε αντισώματα έναντι της β2 γλυκοπρωτεΐνης I), η θεραπεία με αντιπηκτικά άμεσης δράσης που χορηγούνται από το στόμα μπορεί να συνδέεται με αυξημένα ποσοστά πολλαπλών θρομβωτικών επεισοδίων σε σύγκριση με τις θεραπείες με ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ.

#### Εργαστηριακές παράμετροι πήξης

Αν και η θεραπεία με εδοξαμπάνη δεν απαιτεί τακτική παρακολούθηση, η επίδραση στην αντιπηκτική αγωγή μπορεί να υπολογιστεί με μια βαθμονομημένη ποσοτική εξέταση της δραστηριότητας έναντι του παράγοντα Χα (αντι-FXa) η οποία μπορεί να βοηθήσει στη λήψη κλινικών αποφάσεων σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως π.χ. υπερδοσολογία και επείγουσα χειρουργική επέμβαση (βλ. επίσης παράγραφο 5.2).

Η εδοξαμπάνη παρατείνει τις τυπικές δοκιμασίες πήξης, όπως ο χρόνος προθρομβίνης (PT), το INR και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT), ως αποτέλεσμα της αναστολής του

παράγοντα Χα (FXa). Οι αλλαγές που παρατηρούνται σε αυτές τις δοκιμασίες πήξης του αίματος στην αναμενόμενη θεραπευτική δόση, ωστόσο, είναι μικρές, υποκείμενες σε υψηλό βαθμό μεταβλητότητας και δεν είναι χρήσιμες στην παρακολούθηση της αντιπηκτικής δράσης της εδοξαμπάνης.

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η εδοξαμπάνη απορροφάται κυρίως στον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα (ΓΣ). Έτσι, τα φαρμακευτικά προϊόντα ή οι νόσοι που αυξάνουν τη γαστρική κένωση και την κινητικότητα του εντέρου έχουν τη δυνατότητα μείωσης της διάλυσης και της απορρόφησης της εδοξαμπάνης.

##### Αναστολείς της P-gp

Η εδοξαμπάνη αποτελεί υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής P-gp. Σε μελέτες φαρμακοκινητικής (ΦΚ), η συγχορήγηση της εδοξαμπάνης με τους αναστολείς της P-gp κυκλοσπορίνη, δρονεδρόνη, ερυθρομυκίνη, κετοκοναζόλη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη οδήγησε σε αυξημένες συγκεντρώσεις εδοξαμπάνης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της εδοξαμπάνης με κυκλοσπορίνη, δρονεδρόνη, ερυθρομυκίνη ή κετοκοναζόλη απαιτεί μείωση της δόσης σε 30 mg άπαξ ημερησίως. Η συγχορήγηση της εδοξαμπάνης με κινιδίνη, βεραπαμίλη ή αμιωδαρόνη δεν απαιτεί μείωση της δόσης βάσει κλινικών δεδομένων (βλ. παράγραφο 4.2).

Δεν έχει μελετηθεί η χρήση της εδοξαμπάνης με άλλους αναστολείς της P-gp, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων της πρωτεάσης του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV).

Κατά τη συγχορήγηση, η εδοξαμπάνη 30 mg άπαξ ημερησίως πρέπει να χορηγείται με τους ακόλουθους αναστολείς της P-gp:

- *Κυκλοσπορίνη*: Η συγχορήγηση άπαξ δόσης 500 mg κυκλοσπορίνης με άπαξ δόση 60 mg εδοξαμπάνης αύξησε την AUC και τη μέγιστη συγκέντρωση στον ορό (C<sub>max</sub>) της εδοξαμπάνης κατά 73% και 74%, αντίστοιχα.
- *Δρονεδρόνη*: Η συγχορήγηση 400 mg δρονεδρόνης δις ημερησίως για 7 ημέρες με άπαξ δόση 60 mg εδοξαμπάνης την ημέρα 5, αύξησε την AUC και τη C<sub>max</sub> της εδοξαμπάνης κατά 85% και 46%, αντίστοιχα.
- *Ερυθρομυκίνη*: Η συγχορήγηση 500 mg ερυθρομυκίνης τέσσερις φορές ημερησίως για 8 ημέρες με άπαξ δόση 60 mg εδοξαμπάνης την ημέρα 7, αύξησε την AUC και τη C<sub>max</sub> της εδοξαμπάνης κατά 85% και 68%, αντίστοιχα.
- *Κετοκοναζόλη*: Η συγχορήγηση 400 mg κετοκοναζόλης άπαξ ημερησίως για 7 ημέρες με άπαξ δόση 60 mg εδοξαμπάνης την ημέρα 4, αύξησε την AUC και τη C<sub>max</sub> της εδοξαμπάνης κατά 87% και 89%, αντίστοιχα.

Κατά τη συγχορήγηση, η εδοξαμπάνη 60 mg άπαξ ημερησίως ενδείκνυται με τους ακόλουθους αναστολείς της P-gp:

- *Κινιδίνη*: Η συγχορήγηση 300 mg κινιδίνης άπαξ ημερησίως τις ημέρες 1 και 4 και τρεις φορές ημερησίως τις ημέρες 2 και 3, με άπαξ δόση 60 mg εδοξαμπάνης την ημέρα 3, αύξησε την AUC της εδοξαμπάνης σε διάστημα 24 ωρών κατά 77% και τη C<sub>max</sub> κατά 85%, αντίστοιχα.
- *Βεραπαμίλη*: Η συγχορήγηση 240 mg βεραπαμίλης άπαξ ημερησίως για 11 ημέρες με άπαξ δόση 60 mg εδοξαμπάνης την ημέρα 10 αύξησε την AUC και τη C<sub>max</sub> της εδοξαμπάνης κατά περίπου 53%.
- *Αμιωδαρόνη*: Η συγχορήγηση 400 mg αμιωδαρόνης άπαξ ημερησίως με άπαξ ημερήσια δόση 60 mg εδοξαμπάνης αύξησε την AUC κατά 40% και τη C<sub>max</sub> κατά 66%. Αυτό δε θεωρήθηκε κλινικά σημαντικό. Στη μελέτη ENGAGE AF-TIMI 48 σε MBKM, τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας ήταν παρόμοια για άτομα με και χωρίς συγχορήγηση αμιωδαρόνης.
- *Κλαριθρομυκίνη*: Η συγχορήγηση (500 mg δις ημερησίως) κλαριθρομυκίνης για 10 ημέρες με άπαξ δόση 60 mg εδοξαμπάνης την ημέρα 9 αύξησε την AUC και τη C<sub>max</sub> της εδοξαμπάνης κατά περίπου 53% και 27%, αντίστοιχα.

## Επαγωγείς της P-gr

Η συγχορήγηση της εδοξαμπάνης με τον επαγωγέα της P-gr ριφαμπικίνη οδήγησε σε μια μείωση στη μέση AUC της εδοξαμπάνης και βραχύτερη ημιζωή, με δυνητικές μειώσεις στις φαρμακοδυναμικές της δράσεις. Η ταυτόχρονη χρήση της εδοξαμπάνης με άλλους επαγωγείς της P-gr (π.χ. φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή υπερικό (St. John's Wort) μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις της εδοξαμπάνης στο πλάσμα. Η εδοξαμπάνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συγχορηγείται με επαγωγείς της P-gr.

## Υποστρώματα της P-gr

### *Διγοζίνη*

Η συγχορήγηση 60 mg εδοξαμπάνης άπαξ ημερησίως τις ημέρες 1 έως 14 με πολλαπλές δόσεις 0,25 mg διγοζίνης δις ημερησίως (ημέρες 8 και 9) και 0,25 mg άπαξ ημερησίως (ημέρες 10 έως 14) αύξησε τη C<sub>max</sub> της εδοξαμπάνης κατά 17%, χωρίς σημαντική επίδραση στην AUC ή τη νεφρική κάθαρση σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Όταν εξετάστηκε επίσης η επίδραση της εδοξαμπάνης στη φαρμακοκινητική της διγοζίνης, η C<sub>max</sub> της διγοζίνης αυξήθηκε κατά περίπου 28% και η AUC κατά 7%. Αυτό δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντικό. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης όταν η εδοξαμπάνη χορηγείται με διγοζίνη.

## Αντιπηκτικά, αντιαμοπεταλιακά, ΜΣΑΦ και εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) ή αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης νοραδρεναλίνης (SNRIs)

### *Αντιπηκτικά*

Η συγχορήγηση εδοξαμπάνης με άλλα αντιπηκτικά αντενδείκνυται λόγω αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.3).

### *ΑΣΟ*

Η συγχορήγηση ΑΣΟ (100 mg ή 325 mg) και εδοξαμπάνης αύξησε το χρόνο αιμορραγίας σε σχέση με τη χορήγηση κάθε φαρμακευτικού προϊόντος χωριστά. Η συγχορήγηση υψηλής δόσης ΑΣΟ (325 mg) αύξησε τη C<sub>max</sub> και την AUC της εδοξαμπάνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση κατά 35% και 32%, αντίστοιχα. Η χρόνια συγχορήγηση υψηλής δόσης ΑΣΟ (325 mg) με εδοξαμπάνη δεν ενδείκνυται. Η συγχορήγηση υψηλότερων δόσεων από 100 mg ΑΣΟ πρέπει να πραγματοποιείται μόνο υπό ιατρική επίβλεψη.

Σε κλινικές μελέτες επετράπη η συγχορήγηση ΑΣΟ (χαμηλής δόσης ≤ 100 mg/ημέρα), άλλων αντιαμοπεταλιακών παραγόντων και θειενοπυριδινών, και οδήγησε σε περίπου 2-πλάσια αύξηση στη μείζονα αιμορραγία σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία, αν και σε παρόμοιο βαθμό στις ομάδες της εδοξαμπάνης και της βαρφαρίνης (βλ. παράγραφο 4.4). Η συγχορήγηση χαμηλής δόσης ΑΣΟ (≤ 100 mg) δεν επηρέασε τη μέγιστη ή τη συνολική έκθεση στην εδοξαμπάνη είτε μετά από άπαξ δόση ή σε σταθεροποιημένη κατάσταση.

Η εδοξαμπάνη μπορεί να συγχορηγηθεί με χαμηλής δόσης ΑΣΟ (≤ 100 mg/ημέρα).

### *Αναστολείς αιμοπεταλίων*

Στην ENGAGE AF-TIMI 48 επετράπη η συγχορήγηση θειενοπυριδινών (π.χ. κλοπιδογρέλη) ως μονοθεραπεία και οδήγησε σε αυξημένη κλινικά σημαντική αιμορραγία, αν και με χαμηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας με την εδοξαμπάνη σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Η εμπειρία σχετικά με τη χρήση της εδοξαμπάνης με διπλή αντιαμοπεταλιακή θεραπεία ή ινωδολυτικούς παράγοντες είναι πολύ περιορισμένη.

### *ΜΣΑΦ*

Η συγχορήγηση ναπροξένης και εδοξαμπάνης αύξησε το χρόνο αιμορραγίας σε σχέση με τη χορήγηση κάθε φαρμακευτικού προϊόντος χωριστά. Η ναπροξένη δεν είχε επίδραση στη C<sub>max</sub> και την AUC της εδοξαμπάνης. Σε κλινικές μελέτες, η συγχορήγηση ΜΣΑΦ οδήγησε σε αυξημένη κλινικά σημαντική αιμορραγία. Η χρόνια χρήση ΜΣΑΦ με εδοξαμπάνη δε συνιστάται.

*Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) ή αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης νοραδρεναλίνης (SNRIs)*

Όπως με άλλα αντιπηκτικά, ενδέχεται οι ασθενείς να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νοραδρεναλίνης λόγω της αναφερθείσας δράσης των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων στα αιμοπετάλια (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Επίδραση της εδοξαμπάνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η εδοξαμπάνη αύξησε τη  $C_{max}$  της συγχορηγούμενης διγοξίνης κατά 28%. Ωστόσο, η AUC δεν επηρεάστηκε. Η εδοξαμπάνη δεν είχε επίδραση στη  $C_{max}$  και την AUC της κινιδίνης.

Η εδοξαμπάνη μείωσε τη  $C_{max}$  και την AUC της συγχορηγούμενης βεραπαμίλης κατά 14% και 16%, αντίστοιχα.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την εδοξαμπάνη.

### Κύηση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εδοξαμπάνης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Λόγω της ενδεχόμενης αναπαραγωγικής τοξικότητας, του ενδογενούς κινδύνου αιμορραγίας και των ενδείξεων ότι η εδοξαμπάνη διαπερνά τον πλακούντα, το Roteas αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).

### Θηλασμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εδοξαμπάνης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε γυναίκες που θηλάζουν. Τα δεδομένα από ζώα δείχνουν ότι η εδοξαμπάνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνεπώς, το Roteas αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3). Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία.

### Γονιμότητα

Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες με την εδοξαμπάνη στους ανθρώπους για την αξιολόγηση των επιδράσεων στη γονιμότητα. Σε μια μελέτη για τη γονιμότητα αρρένων και θηλέων σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Roteas δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ ασφάλειας της εδοξαμπάνης βασίζεται σε δύο μελέτες Φάσης 3 (21.105 ασθενείς με MBKM και 8.292 ασθενείς με ΦΘΕ (ΕΒΦΘ και ΠΕ)) και στην εμπειρία μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με τη θεραπεία με εδοξαμπάνη είναι η επίσταξη (7,7%), η αιματουρία (6,9%) και η αναιμία (5,3%).

Αιμορραγία μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε θέση και μπορεί να είναι σοβαρή ακόμα και θανατηφόρα (βλ. παράγραφο 4.4)

#### Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 3 παρέχει τον κατάλογο των ανεπιθύμητων ενεργειών από τις δύο βασικές Φάσης 3 μελέτες σε ασθενείς με ΦΘΕ και ΜΒΚΜ που συνδυάζονται για αμφότερες τις ενδείξεις και ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που ταυτοποιήθηκαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα εμφάνισης σύμφωνα με το MedDRA, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 3: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών για ΜΒΚΜ και ΦΘΕ**

<b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</b>	<b>Συχνότητα</b>
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
Αναιμία	Συχνές
Θρομβοπενία	Όχι συχνές
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
Υπερευαισθησία	Όχι συχνές
Αναφυλακτική αντίδραση	Σπάνιες
Αλλεργικό οίδημα	Σπάνιες
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Ζάλη	Συχνές
Κεφαλαλγία	Συχνές
Ενδοκρανιακή αιμορραγία (ICH)	Όχι συχνές
Υπαραχνοειδής αιμορραγία	Σπάνιες
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	
Αιμορραγία του επιπεφυκότα/σκληρού	Όχι συχνές
Ενδοφθάλμια αιμορραγία	Όχι συχνές
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	
Αιμορραγία του περικαρδίου	Σπάνιες
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Άλλη αιμορραγία	Όχι συχνές
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	
Επίσταξη	Συχνές
Αιμόπτυση	Όχι συχνές
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Κοιλιακό άλγος	Συχνές
Αιμορραγία κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα	Συχνές
Αιμορραγία ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα	Συχνές
Στοματική/φαρυγγική αιμορραγία	Συχνές
Ναυτία	Συχνές
Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία	Σπάνιες

<b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</b>	<b>Συχνότητα</b>
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος	Συχνές
Αυξημένη γάμα γλουταμύλτρανσφεράση	Συχνές
Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος	Όχι συχνές
Αυξημένες τρανσαμινάσες	Όχι συχνές
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Αιμορραγία δέρματος και μαλακών μοριών	Συχνές
Εξάνθημα	Συχνές
Κνησμός	Συχνές
Κνίδωση	Όχι συχνές
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Ενδομυϊκή αιμορραγία (απουσία συνδρόμου διαμερίσματος)	Σπάνιες
Ενδοαρθρική αιμορραγία	Σπάνιες
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
Μακροσκοπική αιματουρία/ουρηθρική αιμορραγία	Συχνές
Νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά	Μη γνωστές
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	
Κολπική αιμορραγία <sup>1</sup>	Συχνές
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Αιμορραγία στη θέση της παρακέντησης	Συχνές
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική	Συχνές
<b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>	
Αιμορραγία στη χειρουργική θέση	Όχι συχνές
Υποσκληρίδια αιμορραγία	Σπάνιες
Αιμορραγία κατά την επέμβαση	Σπάνιες

<sup>1</sup> Τα ποσοστά αναφορών βασίζονται στο γυναικείο πληθυσμό σε κλινικές μελέτες. Κολπικές αιμορραγίες αναφέρθηκαν συχνά σε γυναίκες ηλικίας κάτω των 50 ετών, ενώ ήταν όχι συχνές σε γυναίκες ηλικίας άνω των 50 ετών.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Αιμορραγική αναιμία*

Λόγω του φαρμακολογικού τρόπου δράσης, η χρήση της εδοξαμπάνης μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λανθάνουσας ή έκδηλης αιμορραγίας από οποιονδήποτε ιστό ή όργανο, η οποία μπορεί να προκαλέσει μεθαιμορραγική αναιμία. Τα σημεία, συμπτώματα και η σοβαρότητα (που συμπεριλαμβάνει θανατηφόρα έκβαση) ποικίλλουν ανάλογα με την εστία, το βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας ή/και αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.9). Σε κλινικές μελέτες αιμορραγία των βλεννογόνων (δηλαδή επίσταξη, από το γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό) και αναιμία έχουν φανεί πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με εδοξαμπάνη σε σύγκριση με θεραπεία Ανταγωνιστών Βιταμίνης K (ABK). Συνεπώς, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική παρατήρηση, η εργαστηριακή εξέταση της αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη θα μπορούσε να έχει αξία για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας, όπως κρίνεται κατάλληλο. Ο κίνδυνος αιμορραγιών μπορεί να είναι αυξημένος σε ορισμένες ομάδες ασθενών, π.χ. σε εκείνους τους ασθενείς με μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση ή/και συγχορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή η οποία επηρεάζει την αιμόσταση (βλ. παράγραφο 4.4). Η έμμηνος ρύση μπορεί να αυξηθεί ή/και να παραταθεί. Οι αιμορραγικές επιπλοκές

μπορεί να εμφανιστούν ως αδυναμία, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα, δύσπνοια, και ανεξήγητο σοκ.

Για την εδοξαμπάνη έχουν αναφερθεί επιπλοκές οι οποίες είναι γνωστό ότι μπορούν να συμβούν μετά από σοβαρή αιμορραγία, όπως σύνδρομο διαμερίσματος και νεφρική ανεπάρκεια λόγω υποάρδευσης ή νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά. Συνεπώς, κατά την αξιολόγηση της κατάστασης οποιουδήποτε ασθενούς υπό αντιπηκτική θεραπεία, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αιμορραγίας.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια της εδοξαμπάνης αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες Φάσης 3 (Hokusai VTE PEDIATRICS και ENNOBLE-ATE) σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από τη γέννηση έως κάτω των 18 ετών με ΦΘΕ (286 ασθενείς, 145 ασθενείς υπό αγωγή με εδοξαμπάνη) και καρδιοπάθειες με κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων (167 ασθενείς, 109 ασθενείς υπό αγωγή με εδοξαμπάνη). Γενικά, το προφίλ ασφαλείας στα παιδιά ήταν παρόμοιο με του ενήλικου πληθυσμού ασθενών (βλ. Πίνακα 3). Συνολικά, το 16,6% των παιδιατρικών ασθενών υπό αγωγή με εδοξαμπάνη για ΦΘΕ παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Η υπερδοσολογία με εδοξαμπάνη μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία. Η εμπειρία με περιπτώσεις υπερδοσολογίας είναι πολύ περιορισμένη.

Δεν υπάρχει διαθέσιμο ειδικό αντίδοτο που να ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της εδοξαμπάνης.

Η έγκαιρη χορήγηση ενεργού άνθρακα μπορεί να εξεταστεί σε περίπτωση υπερδοσολογίας με εδοξαμπάνη για τη μείωση της απορρόφησης. Αυτή η σύσταση βασίζεται στην τυπική θεραπεία της υπερδοσολογίας φαρμακευτικού προϊόντος και τα διαθέσιμα δεδομένα με παρόμοιες ενώσεις, καθώς η χρήση του ενεργού άνθρακα για τη μείωση της απορρόφησης της εδοξαμπάνης δεν έχει μελετηθεί ειδικά στο κλινικό πρόγραμμα της εδοξαμπάνης.

### Αντιμετώπιση της αιμορραγίας

Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγικής επιπλοκής σε ασθενή που παίρνει εδοξαμπάνη, η επόμενη χορήγηση της εδοξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει ή η θεραπεία πρέπει να διακοπεί, ως αρμόζει. Η εδοξαμπάνη έχει ημιζωή περίπου 10 έως 14 ώρες (βλ. παράγραφο 5.2). Η αντιμετώπιση πρέπει να εξατομικεύεται σύμφωνα με τη σοβαρότητα και τη θέση της αιμορραγίας. Κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ανάλογα με τις ανάγκες, όπως μηχανική συμπίεση (π.χ. για σοβαρή επίσταση), χειρουργική αιμόσταση με διαδικασίες ελέγχου της αιμορραγίας, αναπλήρωση υγρών και αιμοδυναμική υποστήριξη, παράγωγα αίματος (συμπεπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, ανάλογα με τη σχετιζόμενη αναιμία ή διαταραχή πήξης) ή αιμοπετάλια.

Για αιμορραγία απειλητική για τη ζωή που δεν μπορεί να ελεγχθεί με μέτρα όπως η μετάγγιση ή η αιμόσταση, η χορήγηση ενός συμπυκνώματος συμπλόκου προθρομβίνης 4 παραγόντων (PCC) σε 50 IU/kg, έχει καταδειχθεί ότι αναστρέφει τις επιδράσεις της εδοξαμπάνης 30 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης.



Μπορεί επίσης να εξεταστεί ο ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa (r-FVIIa). Εντούτοις, υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία από τη χρήση αυτού του προϊόντος σε άτομα που παίρνουν εδοξαμπάνη.

Ανάλογα με την τοπική διαθεσιμότητα, θα πρέπει να εξετάζεται η συμβουλή ενός γιατρού εξειδικευμένου σε διαταραχές της πήξης του αίματος σε περίπτωση μειζόνων αιμορραγιών.

Η θειική πρωταμίνη και η βιταμίνη K δεν αναμένεται να επηρεάσουν την αντιπηκτική δραστηριότητα της εδοξαμπάνης.

Δεν υπάρχει εμπειρία με αντι-ινωδολυτικούς παράγοντες (τρανεξαμικό οξύ, αμινοκαπροϊκό οξύ) σε άτομα που παίρνουν εδοξαμπάνη. Δεν υπάρχει ούτε επιστημονικό σκεπτικό για το όφελος ούτε εμπειρία με τη χρήση συστηματικών αιμοστατικών (δεσμοπρεσίνη, απροτινίνη) σε άτομα που παίρνουν εδοξαμπάνη. Λόγω της υψηλής δέσμευσης σε πρωτεΐνες πλάσματος, η εδοξαμπάνη δεν αναμένεται να είναι αιμοδιλύσιμη.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικοί παράγοντες, άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Xa, κωδικός ATC: B01AF03

#### Μηχανισμός δράσης

Η εδοξαμπάνη είναι ένας εξαιρετικά εκλεκτικός, άμεσος και αναστρέψιμος αναστολέας του FXa, της πρωτεάσης σερίνης που βρίσκεται στην τελική κοινή οδό του καταρράκτη της πήξης. Η εδοξαμπάνη αναστέλλει τον ελεύθερο FXa και τη δραστηριότητα της προθρομβινάσης. Η αναστολή του FXa στον καταρράκτη της πήξης μειώνει τη δημιουργία θρομβίνης, παρατείνει το χρόνο πήξης και μειώνει τον κίνδυνο δημιουργίας θρόμβων.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η εδοξαμπάνη προάγει την ταχεία έναρξη φαρμακοδυναμικών επιδράσεων εντός 1 - 2 ωρών, που αντιστοιχεί στη μέγιστη έκθεση στην εδοξαμπάνη ( $C_{max}$ ). Οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις που μετρώνται από τη δοκιμασία του αντι-FXa είναι προβλέψιμες και συσχετίζονται με τη δόση και τη συγκέντρωση της εδοξαμπάνης. Ως αποτέλεσμα της αναστολής του παράγοντα Xa, η εδοξαμπάνη επίσης παρατείνει το χρόνο πήξης σε δοκιμασίες όπως ο PT και ο aPTT. Οι αλλαγές που παρατηρούνται σε αυτές τις δοκιμασίες πήξης είναι αναμενόμενες στη θεραπευτική δόση, ωστόσο, αυτές οι αλλαγές είναι μικρές, υπόκεινται σε υψηλό βαθμό μεταβλητότητας, και δεν είναι χρήσιμες στην παρακολούθηση της αντιπηκτικής δράσης της εδοξαμπάνης.

#### *Επιδράσεις των δεικτών πήξης κατά την αλλαγή από ριβαροξαμπάνη, δαβιγατράνη ή απιξαμπάνη σε εδοξαμπάνη*

Σε μελέτες κλινικής φαρμακολογίας, υγιή άτομα έλαβαν 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως, 150 mg δαβιγατράνης δις ημερησίως ή 5 mg απιξαμπάνης δις ημερησίως, ακολουθούμενα από άπαξ δόση 60 mg εδοξαμπάνης την ημέρα 4. Μετρήθηκε η επίδραση στον PT και άλλους βιοδείκτες πήξης (π.χ. αντι-FXa, aPTT). Μετά την αλλαγή σε εδοξαμπάνη την ημέρα 4, ο PT ήταν ισοδύναμος με την ημέρα 3 της ριβαροξαμπάνης και της απιξαμπάνης. Για τη δαβιγατράνη παρατηρήθηκε υψηλότερη δραστηριότητα στο aPTT μετά τη χορήγηση εδοξαμπάνης με προηγούμενη θεραπεία με δαβιγατράνη σε σύγκριση με εκείνη μετά τη μονοθεραπεία με εδοξαμπάνη. Αυτό θεωρείται ότι οφείλεται στη μεταγενέστερη επίδραση της θεραπείας με δαβιγατράνη, ωστόσο, δεν οδήγησε σε παράταση του χρόνου αιμορραγίας.

Με βάση αυτά τα δεδομένα, κατά την αλλαγή από αυτά τα αντιπηκτικά σε εδοξαμπάνη, η πρώτη δόση της εδοξαμπάνης μπορεί να ξεκινήσει κατά το χρόνο της επόμενης προγραμματισμένης δόσης του προηγούμενου αντιπηκτικού (βλ. παράγραφο 4.2).

## Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

### *Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής*

Το κλινικό πρόγραμμα της εδοξαμπάνης για την κολπική μαρμαρυγή σχεδιάστηκε για να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των δύο δοσολογικών ομάδων της εδοξαμπάνης σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε άτομα με MBKM και σε μέτριο έως υψηλό κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συμβάντων συστηματικής εμβολής (SEE).

Στη βασική μελέτη ENGAGE AF-TIMI 48 (μια οδηγούμενη από το συμβάν, Φάσης 3, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, με διπλό εικονικό φάρμακο παράλληλων ομάδων μελέτη), 21.105 άτομα, με μια μέση βαθμολογία 2,8 στην κλίμακα CHADS<sub>2</sub> (CHADS<sub>2</sub>: με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, ηλικία  $\geq 75$  ετών, σακχαρώδη διαβήτη, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), τυχαιοποιήθηκαν είτε στην ομάδα θεραπείας των 30 mg εδοξαμπάνης άπαξ ημερησίως, ή την ομάδα θεραπείας των 60 mg εδοξαμπάνης άπαξ ημερησίως ή βαρφαρίνη. Η δόση μειώθηκε κατά το ήμισυ σε άτομα και στις δύο ομάδες θεραπείας της εδοξαμπάνης, εάν ένας ή περισσότεροι από τους παρακάτω κλινικούς παράγοντες ήταν παρόντες: μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 30 – 50 mL/min), χαμηλό σωματικό βάρος ( $\leq 60$  kg) ή συγχορήγηση ειδικών αναστολέων της P-gp (βεραπαμίλη, κινιδίνη, δρονεδρόνη).

Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το σύνθετο σημείο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και SEE. Στα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλαμβάνονταν: σύνθετο σημείο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, SEE και καρδιαγγειακής (CV) θνησιμότητας, μείζονα καρδιαγγειακά ανεπιθύμητα συμβάντα (MACE), που είναι το σύνθετο σημείο μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI), μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, μη θανατηφόρου SEE και θανάτου λόγω καρδιαγγειακής (CV) αιτίας ή αιμορραγίας, σύνθετο σημείο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, SEE και θνησιμότητας κάθε αιτιολογίας.

Η διάμεση έκθεση στο φαρμακευτικό προϊόν της μελέτης για αμφοτέρες τις ομάδες θεραπείας των 60 mg και 30 mg εδοξαμπάνης ήταν 2,5 έτη. Η διάμεση παρακολούθηση της μελέτης για αμφοτέρες τις ομάδες θεραπείας των 60 mg και 30 mg εδοξαμπάνης ήταν 2,8 έτη. Η διάμεση έκθεση ανά ατομο-έτη ήταν 15.471 και 15.840 για τις ομάδες θεραπείας των 60 mg και 30 mg, αντίστοιχα, και η διάμεση παρακολούθηση ανά ατομο-έτη ήταν 19.191 και 19.216 για τις ομάδες θεραπείας των 60 mg και 30 mg, αντίστοιχα.

Στην ομάδα της βαρφαρίνης, ο διάμεσος TTR (χρόνος εντός του θεραπευτικού εύρους, INR 2,0 έως 3,0) ήταν 68,4%.

Η κύρια ανάλυση αποτελεσματικότητας είχε ως στόχο να δείξει τη μη κατωτερότητα της εδοξαμπάνης έναντι της βαρφαρίνης στο πρώτο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή SEE που παρουσιάστηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή εντός 3 ημερών από τη λήψη της τελευταίας δόσης στον τροποποιημένο πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (mITT). Η εδοξαμπάνη 60 mg ήταν μη κατώτερη της βαρφαρίνης για το πρωτεύον τελικό σημείο του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή SEE (το ανώτατο όριο του 97,5% CI της αναλογίας κινδύνου (HR) ήταν κάτω από το προκαθορισμένο περιθώριο μη κατωτερότητας της τάξης του 1,38) (Πίνακας 4).

**Πίνακας 4: Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και SEE στη μελέτη ENGAGE AF-TIMI 48 (mITT, σε θεραπεία)**

Πρωτεύον τελικό σημείο	Εδοξαμπάνη 60 mg (30 mg μειωμένη δόση) (N = 7.012)	Βαρφαρίνη (N = 7.012)
<b>Πρώτο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο/SEE<sup>α</sup></b>		
n	182	232
Συχνότητα συμβάντων (%/yr) <sup>β</sup>	1,18	1,50
HR (97,5% CI)	0,79 (0,63, 0,99)	
p-τιμή για μη κατωτερότητα <sup>γ</sup>	<0,0001	
<b>Πρώτο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο</b>		
n	135	144
Συχνότητα συμβάντων (%/yr) <sup>β</sup>	0,87	0,93
HR (95% CI)	0,94 (0,75, 1,19)	
<b>Πρώτο αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο</b>		
n	40	76
Συχνότητα συμβάντων (%/yr) <sup>β</sup>	0,26	0,49
HR (95% CI)	0,53 (0,36, 0,78)	
<b>Πρώτο SEE</b>		
n (%/yr) <sup>α</sup>	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95% CI)	0,62 (0,26, 1,50)	

Συντομογραφίες: HR = αναλογία κινδύνου έναντι βαρφαρίνης, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, n = αριθμός συμβάντων, mITT = τροποποιημένος πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας, N = αριθμός ατόμων στον πληθυσμό mITT, SEE = συμβάν συστηματικής εμβολής, yr = έτος.

<sup>α</sup> Ένα άτομο μπορεί να αντιπροσωπεύεται σε πολλαπλές σειρές.

<sup>β</sup> Η συχνότητα συμβάντων (%/yr) υπολογίζεται ως ο αριθμός των συμβάντων/ατομο-έτη έκθεσης.

<sup>γ</sup> Η δίπλευρη p-τιμή βασίζεται στο περιθώριο μη κατωτερότητας της τάξης του 1,38.

Στη συνολική περίοδο μελέτης στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) (η ανάλυση καθορίστηκε προκειμένου να δείχνει την ανωτερότητα), τεκμηριωμένο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή SEE παρουσιάστηκε σε 296 άτομα στην ομάδα θεραπείας των 60 mg εδοξαμπάνης (1,57% ανά έτος), και 337 άτομα στην ομάδα της βαρφαρίνης (1,80% ανά έτος). Σε σύγκριση με άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βαρφαρίνη, η HR στην ομάδα θεραπείας των 60 mg εδοξαμπάνης ήταν 0,87 (99% CI: 0,71, 1,07, p = 0,08 για ανωτερότητα).

Σε αναλύσεις υποομάδων, για άτομα στην ομάδα θεραπείας των 60 mg στους οποίους η δόση μειώθηκε σε 30 mg στη μελέτη ENGAGE AF-TIMI 48 (για σωματικό βάρος ≤ 60 kg, μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ή συγχορήγηση αναστολέων της P-gr), η συχνότητα συμβάντων ήταν: 2,29% ανά έτος για το πρωτεύον τελικό σημείο, σε σύγκριση με τη συχνότητα συμβάντων της τάξης του 2,66% ανά έτος για παρόμοια άτομα στην ομάδα της βαρφαρίνης [HR (95% CI): 0,86 (0,66, 1,13)].

Τα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα για τις προκαθορισμένες κύριες υποομάδες (με μείωση της δόσης όπως απαιτείται), συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, του σωματικού βάρους, του φύλου, της κατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, προηγούμενου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή ΠΠΕ, του διαβήτη και των αναστολέων της P-gr ήταν γενικά σύμφωνα με τα αρχικά αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα για το συνολικό πληθυσμό που μελετήθηκε στη δοκιμή.

Η HR (60 mg εδοξαμπάνης έναντι βαρφαρίνης) για το πρωτεύον τελικό σημείο στα κέντρα με χαμηλότερο μέσο χρόνο INR στο θεραπευτικό εύρος (INR TTR) για τη βαρφαρίνη ήταν 0,73 - 0,80 για τα 3 χαμηλότερα τεταρτημόρια (INR TTR ≤ 57,7% έως ≤ 73,9%). Σε κέντρα με

τον καλύτερο έλεγχο της θεραπείας με βαρφαρίνη ήταν 1,07 (4ο τεταρτημόριο με > 73,9% των τιμών INR εντός του θεραπευτικού εύρους).

Υπήρξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ της επίδρασης της εδοξαμπάνης έναντι της βαρφαρίνης στο κύριο αποτέλεσμα της μελέτης (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο/SEE) και τη νεφρική λειτουργία (p-τιμή 0,0042, mITT, συνολική περίοδος μελέτης).

Ο Πίνακας 5 παρουσιάζει τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια/SEE ανά κατηγορία CrCl σε ασθενείς με MBKM στην ENGAGE AF-TIMI 48. Υπάρχει μείωση στο ποσοστό συμβάντων με την αύξηση της CrCl σε αμφότερες τις ομάδες θεραπείας.

**Πίνακας 5: Αριθμός ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων/SEE ανά κατηγορία CrCl στην ENGAGE AF-TIMI 48, mITT ομάδα ανάλυσης συνολική περίοδος μελέτης**

CrCl υποομάδα (mL/min)	Εδοξαμπάνη 60 mg (N = 7.012)			Βαρφαρίνη (N = 7.012)			HR (95% CI)
	n	Αριθμός συμβάντων	Ποσοστό συμβάντων (%/έτος)	n	Αριθμός συμβάντων	Ποσοστό συμβάντων (%/έτος)	
≥ 30 έως ≤ 50	1.302	63	1,89	1.305	67	2,05	0,93 (0,66, 1,31)
> 50 έως ≤ 70	2.093	85	1,51	2.106	95	1,70	0,88 (0,66, 1,18)
> 70 έως ≤ 90	1.661	45	0,99	1.703	50	1,08	0,92 (0,61, 1,37)
> 90 έως ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64, 1,89)
> 110 έως ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57, 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Συντομογραφίες: CrCl = κάθαρση κρεατινίνης, N = αριθμός ατόμων στον mITT πληθυσμό συνολική περίοδος μελέτης, mITT = τροποποιημένος πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας, n = αριθμός ασθενών στην υποομάδα, HR = αναλογία κινδύνου έναντι βαρφαρίνης, CI = διάστημα εμπιστοσύνης  
\*HR δεν υπολογίστηκε αν ο αριθμός των συμβάντων < 5 σε μία ομάδα θεραπείας.

Εντός των υποομάδων νεφρικής λειτουργίας, τα αποτελέσματα σχετικά με τα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν συνεπή με εκείνα σχετικά με το πρωτεύον τελικό σημείο.

Δοκιμασία ανωτερότητας πραγματοποιήθηκε στη συνολική περίοδο μελέτης με πρόθεση θεραπείας (ITT).

Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και SEE παρουσιάστηκαν σε λιγότερα άτομα στην ομάδα θεραπείας των 60 mg εδοξαμπάνης από ό,τι στην ομάδα της βαρφαρίνης (1,57% και 1,80% ανά έτος, αντίστοιχα), με HR της τάξης του 0,87 (99% CI: 0,71, 1,07, p = 0,0807 για ανωτερότητα).

Αναφορικά με τα προκαθορισμένα σύνθετα τελικά σημεία για τη σύγκριση της ομάδας θεραπείας των 60 mg εδοξαμπάνης με τη βαρφαρίνη, η HR (99% CI) για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, SEE και CV θνησιμότητα ήταν 0,87 (0,76, 0,99), για MACE ήταν 0,89 (0,78, 1,00) και για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, SEE και θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας ήταν 0,90 (0,80, 1,01).

Τα αποτελέσματα για τη θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας (τεκμηριωμένοι θάνατοι) στη μελέτη ENGAGE AF-TIMI 48 ήταν 769 (3,99% ανά έτος) για άτομα που λάμβαναν 60 mg εδοξαμπάνης (30 mg μειωμένη δόση) σε αντιδιαστολή με 836 (4,35% ανά έτος) για τη βαρφαρίνη [HR (95% CI): 0,91 (0,83, 1,01)].

Θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας (τεκμηριωμένοι θάνατοι) ανά νεφρική υποομάδα (εδοξαμπάνη έναντι βαρφαρίνης): CrCl 30 έως ≤ 50 mL/min [HR (95% CI): 0,81 (0,68, 0,97)], CrCl > 50 έως < 80 mL/min [HR (95% CI): 0,87 (0,75, 1,02)], CrCl ≥ 80 mL/min [HR (95% CI): 1,15 (0,95, 1,40)].

Η εδοξαμπάνη 60 mg (30 mg μειωμένη δόση) οδήγησε σε ένα χαμηλότερο ποσοστό καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη [HR (95% CI): 0,86 (0,77, 0,97)].

Τεκμηριωμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας για καρδιαγγειακή θνησιμότητα ανά νεφρική υποομάδα (εδοξαμπάνη έναντι βαρφαρίνης): CrCl 30 έως ≤ 50 mL/min [HR (95% CI): 0,80 (0,65, 0,99)], CrCl > 50 έως < 80 mL/min [HR (95% CI): 0,75 (0,62, 0,90)], CrCl ≥ 80 mL/min [HR (95% CI): 1,16 (0,92, 1,46)].

Το πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας ήταν η μείζονα αιμορραγία.

Υπήρξε μια σημαντική μείωση του κινδύνου στην ομάδα θεραπείας των 60 mg εδοξαμπάνης σε σύγκριση με την ομάδα της βαρφαρίνης στη μείζονα αιμορραγία (2,75% και 3,43% ανά έτος, αντίστοιχα) [HR (95% CI): 0,80 (0,71, 0,91), p = 0,0009], την ICH (0,39% και 0,85% ανά έτος, αντίστοιχα) [HR (95% CI): 0,47 (0,34, 0,63), p < 0,0001] και τους άλλους τύπους αιμορραγίας (Πίνακας 6).

Η μείωση στις θανατηφόρες αιμορραγίες ήταν επίσης σημαντική για την ομάδα θεραπείας των 60 mg εδοξαμπάνης σε σύγκριση με την ομάδα της βαρφαρίνης (0,21% και 0,38%) [HR (95% CI): 0,55 (0,36, 0,84), p = 0,0059 για ανωτερότητα], κυρίως λόγω της μείωσης στις θανατηφόρες ICH αιμορραγίες [HR (95% CI): 0,58 (0,35, 0,95), p = 0,0312].

**Πίνακας 6: Αιμορραγικά επεισόδια στη μελέτη ENGAGE AF-TIMI 48 – ανάλυση ασφάλειας σε θεραπεία**

	<b>Εδοξαμπάνη 60 mg (30 mg μειωμένη δόση) (N = 7.012)</b>	<b>Βαρφαρίνη (N = 7.012)</b>
<b>Μείζονα αιμορραγία</b>		
n	418	524
Συχνότητα συμβάντων (%/yr) <sup>a</sup>	2,75	3,43
HR (95% CI)	0,80 (0,71, 0,91)	
p-τιμή	0,0009	
<b>ICH<sup>b</sup></b>		
n	61	132
Συχνότητα συμβάντων (%/yr) <sup>a</sup>	0,39	0,85
HR (95% CI)	0,47 (0,34, 0,63)	
<b>Θανατηφόρα αιμορραγία</b>		
n	32	59
Συχνότητα συμβάντων (%/yr) <sup>a</sup>	0,21	0,38
HR (95% CI)	0,55 (0,36, 0,84)	
<b>CRNM Αιμορραγία</b>		
n	1.214	1.396
Συχνότητα συμβάντων (%/yr) <sup>a</sup>	8,67	10,15
HR (95% CI)	0,86 (0,80, 0,93)	
<b>Οποιαδήποτε επιβεβαιωμένη αιμορραγία<sup>γ</sup></b>		
n	1.865	2.114
Συχνότητα συμβάντων (%/yr) <sup>a</sup>	14,15	16,40
HR (95% CI)	0,87 (0,82, 0,92)	

Συντομογραφίες: ICH = ενδοκρανιακή αιμορραγία, HR = αναλογία κινδύνου έναντι βαρφαρίνης, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CRNM = κλινικά σημαντική μη μείζονα, n = αριθμός ατόμων με συμβάντα, N = αριθμός ατόμων στον πληθυσμό ασφάλειας, yr = έτος.

<sup>a</sup> Η συχνότητα συμβάντων (%/yr) υπολογίζεται ως ο αριθμός των συμβάντων/ατομο-έτη έκθεσης.

<sup>β</sup> Η ενδοκρανιακή αιμορραγία (ICH) περιλαμβάνει πρωτογενές αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπαραχνοειδή αιμορραγία, επι-/υποσκληρίδια αιμορραγία και ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο με μείζονα αιμορραγική μετατροπή. Όλες οι ICHs που αναφέρθηκαν στις ηλεκτρονικές φόρμες αναφοράς περιστατικού (eCRF) τεκμηριωμένης αγγειακής εγκεφαλικής και μη

ενδοκρανιακής αιμορραγίας, επιβεβαιωμένες από την κρίνουσα επιτροπή περιλαμβάνονται στους αριθμούς της ICH.

<sup>γ</sup> «Οποιαδήποτε επιβεβαιωμένη αιμορραγία» περιλαμβάνει εκείνες τις οποίες η κρίνουσα επιτροπή όρισε ως κλινικά εμφανείς.

Σημείωση: Ένα άτομο μπορεί να συμπεριληφθεί σε πολλαπλές υπο-κατηγορίες, εάν αυτός/αυτή είχε ένα συμβάν για αυτές τις κατηγορίες. Το πρώτο συμβάν κάθε κατηγορίας περιλαμβάνεται στην ανάλυση.

Οι Πίνακες 7, 8 και 9 παρουσιάζουν τη μείζονα, θανατηφόρα και ενδοκρανιακή αιμορραγία, αντίστοιχα, ανά κατηγορία CrCl σε ασθενείς με MBKM στην ENGAGE AF-TIMI 48. Υπάρχει μείωση στο ποσοστό συμβάντων με την αύξηση της CrCl σε αμφοτέρους τις ομάδες θεραπείας.

**Πίνακας 7: Αριθμός συμβάντων μείζονος αιμορραγίας ανά κατηγορία CrCl στην ENGAGE AF-TIMI 48, ανάλυση ασφάλειας σε θεραπεία<sup>α</sup>**

CrCl υποομάδα (mL/min)	Εδοξαμπάνη 60 mg (N = 7.012)			Βαρφαρίνη (N = 7.012)			HR (95% CI)
	n	Αριθμός συμβάντων	Ποσοστό συμβάντων (%/έτος)	n	Αριθμός συμβάντων	Ποσοστό συμβάντων (%/έτος)	
≥ 30 έως ≤ 50	1.302	96	3,91	1.305	128	5,23	0,75 (0,58, 0,98)
> 50 έως ≤ 70	2.093	148	3,31	2.106	171	3,77	0,88 (0,71, 1,10)
> 70 έως ≤ 90	1.661	108	2,88	1.703	119	3,08	0,93 (0,72, 1,21)
> 90 έως ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34, 0,84)
> 110 έως ≤ 130	497	20	1,70	469	24	2,14	0,79 (0,44, 1,42)
> 130	462	13	1,18	418	21	2,08	0,58 (0,29, 1,15)

**Πίνακας 8: Αριθμός συμβάντων θανατηφόρας αιμορραγίας ανά κατηγορία CrCl στην ENGAGE AF-TIMI 48, ανάλυση ασφάλειας σε θεραπεία<sup>α</sup>**

CrCl υποομάδα (mL/min)	Εδοξαμπάνη 60 mg (N = 7.012)			Βαρφαρίνη (N = 7.012)			HR (95% CI)
	n	Αριθμός συμβάντων	Ποσοστό συμβάντων (%/έτος)	n	Αριθμός συμβάντων	Ποσοστό συμβάντων (%/έτος)	
≥ 30 έως ≤ 50	1.302	9	0,36	1.305	18	0,72	0,51 (0,23, 1,14)
> 50 έως ≤ 70	2.093	8	0,18	2.106	23	0,50	0,35 (0,16, 0,79)
> 70 έως ≤ 90	1.661	10	0,26	1.703	9	0,23	1,14 (0,46, 2,82)
> 90 έως ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
> 110 έως ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

**Πίνακας 9: Αριθμός συμβάντων ενδοκρανιακής αιμορραγίας ανά κατηγορία CrCl στην ENGAGE AF-TIMI 48, ανάλυση ασφάλειας σε θεραπεία<sup>a</sup>**

CrCl υποομάδα (mL/min)	Εδοξαμπάνη 60 mg (N = 7.012)			Βαρφαρίνη (N = 7.012)			HR (95% CI)
	n	Αριθμός συμβάντων	Ποσοστό συμβάντων (%/έτος)	n	Αριθμός συμβάντων	Ποσοστό συμβάντων (%/έτος)	
≥ 30 έως ≤ 50	1.302	16	0,64	1.305	35	1,40	0,45 (0,25, 0,81)
> 50 έως ≤ 70	2.093	19	0,42	2.106	51	1,10	0,38 (0,22, 0,64)
> 70 έως ≤ 90	1.661	17	0,44	1.703	35	0,89	0,50 (0,28, 0,89)
> 90 έως ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27, 2,86)
> 110 έως ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	-- *
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	-- *

Συντομογραφίες: N = αριθμός ατόμων στον mITT πληθυσμό συνολική περίοδος μελέτης, mITT = τροποποιημένος πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας, n = αριθμός ασθενών στην υποομάδα, HR = αναλογία κινδύνου έναντι βαρφαρίνης, CI = διάστημα εμπιστοσύνης.

\*HR δεν υπολογίστηκε αν ο αριθμός των συμβάντων < 5 σε μία ομάδα θεραπείας.

<sup>a</sup> Σε θεραπεία: Χρόνος από την πρώτη δόση του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης έως την τελευταία δόση συν 3 ημέρες.

Σε αναλύσεις υποομάδων, για άτομα στην ομάδα θεραπείας των 60 mg στους οποίους η δόση μειώθηκε σε 30 mg στη μελέτη ENGAGE AF-TIMI 48 για σωματικό βάρος ≤ 60 kg, μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ή συγχωρήγηση αναστολέων της P-grp, 104 (3,05% ανά έτος) εκ των ατόμων που έλαβαν μειωμένη δόση των 30 mg εδοξαμπάνης και 166 (4,85% ανά έτος) εκ των ατόμων που έλαβαν μειωμένη δόση βαρφαρίνης είχαν ένα συμβάν μείζονος αιμορραγίας [HR (95% CI): 0,63 (0,50, 0,81)].

Στη μελέτη ENGAGE AF-TIMI 48 υπήρξε μια σημαντική βελτίωση στο καθαρό κλινικό αποτέλεσμα (πρώτο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, SEE, μείζονα αιμορραγία ή θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας, πληθυσμός mITT, συνολική περίοδος μελέτης) υπέρ της εδοξαμπάνης, HR (95% CI): 0,89 (0,83, 0,96), p = 0,0024, όταν η ομάδα θεραπείας των 60 mg εδοξαμπάνης συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη.

*Θεραπεία της ΕΒΦΘ, θεραπεία της ΠΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και της ΠΕ (ΦΘΕ)*  
Το κλινικό πρόγραμμα της εδοξαμπάνης για τη φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ) σχεδιάστηκε για να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της εδοξαμπάνης στη θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ, και την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ.

Στη βασική μελέτη Hokusai-VTE, 8.292 άτομα τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν την αρχική θεραπεία ηπαρίνης (ενοξαπαρίνη ή μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη) ακολουθούμενη από 60 mg εδοξαμπάνης άπαξ ημερησίως ή το συγκριτικό παράγοντα. Στο σκέλος σύγκρισης, τα άτομα έλαβαν ταυτόχρονα αρχική θεραπεία ηπαρίνης με βαρφαρίνη, τα οποία είχαν τιλοδοτηθεί στις ζητούμενες τιμές INR 2,0 έως 3,0, ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με βαρφαρίνη. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν από 3 μήνες έως και 12 μήνες, η οποία καθορίστηκε από τον ερευνητή με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενούς.

Η πλειοψηφία των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εδοξαμπάνη ήταν Καυκάσιοι (69,6%) και Ασιάτες (21,0%), 3,8% ήταν Μαύροι και 5,3% ταξινομήθηκαν ως Άλλη φυλή.

Η διάρκεια της θεραπείας ήταν τουλάχιστον 3 μήνες για 3.718 (91,6%) άτομα υπό θεραπεία με εδοξαμπάνη έναντι 3.727 (91,4%) ατόμων υπό θεραπεία με βαρφαρίνη, τουλάχιστον 6 μήνες για 3.495 (86,1%) άτομα υπό θεραπεία με εδοξαμπάνη έναντι 3.491 (85,6%) ατόμων υπό θεραπεία με βαρφαρίνη και 12 μήνες για 1.643 (40,5%) άτομα υπό θεραπεία με εδοξαμπάνη έναντι 1.659 (40,4%) ατόμων υπό θεραπεία με βαρφαρίνη.

Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η υποτροπή της συμπτωματικής ΦΘΕ, που ορίζεται ως το σύνθετο σημείο της υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΕΒΦΘ, της μη θανατηφόρας συμπτωματικής ΠΕ και της θανατηφόρας ΠΕ σε άτομα κατά την περίοδο μελέτης διάρκειας 12 μηνών. Δευτερεύοντα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συμπεριλάμβαναν τα σύνθετα κλινικά αποτελέσματα της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ και της θνησιμότητας κάθε αιτιολογίας.

Χρησιμοποιήθηκε θεραπεία με 30 mg εδοξαμπάνης άπαξ ημερησίως για άτομα με έναν ή περισσότερους από τους ακόλουθους κλινικούς παράγοντες: μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 30 - 50 mL/min), σωματικό βάρος ≤ 60 kg, συγχορήγηση ειδικών αναστολέων της P-gr.

Στη μελέτη Hokusai-VTE (Πίνακας 10) η εδοξαμπάνη απεδείχθη μη κατώτερη της βαρφαρίνης για το πρωτεύον αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας, την υποτροπιάζουσα ΦΘΕ, που παρουσιάστηκε σε 130 εκ των 4.118 ατόμων (3,2%) στην ομάδα της εδοξαμπάνης έναντι 146 εκ των 4.122 ατόμων (3,5%) στην ομάδα της βαρφαρίνης [HR (95% CI): 0,89 (0,70, 1,13),  $p < 0,0001$  για μη κατωτερότητα]. Στην ομάδα της βαρφαρίνης, ο διάμεσος TTR (INR 2,0 σε 3,0) ήταν 65,6%. Για άτομα που παρουσίασαν ΠΕ (με ή χωρίς ΕΒΦΘ), 47 (2,8%) εκ των ατόμων της εδοξαμπάνης και 65 (3,9%) εκ των ατόμων της βαρφαρίνης είχαν υποτροπιάζουσα ΦΘΕ [HR (95% CI): 0,73 (0,50, 1,06)].

**Πίνακας 10: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη Hokusai-VTE - mITT πληθυσμό, συνολική περίοδος μελέτης**

Πρωτεύον τελικό σημείο <sup>α</sup>	Εδοξαμπάνη 60 mg (30 mg μειωμένη δόση) (N = 4.118)	Βαρφαρίνη (N = 4.122)	Εδοξαμπάνη έναντι Βαρφαρίνης HR (95% CI) <sup>β</sup> p-τιμή <sup>γ</sup>
Όλα τα άτομα με συμπτωματική υποτροπιάζουσα ΦΘΕ <sup>γ</sup> , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70, 1,13) p-τιμή < 0,0001 (μη κατωτερότητα)
ΠΕ με ή χωρίς ΕΒΦΘ	73 (1,8)	83 (2,0)	
Θανατηφόρα ΠΕ ή θάνατος όπου δεν μπορεί να αποκλειστεί η ΠΕ	24 (0,6)	24 (0,6)	
Μη θανατηφόρα ΠΕ	49 (1,2)	59 (1,4)	
Μόνο ΕΒΦΘ	57 (1,4)	63 (1,5)	

Συντομογραφίες: CI = διάστημα εμπιστοσύνης, ΕΒΦΘ = Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, mITT = τροποποιημένος πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας, HR = Αναλογία κινδύνου έναντι βαρφαρίνης, n = αριθμός ατόμων με συμβάντα, N = αριθμός ατόμων στον mITT πληθυσμό, ΠΕ = πνευμονική εμβολή, ΦΘΕ = συμβάντα φλεβικής θρομβοεμβολής.

<sup>α</sup> Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας είναι η τεκμηριωμένη συμπτωματική υποτροπιάζουσα ΦΘΕ (δηλ., το σύνθετο τελικό σημείο της ΕΒΦΘ, η μη θανατηφόρα ΠΕ και η θανατηφόρα ΠΕ).

<sup>β</sup> Η HR, το δίπλευρο CI βασίζονται στο μοντέλο παλινδρόμησης αναλογικού κινδύνου του Cox συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας και των ακόλουθων παραγόντων στρωματοποίησης της τυχαιοποίησης ως συμπαράγοντες: εμφανιζόμενη διάγνωση (ΠΕ με ή χωρίς ΕΒΦΘ, ΕΒΦΘ μόνο), παράγοντες κινδύνου κατά την έναρξη (προσωρινοί παράγοντες, όλοι οι άλλοι), και ανάγκη για δόση 30 mg εδοξαμπάνης/ εδοξαμπάνης εικονικού φαρμάκου κατά την τυχαιοποίηση (ναι/όχι).

<sup>γ</sup> Η p-τιμή είναι για το προκαθορισμένο περιθώριο μη κατωτερότητας της τάξης του 1,5.

Για τα άτομα στα οποία η δόση μειώθηκε στα 30 mg (κυρίως χαμηλό σωματικό βάρος ή μειωμένη νεφρική λειτουργία) 15 (2,1%) εκ των ατόμων της εδοξαμπάνης και 22 (3,1%) εκ των ατόμων της βαρφαρίνης είχαν υποτροπιάζουσα ΦΘΕ [HR (95% CI): 0,69 (0,36, 1,34)].

Το δευτερεύον σύνθετο τελικό σημείο της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ και της θνησιμότητας κάθε αιτιολογίας παρουσιάστηκε σε 138 άτομα (3,4%) στην ομάδα της εδοξαμπάνης και 158 άτομα (3,9%) στην ομάδα της βαρφαρίνης [HR (95% CI): 0,87 (0,70, 1,10)].



Τα αποτελέσματα για τη θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας (τεκμηριωμένοι θάνατοι) στη μελέτη Hokusai-VTE ήταν 136 (3,3%) για άτομα που λάμβαναν 60 mg εδοξαμπάνης (30 mg μειωμένη δόση) σε αντιδιαστολή με 130 (3,2%) για τη βαρφαρίνη.

Σε μια προκαθορισμένη ανάλυση υποομάδων ατόμων με ΠΕ, 447 (30,6%) και 483 (32,2%) εκ των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με εδοξαμπάνη και βαρφαρίνη, αντίστοιχα, προσδιορίστηκε ότι είχαν ΠΕ και N-αμινοτελικό άκρο της προορμόνης του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-proBNP)  $\geq 500$  pg/mL. Το πρωτεύον αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας παρουσιάστηκε σε 14 (3,1%) και 30 (6,2%) εκ των ατόμων της εδοξαμπάνης και της βαρφαρίνης, αντίστοιχα [HR (95% CI): 0,50 (0,26, 0,94)].

Τα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα για τις προκαθορισμένες κύριες υποομάδες (με μείωση της δόσης όπως απαιτείται), συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, του σωματικού βάρους, του φύλου και της κατάστασης της νεφρικής λειτουργίας ήταν σύμφωνα με τα πρωτεύοντα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα για το συνολικό πληθυσμό που μελετήθηκε στη δοκιμή.

Το πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας ήταν η κλινικά σημαντική αιμορραγία (μείζονα ή κλινικά σημαντική μη μείζονα).

Ο Πίνακας 11 συνοψίζει τα τεκμηριωμένα αιμορραγικά επεισόδια για την ομάδα ανάλυσης της ασφάλειας την περίοδο υπό θεραπεία.

Υπήρξε μια σημαντική μείωση του κινδύνου στην ομάδα εδοξαμπάνης σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη για το πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας της κλινικά σημαντικής αιμορραγίας, ένα σύνθετο σημείο μείζονος αιμορραγίας ή κλινικά σημαντικής μη μείζονος αιμορραγίας (CRNM), που παρουσιάστηκε σε 349 εκ των 4.118 ατόμων (8,5%) στην ομάδα της εδοξαμπάνης και σε 423 εκ των 4.122 ατόμων (10,3%) στην ομάδα της βαρφαρίνης [HR (95% CI): 0,81 (0,71, 0,94),  $p = 0,004$  για ανωτερότητα].

**Πίνακας 11: Αιμορραγικά επεισόδια στη μελέτη Hokusai-VTE – ανάλυση ασφάλειας την περίοδο υπό θεραπεία<sup>α</sup>**

	<b>Εδοξαμπάνη 60 mg (30 mg μειωμένη δόση) (N = 4.118)</b>	<b>Βαρφαρίνη (N = 4.122)</b>
<b>Κλινικά σημαντική αιμορραγία (Μείζονα και CRNM),<sup>β</sup> n (%)</b>		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95% CI)	0,81 (0,71, 0,94)	
p-τιμή	0,004 (για ανωτερότητα)	
<b>Μείζονα αιμορραγία n (%)</b>		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (95% CI)	0,84 (0,59, 1,21)	
ICH θανατηφόρα	0	6 (0,1)
ICH μη θανατηφόρα	5 (0,1)	12 (0,3)
<b>CRNM αιμορραγία</b>		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (95% CI)	0,80 (0,68, 0,93)	
<b>Όλες οι αιμορραγίες</b>		
n	895 (21,7)	1.056 (25,6)
HR (95% CI)	0,82 (0,75, 0,90)	

Συντομογραφίες: ICH = ενδοκρανιακή αιμορραγία, HR = αναλογία κινδύνου έναντι βαρφαρίνης, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, N = αριθμός ατόμων στον πληθυσμό ασφάλειας, n = αριθμός συμβάντων, CRNM = κλινικά σημαντική μη μείζονα

<sup>α</sup> Υπό θεραπεία περίοδος: χρόνος από την πρώτη δόση του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης έως την τελευταία δόση συν 3 ημέρες.

<sup>β</sup> Πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας: κλινικά σημαντική αιμορραγία (σύνθετο σημείο της μείζονος και της κλινικά σημαντικής μη μείζονος αιμορραγίας).

Σε αναλύσεις υποομάδων, για άτομα στα οποία η δόση μειώθηκε στα 30 mg στη μελέτη Hokusai-VTE για σωματικό βάρος ≤ 60 kg, μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ή συγχορήγηση αναστολέων της P-gr, 58 (7,9%) εκ των ατόμων που έλαβαν μειωμένη δόση των 30 mg εδοξαμπάνης και 92 (12,8%) εκ των ατόμων που έλαβαν βαρφαρίνη είχαν ένα επεισόδιο μείζονος ή CRNM αιμορραγίας [HR (95%): 0,62 (0,44, 0,86)].

Στη μελέτη Hokusai-VTE η HR (95% CI) του καθαρού κλινικού αποτελέσματος (υποτροπιάζουσα ΦΘΕ, μείζονα αιμορραγία ή θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας, πληθυσμός mITT, συνολική περίοδος μελέτης) ήταν 1,00 (0,85, 1,18) όταν η εδοξαμπάνη συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη.

*Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με MBKM και υψηλή CrCl (CrCl > 100 mL/min)*

Μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή δοκιμή (E314) πραγματοποιήθηκε σε 607 ασθενείς που είχαν αποκλειστικά MBKM και υψηλή CrCl (CrCl > 100 mL/min, όπως μετρήθηκε με βάση τον τύπο Cockcroft-Gault), με πρωτεύοντα στόχο να αξιολογήσει τη φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική (ΦΚ/ΦΔ) ενός σχήματος 60 mg εδοξαμπάνης άπαξ ημερησίως έναντι 75 mg εδοξαμπάνης άπαξ ημερησίως. Πέρα από το πρωτεύον τελικό σημείο ΦΚ/ΦΔ, η μελέτη περιλάμβανε και την αξιολόγηση των κλινικών τελικών σημείων του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της αιμορραγίας για μια περίοδο θεραπείας 12 μηνών.

Μια δόση εδοξαμπάνης 75 mg άπαξ ημερησίως στην υποομάδα υψηλής CrCl (> 100 mL/min) έδωσε μια αύξηση ~25% στην έκθεση σε σύγκριση με μια δόση εδοξαμπάνης 60 mg άπαξ ημερησίως, όπως είχε προβλεφθεί.

Ο αριθμός των ατόμων που παρουσίασαν το τεκμηριωμένο σύνθετο τελικό σημείο των συμβάντων αποτελεσματικότητας, δηλαδή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου/παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (ΠΙΕ)/συμβάντος συστηματικής εμβολής (SEE), ήταν περιορισμένος και περιλάμβανε 2 συμβάντα αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στην ομάδα των 60 mg εδοξαμπάνης (0,7%, 95% CI: 0,1% έως 2,4%) και 3 συμβάντα αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στην ομάδα των 75 mg εδοξαμπάνης (1%, 95% CI: 0,2% έως 2,9%).

Τεκμηριωμένα συμβάντα μείζονος αιμορραγίας παρουσιάστηκαν σε 2 (0,7%, 95% CI: 0,1% έως 2,4%) άτομα στην ομάδα των 60 mg εδοξαμπάνης σε σύγκριση με 3 (1,0%, 95% CI: 0,2% έως 2,9%) άτομα στην ομάδα των 75 mg εδοξαμπάνης. Από τις 2 μείζονες αιμορραγίες στην ομάδα των 60 mg εδοξαμπάνης, η μία ήταν σε κρίσιμης σημασίας περιοχή/όργανο (ενδοφθάλμια) και η άλλη μείζων αιμορραγία ήταν μια ενδομυϊκή αιμορραγία. Από τις 3 μείζονες αιμορραγίες στην ομάδα των 75 mg εδοξαμπάνης, 2 παρουσιάστηκαν σε κρίσιμης σημασίας περιοχή/όργανο (ενδοεγκεφαλική/1 θανατηφόρα έκβαση) και 1 ήταν μια αιμορραγία του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα (απειλητική για τη ζωή). Υπήρχαν επίσης 9 (3%) κλινικά σημαντικές μη μείζονες (CRNM) αιμορραγίες στην ομάδα των 60 mg εδοξαμπάνης και 7 (2,3%) CRNM αιμορραγίες στην ομάδα των 75 mg εδοξαμπάνης.

Εκτός από την κλινική δοκιμή E314, πραγματοποιήθηκε και μια προοπτική, πολυεθνική, πολυκεντρική, μετεγκριτική μελέτη παρατήρησης (ETNA-AF) σε 10 ευρωπαϊκές χώρες και περιλάμβανε 13.980 άτομα. Εντός αυτού του πληθυσμού, 1.826 είχαν CrCl > 100 mL/min και έλαβαν 60 mg εδοξαμπάνης σύμφωνα με τα κριτήρια δοσολογίας που περιγράφονται στην ΠΧΠ. Τα ετήσια ποσοστά του σύνθετου τελικού σημείου ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής ήταν 0,39%/έτος και των μειζόνων αιμορραγικών συμβάντων ήταν 0,73%/έτος.

Δεδομένου του συνόλου των δεδομένων από τις μελέτες ENGAGE AF, E314 και ETNA-AF, οι ασθενείς με MBKM και υψηλή CrCl που λαμβάνουν 60 mg εδοξαμπάνης αναμένεται να έχουν ετήσιο ποσοστό ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου/συστηματικής εμβολής ≤ 1%. Η αύξηση της δόσης άνω των 60 mg σε ασθενείς με MBKM και υψηλή CrCl (> 100 mL/min) δεν αναμένεται να προσφέρει μεγαλύτερη προστασία έναντι του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένα ανεπιθύμητα συμβάντα. Ως εκ τούτου, σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται ένα σχήμα 60 mg εδοξαμπάνης άπαξ ημερησίως, μετά από μια προσεκτική αξιολόγηση του ατομικού θρομβοεμβολικού κινδύνου και του κινδύνου αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4.).

#### *Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή*

Διεξήχθη μια πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη με τυφλό τελικό σημείο αξιολόγησης (ENSURE-AF), στην οποία τυχαιοποιήθηκαν 2.199 άτομα (είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία όχι όμως με από του στόματος αντιπηκτικά) με MBKM προγραμματισμένα για καρδιομετατροπή, για τη σύγκριση της εδοξαμπάνης 60 mg άπαξ ημερησίως με ενοξαπαρίνη/βαρφαρίνη προκειμένου να διατηρηθεί μια θεραπευτική INR 2,0-3,0 (με τυχαιοποίηση 1:1), ο μέσος TTR υπό αγωγή με βαρφαρίνη ήταν 70,8%. Συνολικά 2.149 άτομα έλαβαν θεραπεία με είτε εδοξαμπάνη (N = 1.067) είτε ενοξαπαρίνη/βαρφαρίνη (N = 1.082). Άτομα στην ομάδα θεραπείας με εδοξαμπάνη έλαβαν 30 mg άπαξ ημερησίως εάν παρουσιάζονταν ένας ή περισσότεροι από τους παρακάτω κλινικούς παράγοντες: μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 30 – 50 mL/min), χαμηλό σωματικό βάρος (≤ 60 kg) ή ταυτόχρονη χρήση ειδικών αναστολέων της P-gr. Η πλειοψηφία των ατόμων στις ομάδες εδοξαμπάνης και βαρφαρίνης υπεβλήθησαν σε καρδιομετατροπή (83,7% και 78,9%, αντίστοιχα) ή αυτόματη μετατροπή (6,6% και 8,6%, αντίστοιχα). Εφαρμόστηκε καθοδηγούμενη TEE (εντός 3 ημερών από την έναρξη) ή συμβατική καρδιομετατροπή (τουλάχιστον 21 ημέρες από προηγούμενη θεραπεία). Τα άτομα διατηρήθηκαν υπό αγωγή για 28 ημέρες μετά την καρδιομετατροπή.

Το πρωτεύον αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας αποτελείται από ένα σύνθετο όλων των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, SEE, εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) και καρδιαγγειακής (CV) θνησιμότητας. Συνολικά 5 (0,5%, 95% CI 0,15% - 1,06%) συμβάματα εμφανίστηκαν σε άτομα στην ομάδα της εδοξαμπάνης (N = 1.095) και 11 (1,0%, 95% CI 0,50% - 1,78%) συμβάματα στην ομάδα

βαρφαρίνης (N = 1.104), λόγος πιθανοτήτων (OR) 0,46 (95% CI 0,12 - 1,43), ομάδα ανάλυσης με πρόθεση θεραπείας (ITT) συνολικής περιόδου της μελέτης με μέση διάρκεια 66 ημέρες.

Το πρωτεύον αποτέλεσμα ασφάλειας αποτελείται από ένα σύνθετο μείζονος και κλινικά σημαντικής μη μείζονος (CRNM) αιμορραγίας. Συνολικά 16 (1,5%, 95% CI 0,86% - 2,42%) συμβάματα εμφανίστηκαν σε άτομα στην ομάδα της εδοξαμπάνης (N = 1.067) και 11 (1,0%, 95% CI 0,51% - 1,81%) συμβάματα στην ομάδα βαρφαρίνης (N = 1.082). Λόγος πιθανοτήτων (OR) 1,48 (95% CI 0,64 - 3,55), ομάδα ανάλυσης ασφάλειας περιόδου υπό αγωγή.

Αυτή η διερευνητική μελέτη έδειξε χαμηλά ποσοστά μείζονος και κλινικά σημαντικής μη μείζονος (CRNM) αιμορραγίας και θρομβοεμβολής στις δύο ομάδες θεραπείας στο πλαίσιο της καρδιομετατροπής.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα, η φαρμακοκινητική και η φαρμακοδυναμική της εδοξαμπάνης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από τη γέννηση έως 18 ετών με ΦΘΕ και καρδιοπάθειες με κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων αξιολογήθηκαν σε δύο μελέτες Φάσης 3, τη Hokusai VTE PEDIATRICS και την ENNOBLE-ATE (βλ. παράγραφο 4.2). Η βασική παιδιατρική μελέτη Hokusai VTE PEDIATRICS περιγράφεται παρακάτω.

Η βασική μελέτη (Hokusai VTE PEDIATRICS) ήταν μια Φάσης 3, ανοιχτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ελεγχόμενη μελέτη για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής και της φαρμακοδυναμικής της εδοξαμπάνης και για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της εδοξαμπάνης με την καθιερωμένη αντιπηκτική θεραπεία (ομάδα ελέγχου) σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από τη γέννηση έως κάτω των 18 ετών με επιβεβαιωμένη φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ).

Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το σύνθετο σημείο συμπτωματικής υποτροπιάζουσας φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, θανάτου ως αποτέλεσμα της ΦΘΕ και απουσίας μεταβολής ή επέκτασης του θρομβωτικού φορτίου κατά τη διάρκεια της περιόδου των 3 πρώτων μηνών (η προβλεπόμενη διάρκεια της θεραπείας ήταν 6 έως 12 εβδομάδες για τους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από τη γέννηση έως κάτω των 6 μηνών).

Οι δόσεις της εδοξαμπάνης που δοκιμάστηκαν στη μελέτη Hokusai VTE PEDIATRICS καθορίστηκαν με βάση την ηλικία και το σωματικό βάρος. Οι μειώσεις της δόσης συστήθηκαν με βάση κλινικούς παράγοντες, όπως η νεφρική λειτουργία και η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων της P-gr (Πίνακας 12).

**Πίνακας 12: Δόσεις της εδοξαμπάνης που δοκιμάστηκαν στη μελέτη Hokusai VTE PEDIATRICS**

Ηλικία κατά την ημερομηνία της συναίνεσης	Σωματικό βάρος	Δόση (δισκίο) <sup>α</sup>	Δόση (εναιώρημα) <sup>α</sup>	Μείωση της δόσης <sup>β</sup>
12 έως < 18 ετ.	≥ 60 kg	60 mg	ΔΙ	45 mg
	≥ 30 και < 60 kg	45 mg	ΔΙ	30 mg
	< 5 <sup>ο</sup> εκατοστημόριο για την ηλικία	30 mg	ΔΙ	ΔΙ
6 έως < 12 ετ.	< 60 kg, χορήγηση δόσης βάσει mg/kg	ΔΙ	1,2 mg/kg (κατά μέγιστο 45 mg)	0,8 mg/kg (κατά μέγιστο 45 mg)
2 έως < 6 ετ.	Χορήγηση δόσης βάσει mg/kg	ΔΙ	1,4 mg/kg (κατά μέγιστο 45 mg)	0,7 mg/kg (κατά μέγιστο 24 mg)
6 μηνών έως < 2 ετ.	Χορήγηση δόσης βάσει mg/kg	ΔΙ	1,5 mg/kg (κατά μέγιστο 45 mg)	0,75 mg/kg (κατά μέγιστο 24 mg)
> 28 ημερών έως < 6 μηνών	Χορήγηση δόσης βάσει mg/kg	ΔΙ	0,8 mg/kg (κατά μέγιστο 12 mg)	0,4 mg/kg (κατά μέγιστο 6 mg)
Από τη γέννηση (38 εβδομάδες κύησης) έως ≤ 28 ημερών	Χορήγηση δόσης βάσει mg/kg	ΔΙ	0,4 mg/kg (κατά μέγιστο 6 mg)	0,4 mg/kg (κατά μέγιστο 6 mg)

ΔΙ = δεν ισχύει, ετ. = ετών

<sup>α</sup> Ζητήθηκε από τα άτομα να λαμβάνουν εδοξαμπάνη (δισκία ή κοκκία) από στόματος μία φορά την ημέρα, την ίδια ώρα κάθε ημέρα, με ή χωρίς τροφή. Τα δισκία έπρεπε να καταπίνονται μαζί με ένα ποτήρι νερό.

<sup>β</sup> βάσει κλινικών παραγόντων, όπως η νεφρική λειτουργία (μέτρια-σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) 10-20, 20-35, 30-50 mL/min/1,73m<sup>2</sup> για τα άτομα ηλικίας > 4 και ≤ 8 εβδομάδων, > 8 εβδομάδων και ≤ 2 ετών, > 2 και ≤ 12 ετών, eGFR 35-55 mL/min/1,73m<sup>2</sup> για τα αγόρια ηλικίας > 12 και < 18 ετών, και eGFR 30-50 mL/min/1,73m<sup>2</sup> για τα κορίτσια ηλικίας > 12 και < 18 ετών) και η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων της P-gr (π.χ.: κυκλοσπορίνη, δρονεδρόνη, ερυθρομυκίνη, κετοκοναζόλη).

Στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 290 άτομα: 147 στην ομάδα της εδοξαμπάνης και 143 στην ομάδα ελέγχου με την καθιερωμένη θεραπεία, από τα οποία 286 άτομα έλαβαν τουλάχιστον μία δόση του φαρμάκου της μελέτης (mITT), 145 άτομα στην ομάδα της εδοξαμπάνης και 141 άτομα στην ομάδα ελέγχου. Περίπου τα μισά από το σύνολο των ατόμων ήταν άνδρες (52,4%) και η πλειονότητα των υπό αγωγή ατόμων ήταν λευκοί (177 [61,9%] άτομα). Το μέσο βάρος ήταν 45,35 kg και ο μέσος δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) ήταν 20,4 kg/m<sup>2</sup>. Συνολικά 167 (58,4%) άτομα περιλαμβάνονταν στην κοόρτη των ηλικιών 12 έως < 18 ετών, 44 (15,4%) άτομα περιλαμβάνονταν στην κοόρτη των ηλικιών 6 έως < 12 ετών, 31 (10,8%) άτομα περιλαμβάνονταν στην κοόρτη των ηλικιών 2 έως < 6 ετών, 28 (9,8%) άτομα περιλαμβάνονταν στην κοόρτη των ηλικιών 6 μηνών έως < 2 ετών και 16 (5,6%) άτομα περιλαμβάνονταν στην κοόρτη των ηλικιών 0 έως < 6 μηνών. Συνολικά 28 (19,3%) παιδιά στην ομάδα της εδοξαμπάνης και 31 (22,0%) παιδιά στην ομάδα ελέγχου είχαν ιατρικό ιστορικό νεοπλασμάτων. Ο τύπος του αρχικού συμβάντος ήταν ΕΒΦΘ με ή χωρίς ΠΕ σε 125 (86,2%) από τα 145 παιδιά της ομάδας της εδοξαμπάνης και 121 (85,8%) από τα 141 παιδιά της ομάδας ελέγχου, ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις, 20 (13,8%) στην ομάδα της εδοξαμπάνης και 20 (14,2%) στην ομάδα ελέγχου, ήταν ΠΕ χωρίς ΕΒΦΘ. Οι ΕΒΦΘ εντοπιζόνταν πιο συχνά στα κάτω άκρα (50 (34,5%) και 44 (31,2%) περιπτώσεις στην ομάδα της εδοξαμπάνης και την ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα), τα άνω άκρα (22 (15,2%) έναντι 24 (17,0%)) και σε φλεβώδη κόλπο του εγκεφάλου (27 (18,6%) έναντι 21 (14,9%)).

Η HR για την ομάδα της εδοξαμπάνης έναντι της ομάδας ελέγχου με την καθιερωμένη θεραπεία ήταν 1,01 (95% CI: 0,59 έως 1,72). Το άνω όριο του 95% CI (1,72) ξεπερνούσε το προκαθορισμένο περιθώριο μη κατωτερότητας του 1,5, συνεπώς η μη κατωτερότητα της εδοξαμπάνης έναντι της καθιερωμένης θεραπείας δεν επιβεβαιώθηκε (βλ. Πίνακα 13).

**Πίνακας 13: Τεκμηριωμένο σύνθετο πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας – Κύρια περίοδος θεραπείας (σύνολο ανάλυσης mITT)**

	<b>Εδοξαμπάνη (N = 145)</b>	<b>Καθιερωμένη θεραπεία (N = 141)</b>
Άτομα με συμβάντα (n, %)	26 (17,9)	31 (22,0)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα ΦΘΕ (n, %)	5 (3,4)	2 (1,4)
ΠΕ με ή χωρίς ΕΒΦΘ (n, %)	0	1 (0,7)
Θανατηφόρα ΠΕ (n, %)	0	0
Μη θανατηφόρα ΠΕ (n, %)	0	1 (0,7)
Μόνο ΕΒΦΘ (n, %)	5 (3,4)	1 (0,7)
Θανατηφόρα ΕΒΦΘ (n, %)	0	0
Μη θανατηφόρα ΕΒΦΘ (n, %)	4 (2,8)	0
Ανεξήγητος θάνατος όπου δεν μπορεί να αποκλειστεί η ΦΘΕ (n, %)	1 (0,7)	1 (0,7)
Καμία μεταβολή ή επέκταση στο θρομβωτικό φορτίο με βάση απεικόνιση (n, %)	21 (14,5)	29 (20,6)
Αναλογία κινδύνου <sup>α</sup>	1,01	-
Αμφίπλευρο 95% CI για αναλογία κινδύνου	(0,59, 1,72)	-

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, ΕΒΦΘ = εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, mITT = τροποποιημένος πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας, ΠΕ = πνευμονική εμβολή, ΦΘΕ = φλεβική θρομβοεμβολή.

<sup>α</sup> Αναλογία κινδύνου εδοξαμπάνης προς καθιερωμένη θεραπεία.

Σημείωση: Το τεκμηριωμένο σύνθετο πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας περιλαμβάνει τη συμπτωματική υποτροπιάζουσα ΦΘΕ, τον θάνατο ως αποτέλεσμα της ΦΘΕ και την απουσία μεταβολής ή επέκτασης του θρομβωτικού φορτίου με βάση απεικόνιση.

Σημείωση: Ως κύρια περίοδος θεραπείας ορίζεται το διάστημα από την τυχαιοποίηση έως την επίσκεψη του μήνα 3 + 3 ημέρες.

Το πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας ήταν ένας συνδυασμός επεισοδίων μείζονος και CRNM αιμορραγίας, που παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια της κύριας περιόδου θεραπείας (3 μήνες + 3 ημέρες).

Τα αποτελέσματα για την ασφάλεια ήταν συγκρίσιμα μεταξύ της ομάδας της εδοξαμπάνης και της ομάδας ελέγχου με την καθιερωμένη θεραπεία. Συνολικά 3 (2,1%) άτομα στην ομάδα της εδοξαμπάνης και 5 (3,5%) άτομα στην ομάδα ελέγχου παρουσίασαν τουλάχιστον 1 τεκμηριωμένο επιβεβαιωμένο επεισόδιο μείζονος και CRNM αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της κύριας περιόδου θεραπείας και της περιόδου υπό θεραπεία [HR (95% CI): 0,60 (0,139, 2,597)].

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Η εδοξαμπάνη απορροφάται με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να εμφανίζονται εντός 1 - 2 ωρών μετά την από στόματος χορήγηση δισκίων εδοξαμπάνης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 62%. Η τροφή αυξάνει τη μέγιστη έκθεση στα δισκία εδοξαμπάνης σε διαφορετικό βαθμό, αλλά έχει ελάχιστη επίδραση στη συνολική έκθεση. Η εδοξαμπάνη χορηγήθηκε με ή χωρίς τροφή στις μελέτες ENGAGE AF-TIMI 48 και Hokusai-VTE, καθώς και σε μελέτες αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η εδοξαμπάνη είναι ελαφρώς διαλυτή σε pH 6,0 ή υψηλότερο. Η συγχορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων δεν είχε σημαντική επίπτωση στην έκθεση στην εδοξαμπάνη.

Σε μια μελέτη με 30 υγιή άτομα, τόσο η μέση τιμή της AUC όσο και η μέση τιμή της  $C_{max}$  για την εδοξαμπάνη 60 mg, που χορηγήθηκε ως θρυμματισμένο δισκίο από στόματος αναμιγμένο με φρουτόκρεμα ή μέσω ρινογαστρικού σωλήνα εναιωρημένο σε νερό, ήταν βιοϊσοδύναμες με τις τιμές του ακέραιου δισκίου. Δεδομένου του προβλέψιμου, ανάλογου με τη δόση, φαρμακοκινητικού προφίλ της εδοξαμπάνης, τα αποτελέσματα βιοδιαθεσιμότητας από αυτή τη μελέτη είναι πιθανό να ισχύουν για χαμηλότερες δόσεις εδοξαμπάνης.

### Κατανομή

Η κατανομή είναι διφασική. Ο όγκος κατανομής είναι 107 (19,9) L μέσος όρος (SD). In vitro η δέσμευση σε πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 55%. Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική συσσώρευση της εδοξαμπάνης (αναλογία συσσώρευσης 1,14) με δοσολογία άπαξ ημερησίως. Οι συγκεντρώσεις σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται εντός 3 ημερών.

### Βιομετασχηματισμός

Η αμετάβλητη εδοξαμπάνη είναι η κυρίαρχη μορφή στο πλάσμα. Η εδοξαμπάνη μεταβολίζεται μέσω υδρόλυσης (διαμεσολαβούμενη από την καρβοξυλεστεράση 1), σύζευξης ή οξειδωσης από το CYP3A4/5 (< 10%). Η εδοξαμπάνη έχει τρεις ενεργούς μεταβολίτες, ο κυρίαρχος μεταβολίτης (M-4), που σχηματίζεται από υδρόλυση, είναι ενεργός και φτάνει σε ποσοστό μικρότερο του 10% της έκθεσης της μητρικής ένωσης σε υγιή άτομα. Η έκθεση στους άλλους μεταβολίτες είναι μικρότερη από 5%. Η εδοξαμπάνη αποτελεί υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής P-gr, αλλά δεν αποτελεί υπόστρωμα για τους μεταφορείς πρόσληψης, όπως το πολυπεπτιδίο μεταφοράς οργανικών ανιόντων OATP1B1, οι μεταφορείς οργανικών ανιόντων OAT1 ή OAT3 ή ο μεταφορέας οργανικών κατιόντων OCT2. Ο ενεργός μεταβολίτης του αποτελεί υπόστρωμα για το OATP1B1.

### Αποβολή

Σε υγιή άτομα, η συνολική κάθαρση υπολογίζεται ως 22 ( $\pm$  3) L/ώρα. Το 50% αποβάλλεται μέσω των νεφρών (11 L/ώρα). Η νεφρική κάθαρση ευθύνεται για το 35% περίπου της χορηγηθείσας δόσης. Ο μεταβολισμός και η χολική/εντερική απέκκριση ευθύνονται για την υπολειπόμενη κάθαρση. Ο  $t_{1/2}$  για από στόματος χορήγηση είναι 10 - 14 ώρες.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η εδοξαμπάνη εμφανίζει φαρμακοκινητική περίπου ανάλογη με τη δόση για δόσεις των 15 mg έως 60 mg σε υγιή άτομα.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι*

Μετά τη συνεκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας και του σωματικού βάρους, η ηλικία δεν είχε καμία συμπληρωματική κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της εδοξαμπάνης στη

φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού της βασικής Φάσης 3 μελέτης σε MBKM (ENGAGE AF-TIMI 48).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Οι AUCs στο πλάσμα για άτομα με ήπια ( $\text{CrCl} > 50 - 80 \text{ mL/min}$ ), μέτρια ( $\text{CrCl} 30 - 50 \text{ mL/min}$ ) και σοβαρή ( $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$  αλλά που δεν υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση) νεφρική δυσλειτουργία αυξήθηκαν κατά 32%, 74% και 72%, αντίστοιχα, σε σχέση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία το προφίλ των μεταβολιτών αλλάζει και σχηματίζεται μεγαλύτερη ποσότητα ενεργών μεταβολιτών.

Υπάρχει γραμμική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της εδοξαμπάνης στο πλάσμα και της δραστηριότητας έναντι του παράγοντα Χα ανεξάρτητα από τη νεφρική λειτουργία.

Άτομα με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD) που υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση είχαν υψηλότερη συνολική έκθεση κατά 93% σε σύγκριση με υγιή άτομα.

Η φαρμακοκινητική μοντελοποίηση πληθυσμού υποδηλώνει ότι η έκθεση περίπου διπλασιάζεται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ( $\text{CrCl} 15 - 29 \text{ mL/min}$ ) σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Ο Πίνακας 14 παρακάτω παρουσιάζει τη δραστηριότητα της εδοξαμπάνης έναντι του FXa ανά κατηγορία CrCl για κάθε ένδειξη.



**Πίνακας 14: Αντι-FXa δραστηριότητα εδοξαμπάνης ανά CrCl**

Δόση εδοξαμπάνης	CrCl (mL/min)	Αντι-FXa δραστηριότητα Εδοξαμπάνης μετά τη δόση (IU/mL) <sup>1</sup>	Αντι-FXa δραστηριότητα Εδοξαμπάνης πριν τη δόση (IU/mL) <sup>2</sup>
Διάμεση τιμή [2,5 – 97,5% εύρος]			
Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής: MBKM			
30 mg άπαξ ημερησίως	≥ 30 έως ≤ 50	2,92 [0,33 – 5,88]	0,53 [0,11 – 2,06]
60 mg άπαξ ημερησίως*	> 50 έως ≤ 70	4,52 [0,38 – 7,64]	0,83 [0,16 – 2,61]
	> 70 έως ≤ 90	4,12 [0,19 – 7,55]	0,68 [0,05 – 2,33]
	> 90 έως ≤ 110	3,82 [0,36 – 7,39]	0,60 [0,14 – 3,57]
	> 110 έως ≤ 130	3,16 [0,28 – 6,71]	0,41 [0,15 – 1,51]
	> 130	2,76 [0,12 – 6,10]	0,45 [0,00 – 3,10]
Θεραπεία της ΕΒΦΘ, θεραπεία της ΠΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (ΦΘΕ)			
30 mg άπαξ ημερησίως	≥ 30 έως ≤ 50	2,21 [0,14 – 4,47]	0,22 [0,00 – 1,09]
60 mg άπαξ ημερησίως*	> 50 έως ≤ 70	3,42 [0,19 – 6,13]	0,34 [0,00 – 3,10]
	> 70 έως ≤ 90	2,97 [0,24 – 5,82]	0,24 [0,00 – 1,77]
	> 90 έως ≤ 110	2,82 [0,14 – 5,31]	0,20 [0,00 – 2,52]
	> 110 έως ≤ 130	2,64 [0,13 – 5,57]	0,17 [0,00 – 1,86]
	> 130	2,39 [0,10 – 4,92]	0,13 [0,00 – 2,43]

\* Μείωση της δόσης στα 30 mg για χαμηλό σωματικό βάρος ≤ 60 kg ή ειδικούς συγχωρηγούμενους αναστολείς της P-gp

<sup>1</sup> Είναι ισοδύναμη με τη C<sub>max</sub> μετά τη δόση (δείγματα μετά τη δόση ελήφθησαν 1 – 3 ώρες μετά τη χορήγηση της εδοξαμπάνης)

<sup>2</sup> Είναι ισοδύναμη με τη C<sub>min</sub> πριν τη δόση

Αν και η θεραπεία με εδοξαμπάνη δεν απαιτεί τακτική παρακολούθηση, η επίδραση στην αντιπηκτική αγωγή μπορεί να υπολογιστεί με μια βαθμονομημένη ποσοτική εξέταση της δραστηριότητας έναντι του FXa η οποία μπορεί να είναι χρήσιμη σε εξαιρετικές περιπτώσεις όπου η γνώση της έκθεσης της εδοξαμπάνης μπορεί να βοηθήσει στη λήψη κλινικών αποφάσεων, π.χ. υπερδοσολογία και επείγουσα χειρουργική επέμβαση (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Μια τετράωρη συνεδρία αιμοκάθαρσης μείωσε τη συνολική έκθεση στην εδοξαμπάνη κατά λιγότερο από 9%.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία παρουσίασαν συγκρίσιμες φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες με τις αντίστοιχες για την ομάδα ελέγχου υγιών ατόμων. Η εδοξαμπάνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

### *Φύλο*

Μετά τον συνυπολογισμό του σωματικού βάρους, το φύλο δεν είχε καμία συμπληρωματική κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της εδοξαμπάνης στη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού της Φάσης 3 μελέτης σε MBKM (ENGAGE AF-TIMI 48).

### *Εθνοτική καταγωγή*

Σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού της μελέτης ENGAGE AF-TIMI 48, η μέγιστη και η συνολική έκθεση σε Ασιάτες και μη Ασιάτες ασθενείς ήταν συγκρίσιμες.

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η φαρμακοκινητική της εδοξαμπάνης αξιολογήθηκε σε 208 παιδιατρικούς ασθενείς σε 3 κλινικές μελέτες (Hokusai VTE PEDIATRICS, ENNOBLE-ATE και μια μελέτη ΦΚ/ΦΔ άπαξ δόσης) με χρήση ενός πληθυσμιακού φαρμακοκινητικού (PopPK) μοντέλου. Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής των 141 παιδιατρικών ασθενών που είχαν εγγραφεί στις μελέτες Hokusai VTE PEDIATRICS και ENNOBLE-ATE συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση PopPK. Η έκθεση στην εδοξαμπάνη σε παιδιατρικούς ασθενείς έτεινε να βρίσκεται εντός του εύρους των εκθέσεων που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς, αλλά σημειώθηκε ποσοστό υποέκθεσης 20-30% σε εφήβους ηλικίας 12 έως < 18 ετών σε σύγκριση με ενήλικες που έλαβαν δισκία εδοξαμπάνης των 60 mg. Στις μελέτες Hokusai VTE PEDIATRICS και ENNOBLE-ATE, οι παρατηρούμενες γεωμετρικές μέσες τιμές ελάχιστης έκθεσης στην εδοξαμπάνη στον παιδιατρικό πληθυσμό ήταν 7,8 ng/mL στα άτομα ηλικίας 0 έως < 6 μηνών (N = 9), 8,6 ng/mL στα άτομα ηλικίας 6 μηνών έως < 2 ετών (N = 19), 7,4 ng/mL στα άτομα ηλικίας 2 έως < 6 ετών (N = 36), 13,7 ng/mL στα άτομα ηλικίας 6 έως < 12 ετών (N = 38), και 10,8 ng/mL στα άτομα ηλικίας 12 έως < 18 ετών (N = 39).

### *Σωματικό βάρος*

Σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού της μελέτης ENGAGE AF-TIMI 48 σε MBKM, η  $C_{max}$  και η AUC σε ασθενείς με διάμεσο χαμηλό σωματικό βάρος (55 kg) αυξήθηκαν κατά 40% και 13%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με ασθενείς με διάμεσο υψηλό σωματικό βάρος (84 kg). Σε Φάσης 3 κλινικές μελέτες (για αμφοτέρους τις ενδείξεις της MBKM και της ΦΘΕ) ασθενείς με σωματικό βάρος  $\leq$  60 kg είχαν μείωση της δόσης της εδοξαμπάνης της τάξης του 50% και είχαν παρόμοια αποτελεσματικότητα και λιγότερη αιμορραγία σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη.

### Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Ο PT, το INR, ο aPTT και η αντι-FXa δραστηριότητα συσχετίζονται γραμμικά με συγκεντρώσεις εδοξαμπάνης σε ενήλικες. Παρατηρήθηκε επίσης γραμμική συσχέτιση μεταξύ της δραστηριότητας έναντι του παράγοντα FXa και τη συγκέντρωση της εδοξαμπάνης στο πλάσμα σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από τη γέννηση έως 18 ετών. Συνολικά, οι ΦΚ-ΦΔ σχέσεις ήταν παρόμοιες μεταξύ των παιδιατρικών ασθενών ηλικίας από τη γέννηση έως 18 ετών και των ενηλίκων ασθενών με ΦΘΕ. Ωστόσο, η μεταβλητότητα στη ΦΔ δημιούργησε σημαντική αβεβαιότητα στην αξιολόγηση αυτής της σχέσης.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης ή φωτοτοξικότητας.

### Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Η εδοξαμπάνη κατέδειξε κολπική αιμορραγία σε υψηλότερες δόσεις σε αρουραίους και κουνέλια αλλά δεν είχε καμία επίδραση στην αναπαραγωγική απόδοση των αρουραίων γονέων.

Σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα των αρρένων ή θηλέων.

Σε μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα, τα κουνέλια κατέδειξαν αυξημένη επίπτωση παραλλαγών της χοληδόχου κύστης σε δόση των 200 mg/kg, η οποία είναι περίπου 65 φορές η μέγιστη συνιστώμενη

ανθρώπινη δόση (MRHD) των 60 mg/ημέρα βάσει της συνολικής επιφάνειας σώματος σε mg/m<sup>2</sup>. Παρατηρήθηκε αυξημένη απώλεια κυήσεων μετά την εμφύτευση σε αρουραίους στα 300 mg/kg/ημέρα (περίπου 49 φορές η MRHD) και σε κουνέλια στα 200 mg/kg/ημέρα (περίπου 65 φορές η MRHD), αντίστοιχα.

Η εδοξαμπάνη απεκκρινόταν στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων.

#### Αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου

Η δραστική ουσία εδοξαμπάνη τοσουλκή είναι ανθεκτική στο περιβάλλον (για οδηγίες απόρριψης, βλ. παράγραφο 6.6).

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Μαννιτόλη (E421)  
Προζελατινοποιημένο άμυλο  
Κροσποβιδόνη (E1202)  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)  
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

#### Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Υπρομελλόζη (E464)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη (8000)  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Τάλκης (E553b)  
Κηρός καρναούβης

*Roteas 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία*

Οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172)  
Οξείδιο του σιδήρου ερυθρό (E172)

*Roteas 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία*

Οξείδιο του σιδήρου ερυθρό (E172)

*Roteas 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία*

Οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

5 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

### Roteas 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλες PVC/αλουμινίου σε κουτιά των 10 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.  
Διάτρητες κυψέλες PVC/αλουμινίου μονής δόσης σε κουτιά των 10 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

### Roteas 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλες PVC/αλουμινίου σε κουτιά των 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.  
Διάτρητες κυψέλες PVC/αλουμινίου μονής δόσης σε κουτιά των 10 x 1, 50 x 1 και 100 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.  
Φιάλες HDPE με βιδωτό πώμα PP που περιέχουν 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

### Roteas 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλες PVC/αλουμινίου σε κουτιά των 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.  
Διάτρητες κυψέλες PVC/αλουμινίου μονής δόσης σε κουτιά των 10 x 1, 50 x 1 και 100 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.  
Φιάλες HDPE με βιδωτό πώμα PP που περιέχουν 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Γερμανία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### Roteas 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/16/1152/001-002

### Roteas 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/16/1152/003-015, EU/1/16/1152/029

### Roteas 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/16/1152/016-028, EU/1/16/1152/030

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Απριλίου 2017

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 9 Δεκεμβρίου 2021

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen, Bayern  
Γερμανία

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

### **• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν την κυκλοφορία του Roteas σε κάθε Κράτος Μέλος, ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος, με την εθνική αρμόδια αρχή (ΕΑΑ).

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα στοχεύει στον περιορισμό του κινδύνου σοβαρής απώλειας αίματος ή αιμορραγίας σε ασθενείς υπό αγωγή με Roteas με τη διασφάλιση της αφύπνισης του συνταγογραφούντα και την παροχή καθοδήγησης για την κατάλληλη επιλογή ασθενών, τη σωστή δοσολογία καθώς και τη διαχείριση του κινδύνου.

Το πρόγραμμα στοχεύει επίσης στη διασφάλιση ότι οι επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης που πρόκειται να συνταγογραφήσουν Roteas γνωρίζουν την κάρτα προειδοποίησης

ασθενούς και ότι η κάρτα θα πρέπει να παρέχεται και να αναθεωρείται με όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Roteas.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου κυκλοφορεί το Roteas, παρέχεται σε όλους τους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης που αναμένεται να χρησιμοποιήσουν το Roteas το ακόλουθο εκπαιδευτικό υλικό:

- Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ)
- Οδηγός συνταγογράφησης για τους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης
- Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς

Ο οδηγός συνταγογράφησης για τους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης θα περιέχει τα παρακάτω βασικά στοιχεία:

- Πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο αιμορραγίας
- Λεπτομέρειες του πληθυσμού που διατρέχει δυνητικά υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας
- Αντενδείξεις
- Συστάσεις για προσαρμογή της δόσης σε πληθυσμούς που διατρέχουν κίνδυνο, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, χαμηλό σωματικό βάρος και συγχρόνηση ορισμένων αναστολέων της P-gp
- Καθοδήγηση για την αλλαγή από ή σε θεραπεία με Roteas
- Καθοδήγηση σχετικά με τη χειρουργική ή επεμβατική διαδικασία, καθώς και την προσωρινή διακοπή
- Διαχείριση των καταστάσεων υπερδοσολογίας και της αιμορραγίας
- Χρήση των δοκιμασιών πήξης και ερμηνεία τους
- Ότι θα πρέπει να παρέχεται μια κάρτα προειδοποίησης ασθενούς σε όλους τους ασθενείς και να λαμβάνουν συμβουλές σχετικά με:
  - Τα σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας και τότε να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή από έναν πάροχο υγειονομικής περίθαλψης
  - Η σημασία της συμμόρφωσης στη θεραπεία
  - Η ανάγκη μεταφοράς της κάρτας προειδοποίησης ασθενούς μαζί τους ανά πάσα στιγμή
  - Η ανάγκη ενημέρωσης των επαγγελματιών του τομέα υγειονομικής περίθαλψης σχετικά με τη λήψη του Roteas σε περίπτωση που χρειάζεται να υποβληθούν σε οποιαδήποτε χειρουργική ή επεμβατική διαδικασία

Η κάρτα προειδοποίησης ασθενούς θα περιέχει τα παρακάτω βασικά μηνύματα ασφάλειας:

- Τα σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας και τότε να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή
- Η σημασία της συμμόρφωσης στη θεραπεία
- Η ανάγκη μεταφοράς της κάρτας προειδοποίησης ασθενούς μαζί τους ανά πάσα στιγμή
- Η ανάγκη ενημέρωσης των επαγγελματιών του τομέα υγειονομικής περίθαλψης σχετικά με τη λήψη του Roteas σε περίπτωση που χρειάζεται να υποβληθούν σε οποιαδήποτε χειρουργική ή επεμβατική διαδικασία



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ 15 MG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Roteas 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
εδοξαμπάνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15 mg εδοξαμπάνης (ως τοσυλική).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Berlin-Chemie AG  
Glienicker Weg 125  
12489 Berlin  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1152/001 10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/16/1152/002 10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Roteas 15 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ ΤΩΝ 10 ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΩΝ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΩΝ ΓΙΑ 15 ΜG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Roteas 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
εδοξαμπάνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Berlin-Chemie (λογότυπο)

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ ΜΟΝΗΣ ΔΟΣΗΣ ΤΩΝ 10 x 1 ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΩΝ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΩΝ ΓΙΑ 15 MG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Roteas 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
εδοξαμπάνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Berlin-Chemie (λογότυπο)

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ 30 MG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Roteas 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
εδοξαμπάνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30 mg εδοξαμπάνης (ως τοσυλική).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
50 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1152/003	10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1152/004	14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1152/005	28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1152/006	30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1152/007	56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1152/008	60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1152/009	84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1152/010	90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1152/011	98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1152/012	100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1152/013	10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1152/014	50 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1152/015	100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Roteas 30 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.



**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ ΤΩΝ 10 ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΩΝ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΩΝ ΓΙΑ 30 ΜG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Roteas 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
εδοξαμπάνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Berlin-Chemie (λογότυπο)

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ ΤΩΝ 14 ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΩΝ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΩΝ ΓΙΑ 30 ΜG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Roteas 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
εδοξαμπάνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Berlin-Chemie (λογότυπο)

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Δευ., Τρ., Τετ., Πέμ., Παρ., Σάβ., Κυρ.

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ ΜΟΝΗΣ ΔΟΣΗΣ ΤΩΝ 10 x 1 ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΩΝ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΩΝ ΓΙΑ 30 ΜG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Roteas 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
εδοξαμπάνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Berlin-Chemie (λογότυπο)

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΚΑΙ ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΤΗ ΦΙΑΛΗ ΗΔΡΕ ΓΙΑ 30 MG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Roteas 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
εδοξαμπάνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30 mg εδοξαμπάνης (ως τοσυλική).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1152/029 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (Φιάλη HDPE)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή. (εφαρμόζεται μόνο στην ετικέτα της φιάλης)

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Roteas 30 mg (εφαρμόζεται μόνο στο εξωτερικό κουτί, δεν εφαρμόζεται στην ετικέτα της φιάλης)

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό. (εφαρμόζεται μόνο στο εξωτερικό κουτί, δεν εφαρμόζεται στην ετικέτα της φιάλης)

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC (εφαρμόζεται μόνο στο εξωτερικό κουτί, δεν εφαρμόζεται στην ετικέτα της φιάλης)  
SN (εφαρμόζεται μόνο στο εξωτερικό κουτί, δεν εφαρμόζεται στην ετικέτα της φιάλης)  
NN (εφαρμόζεται μόνο στο εξωτερικό κουτί, δεν εφαρμόζεται στην ετικέτα της φιάλης)

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ 60 MG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Roteas 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
εδοξαμπάνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 60 mg εδοξαμπάνης (ως τοσυλική).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
50 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1152/016	10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1152/017	14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1152/018	28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1152/019	30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1152/020	56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1152/021	60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1152/022	84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1152/023	90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1152/024	98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1152/025	100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1152/026	10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1152/027	50 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1152/028	100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Roteas 60 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.



**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ ΤΩΝ 10 ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΩΝ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΩΝ ΓΙΑ 60 ΜG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Roteas 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
εδοξαμπάνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Berlin-Chemie (λογότυπο)

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ ΤΩΝ 14 ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΩΝ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΩΝ ΓΙΑ 60 ΜG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Roteas 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
εδοξαμπάνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Berlin-Chemie (λογότυπο)

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Δευ., Τρ., Τετ., Πέμ., Παρ., Σάβ., Κυρ.

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ ΜΟΝΗΣ ΔΟΣΗΣ ΤΩΝ 10 x 1 ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΩΝ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΩΝ ΓΙΑ 60 MG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Roteas 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
εδοξαμπάνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Berlin-Chemie (λογότυπο)

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΚΑΙ ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΤΗ ΦΙΑΛΗ ΗΔΡΕ ΓΙΑ 60 MG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Roteas 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
εδοξαμπάνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 60 mg εδοξαμπάνης (ως τοσυλική).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Berlin-Chemie AG  
Glienicker Weg 125  
12489 Berlin  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1152/030 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (Φιάλη HDPE)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή. (εφαρμόζεται μόνο στην ετικέτα της φιάλης)

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Roteas 60 mg (εφαρμόζεται μόνο στο εξωτερικό κουτί, δεν εφαρμόζεται στην ετικέτα της φιάλης)

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό. (εφαρμόζεται μόνο στο εξωτερικό κουτί, δεν εφαρμόζεται στην ετικέτα της φιάλης)

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC (εφαρμόζεται μόνο στο εξωτερικό κουτί, δεν εφαρμόζεται στην ετικέτα της φιάλης)  
SN (εφαρμόζεται μόνο στο εξωτερικό κουτί, δεν εφαρμόζεται στην ετικέτα της φιάλης)  
NN (εφαρμόζεται μόνο στο εξωτερικό κουτί, δεν εφαρμόζεται στην ετικέτα της φιάλης)

## ΚΑΡΤΑ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΗ

### ΚΑΡΤΑ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΗ

#### Roteas

επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
εδοξάμπάνη

Παρακαλείσθε να φυλάσσετε αυτήν την κάρτα μαζί σας ανά πάσα στιγμή.

Δείξτε την στον επαγγελματία υγείας, τον φαρμακοποιό, τον χειρουργό ή τον οδοντίατρό σας πριν από οποιαδήποτε ιατρική θεραπεία ή παρέμβαση.

### ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΣΘΕΝΗ

Όνομα ασθενή:

Ημερομηνία γέννησης:

Σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με:

Όνομα:

Αρ. τηλεφώνου:

### ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

(Να συμπληρωθεί από τον γιατρό)

Το Roteas έχει συνταγογραφηθεί σε δόση μία φορά την ημέρα των:      mg

Ξεκίνησε τον: /      (μμ/εε)

Τύπος αίματος:

Άλλα φάρμακα/καταστάσεις:

### ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΟΝΤΑ

Για περισσότερες πληροφορίες ή σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με:

Όνομα ιατρού:

Αρ. τηλεφώνου, σφραγίδα επαγγελματία:

Υπογραφή ιατρού:

### ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΕΣ ΥΓΕΙΑΣ

- Το Roteas είναι ένας από στόματος αντιπηκτικός αναστολέας του παράγοντα Χα.
- Όταν απαιτείται μια επεμβατική διαδικασία, το Roteas θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 24 ώρες νωρίτερα, και να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή.

- Το Roteas μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Σε περίπτωση κλινικά σημαντικής αιμορραγίας, σταματήστε τη θεραπεία αμέσως.
- Δοκιμασίες πήξης, όπως η τιμή διεθνούς ομαλοποιημένης σχέσης (INR), ο χρόνος προθρομβίνης (PT) ή ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) δεν αποτελούν χρήσιμες μετρήσεις για τη δράση του Roteas. Ωστόσο, μια βαθμονομημένη εξέταση της δραστηριότητας έναντι του παράγοντα Χα μπορεί να βοηθήσει στη λήψη κλινικών αποφάσεων.

Παρακαλείσθε να συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) για περισσότερες πληροφορίες.

Berlin-Chemie [ΛΟΓΟΤΥΠΟ]

## ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΑΣ

Σας έχει συνταγογραφηθεί Roteas, ένα αντιπηκτικό φάρμακο, το οποίο αραιώνει το αίμα σας και βοηθά στην πρόληψη της εμφάνισης θρόμβων στο αίμα. Είναι σημαντικό να παίρνετε το φάρμακό σας ακριβώς σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

- Εάν παραλείψετε μια δόση, πάρτε την αμέσως και κατόπιν συνεχίστε την επόμενη ημέρα κανονικά – μη διπλασιάσετε τη συνταγογραφηθείσα δόση σε μία μόνο ημέρα.
- Μην ξεκινήσετε οποιαδήποτε άλλη φαρμακευτική αγωγή (συμπεριλαμβανομένων των μη συνταγογραφούμενων) χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.
- Μη σταματήσετε να παίρνετε το Roteas χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης θρόμβου στο αίμα.
- Παρακαλείσθε να διαβάσετε το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης που διατίθεται εντός κάθε συσκευασίας του Roteas.

## ΠΟΤΕ ΝΑ ΑΝΑΖΗΤΗΣΕΤΕ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΗ

### ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

Το να παίρνετε αντιπηκτικά φάρμακα, όπως το Roteas, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Συνεπώς, είναι σημαντικό να γνωρίζετε τα πιθανά σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας και να μιλήσετε με τον γιατρό σας **αμέσως** εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- Μώλωπες ή αιμορραγία κάτω από το δέρμα
- Αίμα στα ούρα
- Αποβολή αίματος με τον βήχα
- Αποβολή αίματος με τον εμετό ή υλικού που μοιάζει με αλεσμένο καφέ
- Αιμορραγία ή σκίσιμο μύτης που απαιτεί πολύ χρόνο για να σταματήσει η αιμορραγία
- Κόπρανα στο χρώμα της πίσσας
- Ζάλη ή ξαφνικός πονοκέφαλος
- Ανεξήγητη κούραση
- Ανώμαλη κοιλιακή αιμορραγία, συμπεριλαμβανομένης σοβαρότερης ή παρατεταμένης εμμήνου ρύσης

Παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε ασυνήθιστα συμπτώματα.



## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

**Roteas 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**Roteas 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**Roteas 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
εδοξαμπάνη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Roteas και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Roteas
3. Πώς να πάρετε το Roteas
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Roteas
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το Roteas και ποια είναι η χρήση του

Το Roteas περιέχει τη δραστική ουσία εδοξαμπάνη και ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιπηκτικά. Αυτό το φάρμακο βοηθάει στην πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων στο αίμα. Δρα εμποδίζοντας τη δραστηριότητα του παράγοντα Χα, ο οποίος είναι ένα σημαντικό συστατικό της πήξης του αίματος.

Το Roteas χρησιμοποιείται σε ενήλικες για:

- **την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων στον εγκέφαλο** (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) **και άλλα αιμοφόρα αγγεία στο σώμα** εάν αυτά έχουν μια μορφή ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού που ονομάζεται μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα κινδύνου, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή υψηλή αρτηριακή πίεση,
- **τη θεραπεία θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών** (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) **και στα αιμοφόρα αγγεία στους πνεύμονες** (πνευμονική εμβολή), και την πρόληψη **επανεμφάνισης θρόμβων αίματος** στα αιμοφόρα αγγεία στα πόδια ή/και τους πνεύμονες.

### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Roteas

#### Μην πάρετε το Roteas

- σε περίπτωση αλλεργίας στην εδοξαμπάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6),
- εάν έχετε ενεργό αιμορραγία,
- εάν έχετε νόσο ή κατάσταση που αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας (π.χ. έλκος στομάχου, τραυματισμό ή αιμορραγία στον εγκέφαλο, ή πρόσφατη επέμβαση στον εγκέφαλο ή στους οφθαλμούς),
- εάν λαμβάνετε άλλα φάρμακα για την πρόληψη θρόμβων (π.χ. βαρφαρίνη, δαβιγατράνη, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη ή ηπαρίνη), εκτός από το διάστημα κατά την αλλαγή της

- αντιπηκτικής θεραπείας ή όταν λαμβάνετε ηπαρίνη μέσω φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα ώστε να κρατηθεί ανοιχτός,
- εάν έχετε ηπατική νόσο η οποία οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας,
  - εάν έχετε μη ελεγχόμενη υψηλή αρτηριακή πίεση,
  - εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Roteas,

- εάν έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, καθώς θα μπορούσε να συμβαίνει εάν έχετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω καταστάσεις:
  - νεφροπάθεια τελικού σταδίου ή εάν υποβάλλεστε σε αιμοκάθαρση,
  - σοβαρή ηπατική νόσο,
  - αιμορραγικές διαταραχές,
  - πρόβλημα με τα αιμοφόρα αγγεία στο πίσω μέρος των οφθαλμών σας (αμφιβληστροειδοπάθεια),
  - πρόσφατη αιμορραγία στον εγκέφαλό σας (ενδοκρανιακή ή ενδοεγκεφαλική αιμορραγία),
  - προβλήματα με τα αιμοφόρα αγγεία στον εγκέφαλο ή τη σπονδυλική σας στήλη,
- εάν έχετε μηχανική καρδιακή βαλβίδα.

Το Roteas 15 mg θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την αλλαγή από Roteas 30 mg σε ανταγωνιστή της βιταμίνης K (π.χ. βαρφαρίνη) (βλ. παράγραφο 3, Πώς να πάρετε το Roteas).

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Roteas,

- αν γνωρίζετε ότι πάσχετε από αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (μια διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που προκαλεί αυξημένο κίνδυνο για θρόμβους στο αίμα), ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτός θα αποφασίσει αν χρειάζεται να αλλάξετε θεραπεία.

Εάν χρειάζεται να υποβληθείτε σε επέμβαση,

- είναι πολύ σημαντικό να πάρετε το Roteas πριν και μετά την επέμβαση ακριβώς στις ώρες που καθόρισε ο γιατρός σας. Εάν είναι δυνατόν, το Roteas θα πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 24 ώρες πριν την επέμβαση. Ο γιατρός σας θα καθορίσει πότε να αρχίσετε ξανά το Roteas. Σε περιπτώσεις έκτακτης ανάγκης, ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να καθορίσετε τις κατάλληλες ενέργειες σχετικά με το Roteas.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Roteas δε συνιστάται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και Roteas**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

*Εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:*

- ορισμένα φάρμακα για μυκητιασικές λοιμώξεις (π.χ. κετοконаζόλη),
- φάρμακα για τη θεραπεία του μη φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού (π.χ. δρονεδαρόνη, κινιδίνη, βεραπαμίλη),
- άλλα φάρμακα για τη μείωση της πήξης του αίματος (π.χ. ηπαρίνη, κλοπιδογρέλη ή ανταγωνιστές της βιταμίνης K, όπως βαρφαρίνη, ασενοκουμαρόλη, φενπροκουμόνη ή δαβιγατράνη, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη),
- αντιβιοτικά φάρμακα (π.χ. ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη),
- φάρμακα για την πρόληψη της απόρριψης οργάνων μετά από μεταμόσχευση (π.χ. κυκλοσπορίνη),
- αντιφλεγμονώδη και παυσίπονα φάρμακα (π.χ. ναπροξένη ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ),
- αντικαταθλιπτικά φάρμακα που ονομάζονται εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νοραδρεναλίνης.

**Σε περίπτωση που οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, ενημερώστε τον γιατρό σας** προτού πάρετε το Roteas, διότι αυτά τα φάρμακα μπορεί να αυξήσουν τις επιδράσεις του Roteas και την πιθανότητα ανεπιθύμητης αιμορραγίας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα πρέπει να πάρετε θεραπεία με Roteas και εάν θα πρέπει να βρίσκεστε υπό παρακολούθηση.

*Εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:*

- ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της επιληψίας (π.χ. φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη),
- St John's Wort, ένα φυτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για το άγχος και την ήπια κατάθλιψη,
- ριφαμπικίνη, ένα αντιβιοτικό φάρμακο.

**Σε περίπτωση που οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, ενημερώστε τον γιατρό σας** πριν πάρετε το Roteas, διότι η αποτελεσματικότητα του Roteas μπορεί να είναι μειωμένη. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα πρέπει να πάρετε θεραπεία με Roteas και εάν θα πρέπει να βρίσκεστε υπό παρακολούθηση.

### **Κύηση και θηλασμός**

Μην πάρετε το Roteas εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε. Εάν υπάρχει περίπτωση να μείνετε έγκυος, χρησιμοποιήστε αξιόπιστη αντισύλληψη για όσο χρονικό διάστημα παίρνετε το Roteas. Εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε Roteas, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας, ο οποίος θα αποφασίσει πώς θα πρέπει να αντιμετωπιστείτε.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Roteas δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

## **3. Πώς να πάρετε το Roteas**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Πόσο να πάρετε**

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο των **60 mg** μία φορά την ημέρα

- **εάν έχετε μειωμένη νεφρική λειτουργία**, η δόση μπορεί να μειωθεί από τον γιατρό σας σε ένα δισκίο των **30 mg** μία φορά την ημέρα.
- **εάν το σωματικό σας βάρος είναι 60 kg ή χαμηλότερο**, η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο των **30 mg** μία φορά την ημέρα.
- **εάν ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει φάρμακα γνωστά ως αναστολείς της P-gp:** κυκλοσπορίνη, δρονεδαρόνη, ερυθρομυκίνη ή κετοκοναζόλη, η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο των **30 mg** μία φορά την ημέρα.

### **Πώς να πάρετε το δισκίο**

Καταπιείτε το δισκίο, κατά προτίμηση μαζί με νερό. Το Roteas μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Εάν έχετε δυσκολία να καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο, απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με άλλους τρόπους λήψης του Roteas. Το δισκίο μπορεί να θρυμματιστεί και να αναμιχθεί με νερό ή φρουτόκρεμα ακριβώς πριν το πάρετε. Εάν χρειάζεται, ο γιατρός σας ενδέχεται επίσης να σας χορηγήσει το θρυμματισμένο δισκίο Roteas μέσω ενός σωλήνα που περνάει από τη μύτη (ρινογαστρικός σωλήνας) ή ενός σωλήνα στο στομάχι (σωλήνας γαστρικής σίτισης).

## **Ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει την αντιπηκτική σας θεραπεία ως εξής:**

*Αλλαγή από ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (π.χ. βαρφαρίνη) σε Roteas*

Σταματήστε να παίρνετε τον ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ (π.χ. βαρφαρίνη). Ο γιατρός σας θα χρειαστεί να σας υποβάλει σε εξετάσεις αίματος και θα σας δώσει οδηγίες σχετικά με το πότε να ξεκινήσετε να παίρνετε το Roteas.

*Αλλαγή από χορηγούμενα από στόματος αντιπηκτικά εκτός ABK (δαβιγατράνη, ριβαροξαμπάνη ή απιξαμπάνη) σε Roteas*

Σταματήστε να παίρνετε τα προηγούμενα φάρμακα (π.χ. δαβιγατράνη, ριβαροξαμπάνη ή απιξαμπάνη) και ξεκινήστε το Roteas κατά το χρόνο της επόμενης προγραμματισμένης δόσης.

*Αλλαγή από παρεντερικά αντιπηκτικά (π.χ. ηπαρίνη) σε Roteas*

Σταματήστε να παίρνετε το αντιπηκτικό (π.χ. ηπαρίνη) και ξεκινήστε το Roteas κατά το χρόνο της επόμενης προγραμματισμένης αντιπηκτικής δόσης.

*Αλλαγή από Roteas σε ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (π.χ. βαρφαρίνη)*

Εάν επί του παρόντος παίρνετε **60 mg Roteas**:

Ο γιατρός σας θα σας δώσει οδηγίες για να μειώσετε τη δόση σας του Roteas σε ένα δισκίο των 30 mg μία φορά την ημέρα και για να το παίρνετε μαζί με ένα ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ (π.χ. βαρφαρίνη). Ο γιατρός σας θα χρειαστεί να σας υποβάλει σε εξετάσεις αίματος και θα σας δώσει οδηγίες σχετικά με το πότε να σταματήσετε να παίρνετε το Roteas.

Εάν επί του παρόντος παίρνετε **30 mg (μειωμένη δόση) Roteas**:

Ο γιατρός σας θα σας δώσει οδηγίες για να μειώσετε τη δόση σας του Roteas σε ένα δισκίο των 15 mg μία φορά την ημέρα και για να το παίρνετε μαζί με ένα ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ (π.χ. βαρφαρίνη). Ο γιατρός σας θα χρειαστεί να σας υποβάλει σε εξετάσεις αίματος και θα σας δώσει οδηγίες σχετικά με το πότε να σταματήσετε να παίρνετε το Roteas.

*Αλλαγή από Roteas σε χορηγούμενα από στόματος αντιπηκτικά εκτός ABK (δαβιγατράνη, ριβαροξαμπάνη ή απιξαμπάνη)*

Σταματήστε να παίρνετε το Roteas και ξεκινήστε το αντιπηκτικό εκτός ABK (π.χ. δαβιγατράνη, ριβαροξαμπάνη ή απιξαμπάνη) κατά το χρόνο της επόμενης προγραμματισμένης δόσης του Roteas.

*Αλλαγή από Roteas σε παρεντερικά αντιπηκτικά (π.χ. ηπαρίνη)*

Σταματήστε να παίρνετε το Roteas και ξεκινήστε το παρεντερικό αντιπηκτικό (π.χ. ηπαρίνη) κατά το χρόνο της επόμενης προγραμματισμένης δόσης του Roteas.

## **Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή:**

Εάν χρειάζεται να αποκατασταθεί ο μη φυσιολογικός καρδιακός σας παλμός με μια διαδικασία που ονομάζεται καρδιομετατροπή, πάρτε το Roteas κατά τους χρόνους που σας υποδεικνύει ο γιατρός σας για την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων αίματος στον εγκέφαλο και σε άλλα αιμοφόρα αγγεία στον οργανισμό σας.

## **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Roteas από την κανονική**

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως εάν πήρατε πάρα πολλά δισκία Roteas.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Roteas από την κανονική, μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

## **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Roteas**

Θα πρέπει να πάρετε το δισκίο αμέσως και κατόπιν να συνεχίσετε την επόμενη μέρα με ένα δισκίο μία φορά την ημέρα όπως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση την ίδια μέρα για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

## **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Roteas**

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Roteas χωρίς να συμβουλευτείτε πρώτα τον γιατρό σας, διότι το Roteas αντιμετωπίζει και προλαμβάνει σοβαρές καταστάσεις.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Όπως άλλα παρόμοια φάρμακα (φάρμακα για τη μείωση της πήξης του αίματος), το Roteas μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία, η οποία μπορεί ενδεχομένως να είναι απειλητική για τη ζωή. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η αιμορραγία μπορεί να μην είναι εμφανής.

Εάν παρουσιάσετε τυχόν αιμορραγικό επεισόδιο που δεν σταματά από μόνο του ή εάν παρουσιάσετε σημεία υπερβολικής αιμορραγίας (έντονη αδυναμία, κόπωση, ωχρότητα, ζάλη, πονοκέφαλο ή ανεξήγητο πρήξιμο) συμβουλευτείτε τον γιατρό σας αμέσως.

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας παρακολουθεί στενότερα ή να αλλάξει τη θεραπευτική αγωγή σας.

### **Συνολικός κατάλογος πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών:**

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- πόνος στο στομάχι,
- μη φυσιολογικές εξετάσεις αίματος που σχετίζονται με το ήπαρ,
- αιμορραγία από το δέρμα ή κάτω από το δέρμα,
- αναιμία (χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων),
- αιμορραγία από τη μύτη,
- αιμορραγία από τον κόλπο,
- εξάνθημα,
- αιμορραγία στο έντερο,
- αιμορραγία από το στόμα ή/και το λαιμό,
- αίμα που βρίσκεται στα ούρα σας,
- αιμορραγία μετά από τραυματισμό (παρακέντηση),
- αιμορραγία στο στομάχι,
- ζάλη,
- αίσθημα αδιαθεσίας,
- πονοκέφαλος,
- κνησμός.

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- αιμορραγία στα μάτια,
- αιμορραγία από χειρουργικό τραύμα μετά από επέμβαση,
- αίμα στο σάλιο όταν βήχετε,
- αιμορραγία στον εγκέφαλο,
- άλλοι τύποι αιμορραγίας,
- μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα σας (πράγμα που μπορεί να επηρεάσει την πήξη του αίματος),
- αλλεργική αντίδραση,
- κνίδωση.

**Σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα)

- αιμορραγία στους μύες,
- αιμορραγία στις αρθρώσεις,
- αιμορραγία στην κοιλιά,
- αιμορραγία στην καρδιά,
- αιμορραγία στο εσωτερικό του κρανίου,
- αιμορραγία μετά από χειρουργική επέμβαση,
- αλλεργικό σοκ,
- πρήξιμο οποιουδήποτε μέρους του σώματος λόγω αλλεργικής αντίδρασης.

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- αιμορραγία στον νεφρό, μερικές φορές με παρουσία αίματος στα ούρα, που οδηγεί σε αδυναμία των νεφρών να λειτουργήσουν σωστά (νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά).

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Roteas**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και σε κάθε κυψέλη ή φιάλη μετά τη λέξη EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Roteas**

- Η δραστική ουσία είναι η εδοξαμπάνη (ως τοσυλική).

Roteas 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε δισκίο περιέχει 15 mg εδοξαμπάνης (ως τοσυλική).

Roteas 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε δισκίο περιέχει 30 mg εδοξαμπάνης (ως τοσυλική).

Roteas 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε δισκίο περιέχει 60 mg εδοξαμπάνης (ως τοσυλική).

- Τα άλλα συστατικά είναι:

#### Roteas 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου: μαννιτόλη (E421), προζελατινοποιημένο άμυλο, κροσποβιδόνη (E1202), υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463), μαγνήσιο στεατικό (E470b).

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο: υπρομελλόζη (E464), πολυαιθυλενογλυκόλη (8000), διοξείδιο του τιτανίου (E171), τάλκης (E553b), κηρός καρναούβης, οξείδιο του σιδήρου ερυθρό (E172), οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172).

#### Roteas 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου: μαννιτόλη (E421), προζελατινοποιημένο άμυλο, κροσποβιδόνη (E1202), υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463), μαγνήσιο στεατικό (E470b).

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο: υπρομελλόζη (E464), πολυαιθυλενογλυκόλη (8000), διοξείδιο του τιτανίου (E171), τάλκης (E553b), κηρός καρναούβης, οξείδιο του σιδήρου ερυθρό (E172).

#### Roteas 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου: μαννιτόλη (E421), προζελατινοποιημένο άμυλο, κροσποβιδόνη (E1202), υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463), μαγνήσιο στεατικό (E470b).

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο: υπρομελλόζη (E464), πολυαιθυλενογλυκόλη (8000), διοξείδιο του τιτανίου (E171), τάλκης (E553b), κηρός καρναούβης, οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172).

### **Εμφάνιση του Roteas και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα Roteas 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι πορτοκαλί χρώματος, σχήματος στρογγυλού (διαμέτρου 6,7 mm) με χαραγμένο το «DSC L15» στη μία πλευρά.

Διατίθενται σε κυψέλες σε συσκευασίες των 10 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ή κυψέλες μονής δόσης σε συσκευασίες των 10 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Τα Roteas 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι ροζ χρώματος, σχήματος στρογγυλού (διαμέτρου 8,5 mm) με χαραγμένο το «DSC L30» στη μία πλευρά.

Διατίθενται σε κυψέλες σε συσκευασίες των 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ή 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ή κυψέλες μονής δόσης σε συσκευασίες των 10 x 1, 50 x 1 ή 100 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ή σε φιάλες των 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Τα Roteas 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι κίτρινου χρώματος, σχήματος στρογγυλού (διαμέτρου 10,5 mm) με χαραγμένο το «DSC L60» στη μία πλευρά.

Διατίθενται σε κυψέλες σε συσκευασίες των 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ή 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ή κυψέλες μονής δόσης σε συσκευασίες των 10 x 1, 50 x 1 ή 100 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ή σε φιάλες των 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Γερμανία

### **Παρασκευαστής**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Γερμανία



Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**България**

“Берлин-Хеми/А. Менарини  
България” ЕООД  
тел.: +359 2 454 0950

**Česká republika**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Danmark**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Deutschland**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Eesti**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Ελλάδα**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**España**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**France**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Hrvatska**

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.  
Tel : +385 1 4821 361

**Ireland**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Ísland**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Italia**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Lietuva**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Luxembourg/Luxemburg**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Magyarország**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Malta**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Nederland**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Norge**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Österreich**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Polska**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Portugal**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**România**

Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L.  
Tel: +40 21 232 34 32

**Slovenija**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 01 300 2160

**Slovenská republika**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Suomi/Finland**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Κύπρος**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Τηλ: +49-(0) 89 7808 0

**Sverige**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Latvija**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.