

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Roteas 15 mg potahované tablety  
Roteas 30 mg potahované tablety  
Roteas 60 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Roteas 15 mg potahované tablety

Jedna 15mg potahovaná tableta obsahuje edoxabanum 15 mg (jako edoxabani tosilas).

### Roteas 30 mg potahované tablety

Jedna 30mg potahovaná tableta obsahuje edoxabanum 30 mg (jako edoxabani tosilas).

### Roteas 60 mg potahované tablety

Jedna 60mg potahovaná tableta obsahuje edoxabanum 60 mg (jako edoxabani tosilas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

### Roteas 15 mg potahované tablety

oranžové potahované tablety kulatého tvaru (průměr 6,7 mm) s vyraženým označením „DSC L15“.

### Roteas 30 mg potahované tablety

růžové potahované tablety kulatého tvaru (průměr 8,5 mm) s vyraženým označením „DSC L30“.

### Roteas 60 mg potahované tablety

žluté potahované tablety kulatého tvaru (průměr 10,5 mm) s vyraženým označením „DSC L60“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Roteas je indikován k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) s jedním nebo více rizikovými faktory, jakými jsou kongestivní srdeční selhání, hypertenze, věk  $\geq 75$  let, diabetes mellitus, předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA).

Přípravek Roteas je indikován k léčbě hluboké žilní trombózy (DVT), plicní embolie (PE) a prevenci rekurentních DVT a PE u dospělých (u hemodynamicky nestabilních pacientů s PE viz bod 4.4).

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

#### *Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie*

Doporučená dávka edoxabanu je 60 mg jednou denně.

Léčba edoxabanem u pacientů s NVAF má být dlouhodobá.

#### *Léčba DVT, léčba PE a prevence rekurentních DVT a PE (VTE)*

Doporučená dávka edoxabanu je 60 mg jednou denně následující po zahájení léčby parenterálním antikoagulanciem podávaným po dobu nejméně 5 dnů (viz bod 5.1). Edoxaban a iniciální parenterální antikoagulancium nemají být podávány současně.

Trvání terapie při léčbě DVT a PE (žilní tromboembolické příhody, VTE) a při prevenci rekurentní VTE má být upraveno individuálně po pečlivém vyhodnocení přínosu léčby oproti riziku krvácení (viz bod 4.4). Terapie trvající krátkou dobu (nejméně 3 měsíce) má vycházet z přechodných rizikových faktorů (např. nedávného chirurgického zákroku, traumatu, imobilizace) a terapie trvající delší dobu mají vycházet z trvalých rizikových faktorů nebo idiopatické DVT nebo PE.

Při NVAF a VTE je doporučená dávka 30 mg edoxabanu jednou denně u pacientů s jedním nebo více následujícími klinickými faktory:

- Středně závažná nebo závažná porucha funkce ledvin (clearance kreatininu (CrCl) 15-50 ml/min)
- Nízká tělesná hmotnost  $\leq 60$  kg
- Souběžné užívání následujících inhibitorů P-glykoproteinu (P-gp): cyklosporin, dronedaron, erythromycin nebo ketokonazol.

**Tabulka 1: Přehled dávkování při NVAF a VTE (DVT a PE)**

Souhrnný průvodce dávkováním		
Doporučená dávka		60 mg edoxabanu jednou denně
Doporučené dávkování pro pacienty s jedním nebo více následujícími klinickými faktory:		
Porucha funkce ledvin	<i>Středně závažná nebo závažná (CrCl 15-50 ml/min)</i>	30 mg edoxabanu jednou denně
Nízká tělesná hmotnost	$\leq 60$ kg	
Inhibitory P-gp	<i>Cyklosporin, dronedaron, erythromycin, ketokonazol</i>	

#### *Vynechaná dávka*

Pokud dojde k vynechání dávky edoxabanu, má se dávka užít okamžitě a pak se má pokračovat následující den užitím jedné dávky podle doporučení. Pacient nemá zdvojnásobovat předepsanou dávku ve stejný den, aby nahradil vynechanou dávku.

#### *Přechod na edoxaban a z edoxabanu*

U pacientů s NVAF a VTE je důležitá nepřetržitá antikoagulační terapie. Mohou nastat situace, které vyžadují změnu antikoagulační terapie (tabulka 2).

**Tabulka 2: Změna antikoagulační léčby u pacientů s NVAF a VTE (DVT a PE)**

<b>Přechod na edoxaban</b>		
<b>Z</b>	<b>Na</b>	<b>Doporučení</b>
Antagonista vitamínu K	Edoxaban	Ukončete podávání antagonisty vitamínu K a začněte podávat edoxaban, když mezinárodně normalizovaný poměr (INR) je $\leq 2,5$ .
Jiná perorální antikoagulancia než antagonisty vitamínu K <ul style="list-style-type: none"><li>• dabigatran</li><li>• rivaroxaban</li><li>• apixaban</li></ul>	Edoxaban	Ukončete podávání dabigatranu, rivaroxabanu nebo apixabanu a v době, kdy měla být podána další dávka perorální antikoagulancia, začněte podávat edoxaban (viz bod 5.1).
Parenterální antikoagulancia	Edoxaban	Tyto léčivé přípravky se nemají podávat současně. Subkutánní antikoagulancia (tj. nízkomolekulární hepariny, fondaparinux): Ukončete subkutánní podávání antikoagulancia a v době, kdy měla být podána další dávka subkutánně podávaného antikoagulancia, začněte podávat edoxaban.
		Intravenózně podávaný nefracionovaný heparin (UFH): Přerušete infuzi a o 4 hodiny později začněte podávat edoxaban.

Přechod z edoxabanu		
Z	Na	Doporučení
Edoxaban	Antagonista vitamínu K	<p>Během přechodu z edoxabanu na antagonistu vitamínu K existuje možnost nedostatečné antikoagulace. Během jakéhokoliv přechodu na alternativní antikoagulancium je třeba zajistit kontinuální adekvátní antikoagulaci.</p> <p><i>Perorální možnost:</i> Pacientům, kteří v současnosti užívají dávku 60 mg, podávejte edoxaban v dávce 30 mg jednou denně spolu s vhodnou dávkou antagonisty vitamínu K.</p> <p>Pacientům, kteří v současnosti užívají dávku 30 mg (z důvodu jednoho nebo více z následujících klinických faktorů: středně závažná až závažná porucha funkce ledvin (CrCl 15-50 ml/min), nízká tělesná hmotnost nebo použití s některými inhibitory P-gp), podávejte edoxaban v dávce 15 mg jednou denně spolu s vhodnou dávkou antagonisty vitamínu K.</p> <p>Pacienti nemají užívat nasycovací dávku antagonisty vitamínu K za účelem rychlého dosažení stabilní hodnoty INR mezi 2 a 3. Doporučuje se vzít v úvahu udržovací dávku antagonisty vitamínu K a to, zda pacient dříve užíval antagonistu vitamínu K, nebo v souladu s místní praxí použít platný léčebný algoritmus pro antagonisty vitamínu K řízený INR.</p> <p>Jakmile je dosaženo stabilní hodnoty INR <math>\geq 2,0</math>, má se podávání edoxabanu ukončit. U většiny pacientů (85 %) by mělo být možné dosáhnout INR <math>\geq 2,0</math> v průběhu 14 dnů souběžného podávání edoxabanu a antagonisty vitamínu K. Po 14 dnech se doporučuje podávání edoxabanu ukončit a pokračovat v titrování dávky antagonisty vitamínu K do dosažení hodnoty INR mezi 2 a 3.</p> <p>V průběhu prvních 14 dnů souběžné léčby se doporučuje měřit INR minimálně 3krát těsně před užitím denní dávky edoxabanu, aby se minimalizoval vliv edoxabanu na hodnotu INR. Souběžné podávání edoxabanu a antagonisty vitamínu K může zvýšit INR po podání edoxabanu až o 46 %.</p> <p><i>Parenterální možnost:</i> Ukončete podávání edoxabanu a v době, kdy měla být podána další dávka edoxabanu, podejte parenterální antikoagulancium a antagonistu vitamínu K. Jakmile je dosaženo stabilní hodnoty INR <math>\geq 2,0</math>, má se podávání parenterálního antikoagulancia ukončit a pokračovat v podávání antagonisty vitamínu K.</p>

Přechod z edoxabanu		
Z	Na	Doporučení
Edoxaban	Jiná perorální antikoagulancia než antagonistu vitamínu K	Ukončete podávání edoxabanu a v době, kdy měla být podána další dávka edoxabanu, začněte podávat jiné antikoagulancium než antagonistu vitamínu K.
Edoxaban	Parenterální antikoagulancia	Tyto léčivé přípravky se nemají podávat současně. Ukončete podávání edoxabanu a v době, kdy měla být podána další dávka edoxabanu, začněte podávat parenterální antikoagulancium.

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

Nevyžaduje se snížení dávky (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

Renální funkce se má posoudit před zahájením léčby edoxabanem u všech pacientů výpočtem CrCl, aby bylo možné vyloučit pacienty v konečném stadiu renálního onemocnění (tj. CrCl < 15 ml/min), podat správnou dávku edoxabanu pacientům s CrCl 15-50 ml/min (30 mg jednou denně), pacientům s CrCl > 50 ml/min (60 mg jednou denně) a aby bylo možné rozhodnout o použití edoxabanu u pacientů se zvýšenou clearance kreatininu (viz bod 4.4).

Renální funkce se má posoudit také při podezření na změnu renální funkce v průběhu léčby (např. při hypovolémii, dehydrataci a v případě souběžného použití některých léčivých přípravků).

Metoda, která byla použita při posuzování renální funkce (CrCl v ml/min) v průběhu klinického vývoje edoxabanu, byla metoda podle Cockcrofta a Gaulta. Vzorec je následující:

- Pro kreatinin v  $\mu\text{mol/l}$ :

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{věk [roky]}) \times \text{hmotnost [kg]} (\times 0,85 \text{ pro ženy})}{\text{sérový kreatinin } [\mu\text{mol/l}]}$$

- Pro kreatinin v mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{věk [roky]}) \times \text{hmotnost [kg]} (\times 0,85 \text{ pro ženy})}{72 \times \text{sérový kreatinin [mg/dl]}}$$

Doporučuje se použití této metody při posuzování CrCl pacientů před léčbou a v průběhu léčby edoxabanem.

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (CrCl > 50-80 ml/min) je doporučená dávka edoxabanu 60 mg jednou denně.

U pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin (CrCl 15-50 ml/min) je doporučená dávka edoxabanu 30 mg jednou denně (viz bod 5.2).

U pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění (ESRD) (CrCl < 15 ml/min) nebo u pacientů na dialýze se použití edoxabanu nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

Edoxaban je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení (viz bod 4.3).

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se použití edoxabanu nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater je doporučená dávka edoxabanu 60 mg jednou denně (viz bod 5.2). Edoxaban se má používat s opatrností u pacientů s mírným až středně těžkým poškozením funkce jater (viz bod 4.4).

Pacienti se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů (hladina alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) >2 x horní limit normálu (ULN)) nebo celkovým bilirubinem  $\geq 1,5$  x horní limit normálu byli z účasti v klinických studiích vyloučeni. Proto se má edoxaban u této populace používat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2). Před zahájením podávání edoxabanu se mají provést funkční jaterní testy.

#### *Tělesná hmotnost*

U pacientů s tělesnou hmotností  $\leq 60$  kg je doporučená dávka edoxabanu 30 mg jednou denně (viz bod 5.2).

#### *Pohlaví*

Není nutné žádné snížení dávky (viz bod 5.2).

#### *Souběžné použití přípravku Roteas s inhibitory P-glykoproteinu (P-gp)*

U pacientů, kteří souběžně užívají přípravek Roteas a následující inhibitory P-gp: cyklosporin, dronedaron, erythromycin nebo ketokonazol, je doporučená dávka přípravku Roteas 30 mg jednou denně (viz bod 4.5).

Při souběžném použití amiodaronu, chinidinu nebo verapamilu není nutné žádné snížení dávky (viz bod 4.5).

Použití přípravku Roteas s jinými inhibitory P-gp včetně inhibitorů HIV proteázy nebylo zkoumáno.

#### *Pacienti podstupující kardioverzi*

Léčba přípravkem Roteas může být zahájena nebo v ní lze pokračovat u pacientů, jejichž stav vyžaduje provedení kardioverze. U pacientů podstupujících kardioverzi řízenou transezofageální echokardiografií (TEE), kteří nebyli předem léčeni antikoagulancii, má být léčba přípravkem Roteas zahájena nejméně **2 hodiny** před kardioverzí, aby byla zajištěna odpovídající antikoagulace (viz body 5.1 a 5.2). V den zákroku se má kardioverze provést v průběhu 12 hodin od podání přípravku Roteas.

**Pro všechny pacienty podstupující kardioverzi:** Před provedením kardioverze je třeba u všech pacientů prověřit, že pacient užil přípravek Roteas tak, jak bylo předepsáno. Při rozhodování o zahájení léčby a o jejím trvání se musí vzít v úvahu pokyny dané doporučením pro antikoagulační léčbu pacientů podstupujících kardioverzi.

#### *Pediatriká populace*

Bezpečnost a účinnost edoxabanu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Perorální podání.

Edoxaban se může užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

Pacientům, kteří nemohou spolknout tabletu vcelku, lze tablety přípravku Roteas rozdrtit a smíchat s vodou nebo jablečným pyré a ihned perorálně podat (viz bod 5.2).

Další možností je rozdrtit tablety přípravku Roteas, rozpustit v malém množství vody a okamžitě podat gastrosondou, kterou je poté nutno propláchnout vodou (viz bod 5.2). Rozdrcené tablety přípravku Roteas jsou stabilní ve vodě a v jablečném pyré po dobu až 4 hodin.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Klinicky významné aktivní krvácení.

Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení.

Léze nebo stav, který je považován za významné riziko závažného krvácení. Mohou mezi ně patřit současné nebo nedávno prodělané ulcerace gastrointestinálního traktu, přítomnost maligních novotvarů s vysokým rizikem krvácení, nedávno prodělané poranění mozku nebo míchy, operace mozku, míchy nebo oka v nedávné době, intrakraniální krvácení v nedávné době, jícnové varixy nebo podezření na ně, arteriovenózní malformace, cévní aneurysma nebo významné cévní abnormality v míše nebo mozku.

Nekontrolovaná těžká hypertenze.

Souběžná léčba jinými antikoagulačními přípravky, např. UFH, nízkomolekulárními hepariny (enoxaparinem, dalteparinem atd.), heparinovými deriváty (fondaparinuxem atd.), perorálními antikoagulancii (warfarinem, dabigatran etexilátem, rivaroxabanem, apixabanem atd.) s výjimkou specifické situace, kdy je pacient převáděn z perorální antikoagulační léčby (viz bod 4.2) nebo když je podáván UFH v dávkách nezbytných pro udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru (viz bod 4.5).

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Edoxaban 15 mg není indikován k monoterapii, jelikož ta může vést ke snížené účinnosti. Je indikován pouze pro přechod z edoxabanu 30 mg (u pacientů s jedním nebo více klinickými faktory pro zvýšení expozice viz tabulka 1) na antagonisty vitamínu K, spolu s příslušnou dávkou antagonisty vitamínu K (viz tabulka 2, bod 4.2).

##### Riziko krvácení

Edoxaban zvyšuje riziko krvácení a může způsobit závažné, potenciálně smrtelné krvácení. Při použití edoxabanu, stejně jako při použití jiných antikoagulancií, se doporučuje opatrnost u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení. Pokud se objeví závažné krvácení, podávání edoxabanu je třeba přerušit (viz body 4.8 a 4.9).

V klinických studiích bylo během dlouhodobé léčby edoxabanem v porovnání s léčbou antagonisty vitamínu K častěji pozorováno slizniční krvácení (např. epistaxe, gingivální, gastrointestinální, genitourinální krvácení) a anémie. Proto kromě adekvátního klinického sledování, pokud je to vhodné, může být laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu přínosem pro detekci okultního krvácení.

U několika podskupin pacientů (podrobně uvedených dále) hrozí zvýšené riziko krvácení. Tyto pacienty je třeba pečlivě sledovat, zda se po zahájení léčby neobjeví známky a příznaky krvácivých komplikací a anémie (viz bod 4.8). Při jakémkoli nevysvětlitelném poklesu hladin hemoglobinu nebo krevního tlaku je třeba hledat místo krvácení.

Antikoagulační účinek edoxabanu nelze spolehlivě monitorovat standardními laboratorními testy. Specifická látka na zvrácení antikoagulačního účinku edoxabanu není dostupná (viz bod 4.9).

Hemodialýza významně nepřispívá ke clearance edoxabanu (viz bod 5.2).

##### Starší osoby

U starších pacientů se má edoxaban souběžně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) používat s opatrností kvůli možnému vyššímu riziku krvácení (viz bod 4.5).



### Porucha funkce ledvin

Plazmatická plocha pod křivkou (AUC) u subjektů s mírnou ( $\text{CrCl} > 50\text{-}80\text{ ml/min}$ ), středně závažnou ( $\text{CrCl} 30\text{-}50\text{ ml/min}$ ) a závažnou ( $\text{CrCl} < 30\text{ ml/min}$ , avšak ne na dialýze) poruchou funkce ledvin byla zvýšená o 32 %, 74 %, resp. o 72 % ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin (snížení dávky viz bod 4.2).

U pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění nebo u pacientů na dialýze se použití přípravku Roteas nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

### Renální funkce u NVAF

U edoxabanu byla v porovnání s dobře nastaveným režimem léčby warfarinem pozorována tendence ke snižování účinnosti při zvyšující se  $\text{CrCl}$  (viz bod 5.1, ENGAGE AF-TIMI 48 a další údaje z hodnocení E314 a ETNA-AF).

Edoxaban se má používat u pacientů s NVAF a vysokou  $\text{CrCl}$  pouze po pečlivém posouzení rizika tromboembolie a krvácení u každého případu jednotlivě.

Posouzení renální funkce:  $\text{CrCl}$  se má sledovat na začátku léčby u všech pacientů a následně, pokud je to klinicky indikováno (viz bod 4.2).

### Porucha funkce jater

Edoxaban se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 5.2).

Edoxaban se má používat s opatrností u pacientů s mírným nebo středně těžkým poškozením funkce jater (viz bod 4.2).

Pacienti se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů ( $\text{ALT/AST} > 2 \times$  horní limit normálu) nebo celkovým bilirubinem  $\geq 1,5 \times$  horní limit normálu byli z účasti v klinické studii vyloučeni. Proto se má edoxaban u této populace používat s opatrností (viz body 4.2 a 5.2). Před zahájením podávání edoxabanu se mají provést funkční jaterní testy.

U pacientů léčených edoxabanem po dobu delší než 1 rok se doporučuje pravidelné sledování funkce jater.

### Přerušení léčby z důvodu chirurgického zákroku a jiných intervencí

Je-li nutné přerušit antikoagulační léčbu, aby se snížilo riziko krvácení při chirurgických či jiných zákrocích, má se ukončit podávání edoxabanu co nejdříve, pokud možno nejméně 24 hodin před zákrokem.

Při rozhodování, zda by měl být zákrok odložen až do doby, kdy uplyne 24 hodin od poslední dávky edoxabanu, se má zvážit zvýšené riziko krvácení vzhledem k naléhavosti intervence. Edoxaban se má po chirurgických či jiných zákrocích začít znovu podávat, jakmile je zajištěna odpovídající hemostáza, přičemž doba do nástupu antikoagulačního léčebného účinku edoxabanu je 1-2 hodiny. Není-li možné podávat v průběhu chirurgické intervence nebo po ní perorální léčivé přípravky, zvažte podání parenterálního antikoagulancia a pak přejděte na perorální podávání edoxabanu jednou denně (viz bod 4.2).

### Interakce s jinými léčivými přípravky ovlivňujícími hemostázu

Souběžné použití léků ovlivňujících hemostázu může zvýšit riziko krvácení. Mezi takové léky patří ASA, inhibitory receptoru destiček  $\text{P2Y}_{12}$ , jiná antitrombotika, fibrinolytická terapie, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) a dlouhodobě podávané nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) (viz bod 4.5).

## Umělé srdeční chlopně a středně závažná až závažná mitrální stenóza

Edoxaban nebyl hodnocen u pacientů s mechanickými srdečními chlopněmi, u pacientů v průběhu prvních 3 měsíců po implantaci bioprostetické srdeční chlopně s atriální fibrilací nebo bez ní ani u pacientů se středně závažnou až závažnou mitrální stenózou. Proto se použití edoxabanu u těchto pacientů nedoporučuje.

## Hemodynamicky nestabilní pacienti s PE nebo pacienti, kteří vyžadují trombolýzu nebo plicní embolektomii

Edoxaban se nedoporučuje jako alternativa UFH u hemodynamicky nestabilních pacientů s plicní embolií nebo u těch, kterým může být provedena trombolýza nebo plicní embolektomie, jelikož bezpečnost a účinnost edoxabanu nebyly v těchto klinických situacích stanoveny.

## Pacienti s aktivním nádorovým onemocněním

Účinnost a bezpečnost edoxabanu v léčbě a/nebo prevenci VTE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním nebyla stanovena.

## Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

Přímo působící perorální antikoagulační léčiva (DOAC) zahrnující edoxaban nejsou doporučena u pacientů s trombózou v anamnéze, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Zvláště u pacientů s trojí pozitivitou (na lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky a protilátky proti beta 2-glykoproteinu I) by mohla být léčba DOAC spojena se zvýšeným výskytem recidivujících trombotických příhod v porovnání s léčbou antagonisty vitamínu K.

## Laboratorní koagulační parametry

Přestože léčba edoxabanem nevyžaduje rutinní monitorování, je možné účinek na antikoagulaci odhadnout pomocí kalibrované kvantitativní analýzy aktivity anti-faktoru Xa (anti-FXa), což může pomoci při klinickém rozhodování v určitých situacích, jako např. při předávkování a při urgentním chirurgickém zákroku (viz také bod 5.2).

Edoxaban prodlužuje standardní koagulační testy, např. protrombinový čas (PT), INR a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), což je důsledkem inhibice faktoru Xa (FXa). Zaznamenané změny těchto koagulačních testů při očekávané léčebné dávce jsou však malé, velmi kolísají a nelze je použít ke sledování antikoagulačního účinku edoxabanu.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Edoxaban se absorbuje převážně v horní části zažívacího traktu. Proto léčivé přípravky nebo chorobné stavy, které zrychlují vyprazdňování žaludku a motilitu střev, mohou snižovat rozpouštění a absorpci edoxabanu.

### Inhibitory P-gp

Edoxaban je substrátem pro efluxní transportér P-gp. Ve studiích farmakokinetiky vedlo souběžné podávání edoxabanu s inhibitory P-gp cyklosporinem, dronedaronem, erythromycinem, ketokonazolem, chinidinem nebo verapamilem ke zvýšení plazmatické koncentrace edoxabanu. Souběžné použití edoxabanu s cyklosporinem, dronedaronem, erythromycinem nebo ketokonazolem vyžaduje snížení dávky na 30 mg jednou denně. Na základě klinických údajů souběžné použití edoxabanu s chinidinem, verapamilem nebo amiodaronem nevyžaduje snížení dávky (viz bod 4.2). Použití edoxabanu s jinými inhibitory P-gp včetně inhibitorů proteázy viru lidské imunodeficiency (HIV) nebylo zkoumáno.

Edoxaban v dávce 30 mg jednou denně je nutné podávat při souběžném použití s následujícími inhibitory P-gp:

- *Cyklosporin*: současné podání jedné dávky 500 mg cyklosporinu s jednou dávkou 60 mg edoxabanu zvýšilo AUC a maximální sérovou koncentraci ( $C_{max}$ ) edoxabanu o 73 %, resp. o 74 %.
- *Dronedaron*: dronedaron v dávce 400 mg dvakrát denně podávaný po dobu 7 dnů s jednou souběžnou dávkou 60 mg edoxabanu 5. den zvýšil AUC a  $C_{max}$  edoxabanu o 85 %, resp. o 46 %.
- *Erythromycin*: erythromycin v dávce 500 mg čtyřikrát denně podávaný po dobu 8 dnů s jednou souběžnou dávkou 60 mg edoxabanu 7. den zvýšil AUC a  $C_{max}$  edoxabanu o 85 %, resp. o 68 %.
- *Ketokonazol*: ketokonazol v dávce 400 mg jednou denně podávaný po dobu 7 dnů s jednou souběžnou dávkou 60 mg edoxabanu 4. den zvýšil AUC a  $C_{max}$  edoxabanu o 87 %, resp. o 89 %.

Podávání edoxabanu v dávce 60 mg jednou denně se doporučuje při souběžném použití s následujícími inhibitory P-gp:

- *Chinidin*: chinidin v dávce 300 mg jednou denně 1. a 4. den a třikrát denně 2. a 3. den, s jednou souběžnou dávkou 60 mg edoxabanu 3. den zvýšil AUC edoxabanu za 24 hodin o 77 % a  $C_{max}$  o 85 %.
- *Verapamil*: verapamil v dávce 240 mg jednou denně podávaný po dobu 11 dnů s jednou souběžnou dávkou 60 mg edoxabanu 10. den zvýšil AUC a  $C_{max}$  edoxabanu přibližně o 53 %.
- *Amiodaron*: souběžné podávání amiodaronu 400 mg jednou denně s edoxabanem 60 mg jednou denně zvýšilo AUC o 40 % a  $C_{max}$  o 66 %. Toto zvýšení nebylo považováno za klinicky významné. Ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 zabývající se NVAf byly výsledky účinnosti a bezpečnosti podobné u subjektů se souběžným podáváním amiodaronu a bez souběžného podávání amiodaronu.

### Induktory P-gp

Souběžné podávání edoxabanu s induktorem P-gp rifampicinem vedlo k poklesu střední hodnoty AUC edoxabanu a zkrácenému poločasu, s možným poklesem farmakodynamického účinku. Současné podání edoxabanu s jinými induktory P-gp (například fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem nebo třezalkou tečkovanou) může vést ke snížení plazmatických koncentrací edoxabanu. Při společném podávání s induktory P-gp se má edoxaban používat s opatrností.

### Substráty P-gp

*Digoxin*: společné podávání edoxabanu v dávce 60 mg jednou denně 1. až 14. den s opakovanou dávkou digoxinu 0,25 mg dvakrát denně (8. a 9. den) a 0,25 mg jednou denně (10. až 14. den) zvýšilo  $C_{max}$  edoxabanu o 17 % bez významného účinku na AUC nebo renální clearance v ustáleném stavu. Při hodnocení účinků edoxabanu na farmakokinetiku digoxinu došlo ke zvýšení  $C_{max}$  digoxinu přibližně o 28 % a AUC o 7 %. To nebylo považováno za klinicky relevantní. Při podávání edoxabanu s digoxinem není nutná žádná úprava dávky.

### Antikoagulancia, antiagregancia, NSAID a SSRI/SNRI

*Antikoagulancia*: společné podávání edoxabanu s jinými antikoagulancii je kontraindikováno kvůli zvýšenému riziku krvácení (viz bod 4.3).

*ASA*: společné podávání ASA (100 mg nebo 325 mg) a edoxabanu zvýšilo dobu krvácivosti vzhledem ke kterémukoli z těchto přípravků podaných samostatně. Společné podávání vysokých dávek ASA (325 mg) zvýšilo  $C_{max}$  a AUC edoxabanu v ustáleném stavu o 35 %, resp. o 32 %. Dlouhodobé souběžné podávání vysokých dávek ASA (325 mg) a edoxabanu se nedoporučuje. Souběžné podávání vyšších dávek ASA než 100 mg se má provádět pouze pod lékařským dohledem.

V klinických studiích bylo povoleno souběžné použití ASA (v nízké dávce  $\leq 100$  mg/den), jiných antiagregancií a thienopyridinů a vedlo k přibližně 2násobnému nárůstu závažného krvácení ve

srovnání s terapií bez souběžné léčby, i když v podobné míře ve skupinách s edoxabanem a warfarinem (viz bod 4.4). Společné podávání nízké dávky ASA ( $\leq 100$  mg) neovlivnilo maximální ani celkovou expozici edoxabanu, ani po jedné dávce, ani v ustáleném stavu. Edoxaban lze podávat společně s ASA v nízké dávce ( $\leq 100$  mg/den).

*Inhibitory krevních destiček:* ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 bylo povoleno souběžné použití thienopyridinů (např. klopidogrelu) v monoterapii a vedlo ke zvýšení klinicky relevantního krvácení. Při použití edoxabanu však bylo riziko krvácení nižší ve srovnání s warfarinem (viz bod 4.4).

Existují velmi omezené zkušenosti při použití edoxabanu s duální antiagregační léčbou nebo fibrinolytickými látkami.

*NSAID:* společné podávání naproxenu a edoxabanu zvýšilo dobu krvácivosti vzhledem ke kterémukoli z těchto přípravků při samostatném podávání. Naproxen neměl žádný vliv na  $C_{\max}$  a AUC edoxabanu. V klinických studiích vedlo společné podávání NSAID ke zvýšení klinicky relevantního krvácení. Dlouhodobé používání NSAID s edoxabanem se nedoporučuje.

*SSRI/SNRI:* Stejně jako u jiných antikoagulancií může u pacientů současné užívání přípravku se SSRI nebo SNRI zvýšit riziko krvácení v důsledku jejich hlášeného účinku na krevní destičky (viz bod 4.4).

#### Účinek edoxabanu na jiné léčivé přípravky

Edoxaban zvýšil  $C_{\max}$  souběžně podávaného digoxinu o 28 %; AUC však nebyla ovlivněna. Edoxaban neměl žádný vliv na  $C_{\max}$  a AUC chinidinu.

Edoxaban snížil  $C_{\max}$  a AUC souběžně podávaného verapamilu o 14 %, resp. o 16 %.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby edoxabanem zabránit otěhotnění.

### Těhotenství

Bezpečnost a účinnost edoxabanu u těhotných žen nebyly stanoveny. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Vzhledem k možné reprodukční toxicitě, známému riziku krvácení a důkazu, že edoxaban prochází placentou, je přípravek Roteas kontraindikován v těhotenství (viz bod 4.3).

### Kojení

Bezpečnost a účinnost edoxabanu u kojících žen nebyly stanoveny. Údaje z experimentů na zvířatech signalizují, že je edoxaban vylučován do mateřského mléka. Proto je podávání přípravku Roteas během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3). Je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu.

### Fertilita

Nebyly provedeny žádné specifické studie užívání edoxabanu u lidí s cílem vyhodnotit účinky na fertilitu. Ve studii samčí a samičí fertility na potkanech nebyly pozorovány žádné účinky (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Roteas nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil edoxabanu vychází ze dvou studií fáze 3 (21 105 pacientů s NVAF a 8 292 pacientů s VTE (DVT a PE)) a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky spojené s léčbou edoxabanem jsou epistaxe (7,7 %), hematurie (6,9 %) a anémie (5,3 %).

Krvácení může nastat na jakémkoli místě a může být závažné, a dokonce fatální (viz bod 4.4).

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V tabulce 3 je uveden přehled nežádoucích účinků ze dvou pivotních studií fáze 3 u pacientů s VTE a NVAF, společný pro obě indikace, a nežádoucí účinky pozorované v období po uvedení přípravku na trh. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle třídy orgánových systémů databáze MedDRA a podle frekvence za pomoci následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabulka 3: Přehled nežádoucích účinků pro NVAF a VTE**

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Anémie	Časté
Trombocytopenie	Méně časté
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Hypersenzitivita	Méně časté
Anafylaktická reakce	Vzácné
Alergický edém	Vzácné
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Závratě	Časté
Bolest hlavy	Časté
Intrakraniální krvácení (ICH)	Méně časté
Subarachnoidální krvácení	Vzácné
<b>Poruchy oka</b>	
Krvácení spojivky/skléry	Méně časté
Nitrooční krvácení	Méně časté
<b>Srdeční poruchy</b>	
Perikardiální krvácení	Vzácné
<b>Cévní poruchy</b>	
Jiné krvácení	Méně časté
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Epistaxe	Časté
Hemoptýza	Méně časté
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Bolest břicha	Časté
Krvácení v dolní části zažívacího traktu	Časté
Krvácení v horní části zažívacího traktu	Časté
Orální krvácení / krvácení z faryngu	Časté
Nauzea	Časté
Retroperitoneální krvácení	Vzácné
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Zvýšená hladina bilirubinu v krvi	Časté
Zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy	Časté
Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi	Méně časté
Zvýšené hladiny transamináz	Méně časté
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Krvácení do měkkých tkání kůže	Časté
Vyrážka	Časté
Svědění	Časté
Kopřivka	Méně časté

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Intramuskulární krvácení (bez kompartment syndromu)	Vzácné
Nitrokloubní krvácení	Vzácné
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Makroskopická hematurie / krvácení z močové trubice	Časté
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
Vaginální krvácení <sup>1</sup>	Časté
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Krvácení v místě vpichu	Časté
<b>Vyšetření</b>	
Abnormální funkční jaterní test	Časté
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>	
Krvácení v místě operace	Méně časté
Subdurální krvácení	Vzácné
Krvácení v souvislosti s výkonem	Vzácné

<sup>1</sup> Četnost hlášení vychází z populace žen v klinických studiích. Vaginální krvácení bylo hlášeno často u žen do 50 let věku, zatímco méně často bylo hlášeno u žen nad 50 let věku.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Hemoragická anémie*

Vzhledem k farmakologickému mechanismu působení může být užívání edoxabanu spojeno se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo jakéhokoli orgánu s možným následkem posthemoragické anémie. Znamky, příznaky a závažnost (včetně fatálního zakončení) se mohou různit podle místa a stupně nebo rozsahu krvácení a/nebo anémie (viz bod 4.9). V klinických studiích bylo během dlouhodobé léčby edoxabanem v porovnání s léčbou antagonisty vitamínu K mnohem častěji pozorováno slizniční krvácení (např. epistaxe, gastrointestinální krvácení, urogenitální krvácení) a anémie. Při posuzování stavu může být potřeba, pokud je to shledáno vhodným, kromě adekvátního klinického sledování pacientů provést laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu pro detekci okultního krvácení. Riziko krvácení bude možná zvýšeno u některých skupin pacientů, například osob s nekontrolovanou těžkou arteriální hypertenzí a/nebo souběžnou léčbou ovlivňující krevní srážlivost (viz bod 4.4). Menstruační krvácení může být intenzivnější a/nebo prodloužené. Hemoragické komplikace se mohou projevat jako celková slabost, bledost, závratě, bolest hlavy nebo nevysvětlitelné otoky, dušnost a nevysvětlitelný šok. V souvislosti s užíváním edoxabanu byly hlášeny známé sekundární komplikace závažného krvácení, jako je například kompartment syndrom a renální selhání v důsledku hypoperfuze. Možnost krvácení je proto třeba zvážit při posuzování stavu pacientů s jakoukoli antikoagulační léčbou.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Předávkování edoxabanem může vést ke krvácení. Zkušenosti s případy předávkování jsou velmi omezené.

Specifické antidotum blokující farmakodynamický účinek edoxabanu není k dispozici.

V případě předávkování edoxabanem lze za účelem snížení absorpce zvážit včasné podání aktivního uhlí. Toto doporučení je založeno na standardní léčbě předávkování léčivými přípravky a vychází z dostupných údajů s podobnými sloučeninami, protože použití aktivního uhlí ke snížení absorpce edoxabanu nebylo specificky testováno v klinickém programu edoxabanu.

### Léčba krvácení

Pokud dojde ke krvácivým komplikacím u pacienta léčeného edoxabanem, musí se podání další dávky edoxabanu odložit nebo se léčba musí ukončit, dle potřeby. Edoxaban má poločas asi 10 až 14 hodin (viz bod 5.2). Léčba by měla být individuální podle závažnosti a lokalizace krvácení. Podle potřeby je třeba použít vhodnou symptomatickou léčbu, jako je mechanická komprese (např. u závažné epistaxe), chirurgická hemostáza se zajištěním kontroly krvácení, náhradou tekutin a zajištěním hemodynamické podpory, krevní deriváty (erytrocyty nebo čerstvá zmrazená plazma, v závislosti na přidružené anémii nebo koagulopatii) nebo trombocyty.

U život ohrožujícího krvácení, které nelze kontrolovat pomocí takových opatření, jako je transfuze nebo hemostáza, bylo prokázáno, že podání koncentráту protrombinového komplexu 4 faktorů (PCC) v dávce 50 IU/kg zvrátí účinky edoxabanu za 30 minut po dokončení infuze.

Lze také zvážit podání rekombinantního faktoru VIIa (r-FVIIa). S použitím tohoto přípravku u osob užívajících edoxaban jsou však k dispozici pouze omezené klinické zkušenosti.

V případě závažného krvácení se má zvážit konzultace s odborníkem na koagulaci, pokud je odborník v místě dostupný.

Neočekává se, že by protamin-sulfát a vitamin K ovlivnily antikoagulační aktivitu edoxabanu.

U osob užívajících edoxaban neexistují zkušenosti s použitím antifibrinolytik (kyseliny tranexamové, kyseliny aminokapronové). Neexistují ani vědecká zdůvodnění přínosu, ani zkušenosti s použitím systémových hemostatik (desmopresinu, aprotininu) u osob užívajících edoxaban. Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické proteiny se u edoxabanu neočekává možnost odstranění dialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotika, přímé inhibitory faktoru Xa; ATC kód: B01AF03

#### Mechanismus účinku

Edoxaban je vysoce selektivní, přímý a reverzibilní inhibitor FXa, serinové proteázy nacházející se v závěrečné společné cestě koagulační kaskády. Edoxaban inhibuje volný FXa a aktivitu protrombinázy. Inhibice FXa v koagulační kaskádě snižuje tvorbu trombinu, prodlužuje koagulační čas a snižuje riziko vzniku trombu.

#### Farmakodynamické účinky

Edoxaban vykazuje rychlý nástup farmakodynamických účinků do 1-2 hodin, což odpovídá maximální expozici edoxabanu ( $C_{max}$ ). Farmakodynamické účinky stanovené analýzou anti-FXa aktivity jsou předvídatelné a korelují s dávkou a koncentrací edoxabanu. Edoxaban také v testech prodlužuje koagulační čas, např. PT a aPTT, což je důsledkem inhibice FXa. Změny pozorované v těchto koagulačních testech se očekávají při terapeutické dávce, jsou však malé, podléhají vysokému stupni variability a nelze je použít ke sledování antikoagulačního účinku edoxabanu.



*Účinky markerů koagulace při přechodu z rivaroxabanu, dabigatranu nebo apixabanu na edoxaban*  
V klinických farmakologických studiích užívaly zdravé subjekty rivaroxaban v dávce 20 mg jednou denně, dabigatran v dávce 150 mg dvakrát denně nebo apixaban v dávce 5 mg dvakrát denně; 4. den následovala jedna dávka 60 mg edoxabanu. Byl zjišťován vliv na PT a další koagulační biologické markery (např. anti-FXa, aPTT). PT po přechodu na edoxaban 4. den odpovídal PT při užívání rivaroxabanu a apixabanu 3. den. U dabigatranu byla pozorována vyšší aktivita aPTT po podání edoxabanu při předchozí léčbě dabigatranem ve srovnání s aktivitou aPTT po léčbě samotným edoxabanem. To se považuje za přetrvávající účinek léčby dabigatranem, nevedlo to však k prodloužení krvácivosti.

Na základě těchto údajů lze při přechodu z těchto antikoagulancií na edoxaban zahájit první dávkou edoxabanu v době, kdy měla být podána další plánovaná dávka předchozího antikoagulancia (viz bod 4.2).

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### *Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace*

Klinický program edoxabanu pro fibrilaci síní byl navržen tak, aby se prokázala účinnost a bezpečnost dvou různých dávek ve skupinách s edoxabanem oproti warfarinu v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u subjektů s NVAF a středním až vysokým rizikem cévní mozkové příhody a systémových embolických příhod (SEE).

V pivotní studii ENGAGE AF-TIMI 48 (příhodami řízená, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, dvojitě maskovaná studie fáze 3 s paralelními skupinami) bylo 21 105 subjektů s průměrným skóre CHADS<sub>2</sub> (kongestivní srdeční selhání, hypertenze, věk  $\geq$  75 let, diabetes mellitus, cévní mozková příhoda) 2,8 randomizováno buď do léčebné skupiny s edoxabanem v dávce 30 mg jednou denně, nebo do léčebné skupiny s edoxabanem v dávce 60 mg jednou denně nebo do skupiny s warfarinem. Subjekty z obou léčebných skupin s edoxabanem užívaly poloviční dávku, pokud byl přítomen jeden nebo více z následujících klinických faktorů: středně těžká porucha funkce ledvin (CrCl 30-50 ml/min), nízká tělesná hmotnost ( $\leq$  60 kg) nebo souběžné použití specifických inhibitorů P-gp (verapamilu, chinidinu, dronedaronu).

Primární cílový parametr účinnosti byl souborem cévní mozkové příhody a SEE. Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly: soubor cévní mozkové příhody, SEE a úmrtnosti z kardiovaskulárních příčin; závažnou kardiovaskulární nežádoucí příhodu, která zahrnovala infarkt myokardu (IM) bez fatálních následků, cévní mozkovou příhodu bez fatálních následků, SEE bez fatálních následků a úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo v důsledku krvácení; soubor cévní mozkové příhody, SEE a úmrtnost z jakýchkoli příčin.

Medián expozice hodnocenému léčivému přípravku u obou léčebných skupin s edoxabanem v dávce 60 mg a 30 mg ve studii byl 2,5 roku. Medián následného sledování ve studii u obou léčebných skupin s edoxabanem v dávce 60 mg a 30 mg byl 2,8 roku. Medián expozice vyjádřený v pacientorocích byl 15 471 u léčebné skupiny užívající 60 mg, resp. 15 840 u léčebné skupiny užívající 30 mg, a medián následného sledování vyjádřený v pacientorocích byl 19 191 u léčebné skupiny užívající 60 mg, resp. 19 216 u léčebné skupiny užívající 30 mg.

Ve skupině s warfarinem byl medián doby v terapeutickém rozmezí (TTR; INR 2,0 až 3,0) 68,4 %.

Hlavní analýza účinnosti byla zaměřena na průkaz non-inferiority edoxabanu oproti warfarinu při první cévní mozkové příhodě nebo SEE, které se objevily v průběhu léčby nebo do 3 dnů od poslední užití dávky v modifikované populaci podle původního léčebného záměru (*modified intention-to-treat*, mITT). Edoxaban v dávce 60 mg byl non-inferiorní oproti warfarinu u primárního cílového ukazatele účinnosti cévní mozkové příhody nebo SEE (horní limit 97,5% intervalu spolehlivosti [CI] poměru rizik [HR] byl pod předem určenou hranicí non-inferiority 1,38) (tabulka 4).

**Tabulka 4: Cévní mozkové příhody a SEE ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 (mITT, on-treatment)**

<b>Primární cílový ukazatel</b>	<b>Edoxaban 60 mg (redukována dávka 30 mg) (N = 7 012)</b>	<b>Warfarin (N = 7 012)</b>
<b>První cévní mozková příhoda/SEE<sup>a</sup></b>		
n	182	232
Četnost výskytu příhod (%/rok) <sup>b</sup>	1,18	1,50
HR (97,5% CI)	0,79 (0,63; 0,99)	
Hodnota p pro non-inferioritu <sup>c</sup>	< 0,0001	
<b>První ischemická mozková příhoda</b>		
n	135	144
Četnost výskytu příhod (%/rok) <sup>b</sup>	0,87	0,93
HR (95% CI)	0,94 (0,75; 1,19)	
<b>První hemoragická mozková příhoda</b>		
n	40	76
Četnost výskytu příhod (%/rok) <sup>b</sup>	0,26	0,49
HR (95% CI)	0,53 (0,36; 0,78)	
<b>První SEE</b>		
n (%/rok) <sup>a</sup>	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95% CI)	0,62 (0,26; 1,50)	

Zkratky: HR = poměr rizik oproti warfarinu, CI = interval spolehlivosti, n = počet příhod, mITT = modifikovaný léčebný záměr, N = počet subjektů v mITT populaci, SEE = systémová embolická příhoda.

<sup>a</sup> Subjekt může být zahrnut ve více řádcích.

<sup>b</sup> Četnost výskytu příhod (%/rok) je vypočtena jako počet příhod/expozice vyjádřená v pacientoletech.

<sup>c</sup> Oboustranná hodnota p vychází z hranice non-inferiority 1,38.

V průběhu celého období studie se v populaci ITT (analýza provedená na průkaz superiority) objevila hodnocená cévní mozková příhoda nebo SEE u 296 subjektů ve skupině s edoxabanem v dávce 60 mg (1,57 % za rok) a u 337 subjektů ve skupině s warfarinem (1,80 % za rok). V porovnání se subjekty léčenými warfarinem byl HR ve skupině s edoxabanem v dávce 60 mg 0,87 (99% CI: 0,71; 1,07; p = 0,08 pro superioritu).

V analýzách podskupin studie ENGAGE AF-TIMI 48 byla četnost výskytu příhod u subjektů v léčebné skupině s dávkou 60 mg, jejichž dávka byla redukována na 30 mg (z důvodu tělesné hmotnosti ≤ 60 kg, středně závažné poruchy funkce ledvin nebo souběžného použití inhibitorů P-gp), 2,29 % za rok u primárního cílového ukazatele ve srovnání s četností výskytu příhod 2,66 % za rok u odpovídajících subjektů ve skupině s warfarinem [HR (95% CI): 0,86 (0,66; 1,13)].

Cílové ukazatele účinnosti pro předem specifikované hlavní podskupiny (s redukcí dávky podle potřeby), zahrnující věk, tělesnou hmotnost, pohlaví, stav funkce ledvin, předchozí cévní mozkovou příhodu nebo TIA, diabetes mellitus a inhibitory P-gp, byly celkově konzistentní s primárními cílovými ukazateli účinnosti pro celkovou populaci hodnocenou ve studii.

HR (edoxaban v dávce 60 mg oproti warfarinu) s 95% intervalem spolehlivosti pro primární cílový ukazatel v centrech s kratší průměrnou dobou dosažení terapeutického rozmezí INR (INR TTR) pro warfarin byl 0,73-0,80 pro 3 nejnižší kvantily (INR TTR ≤ 57,7 % až ≤ 73,9 %). V centrech s nejlepší

kontrolou léčby warfarinem byl 1,07 (0,648; 1,751) (4. kvartil s > 73,9% hodnot INR v terapeutickém rozmezí).

Byla zjištěna statisticky významná interakce mezi účinkem edoxabanu na hlavní výsledek studie (cévní mozkovou příhodu / SEE) a renální funkcí (hodnota p 0,0042; mITT, celkové období studie) oproti warfarinu.

V tabulce 5 jsou uvedeny případy ischemické mozkové příhody / SEE dle kategorie CrCl u pacientů s NVAF ve studii ENGAGE AF-TIMI 48. V obou léčebných skupinách se snižuje míra výskytu příhod při zvyšující se CrCl.

**Tabulka 5: Počet ischemických mozkových příhod / SEE dle kategorie clearance kreatininu ve studii ENGAGE AF-TIMI 48, mITT, soubor analýz pro celkové období studie**

Podskupina CrCl (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7 012)			Warfarin (N = 7 012)			HR (95% CI)
	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	
≥ 30 až ≤ 50	1 302	63	1,89	1 305	67	2,05	0,93 (0,66; 1,31)
> 50 až ≤ 70	2 093	85	1,51	2 106	95	1,70	0,88 (0,66; 1,18)
> 70 až ≤ 90	1 661	45	0,99	1 703	50	1,08	0,92 (0,61; 1,37)
> 90 až ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64; 1,89)
> 110 až ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57; 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Zkratky: CrCl = clearance kreatininu, N = počet pacientů v mITT populaci po celkové období studie; mITT = modifikovaný léčebný záměr, n = počet pacientů v podskupině, HR = poměr rizik oproti warfarinu, CI = interval spolehlivosti

\*Poměr rizik (HR) se nepočítal, pokud počet příhod byl < 5 v jedné léčebné skupině.

V rámci podskupin dle renální funkce byly výsledky sekundárních parametrů účinnosti konzistentní s výsledky primárních cílových ukazatelů.

Testování superiority bylo provedeno po celkové období *intention-to-treat* (ITT) ve studii. Mozková příhoda a SEE se objevily u menšího počtu subjektů v léčebné skupině s edoxabanem v dávce 60 mg než ve skupině s warfarinem (1,57 %, resp. 1,80 % za rok), s HR 0,87 (99% CI: 0,71; 1,07; p = 0,0807 pro superioritu).

Pro předem stanovené kompozitní cílové ukazatele pro srovnání léčebné skupiny s edoxabanem v dávce 60 mg a skupiny s warfarinem byly HR (99% CI) u cévní mozkové příhody, SEE a úmrtnosti z kardiovaskulárních příčin 0,87 (0,76; 0,99), u závažné kardiovaskulární nežádoucí příhody 0,89 (0,78; 1,00) a u cévní mozkové příhody, SEE a úmrtnosti z jakýchkoli příčin 0,90 (0,80; 1,01).

Výsledky pro úmrtnost z jakýchkoli příčin (hodnocená úmrtí) ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 byly 769 (3,99 % za rok) u subjektů užívajících edoxaban v dávce 60 mg (redukována dávka 30 mg) oproti 836 (4,35 % za rok) u warfarinu; [HR 95% CI]: 0,91 (0,83; 1,01)].

Úmrtnost z jakýchkoli příčin (hodnocená úmrtí) dle renálních podskupin (edoxaban vs. warfarin): CrCl 30 až ≤ 50 ml/min [HR (95% CI): 0,81 (0,68; 0,97)]; CrCl > 50 až < 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)].

Užívání edoxabanu v dávce 60 mg (redukována dávka 30 mg) mělo za následek nižší míru úmrtnosti z kardiovaskulárních příčin ve srovnání s warfarinem [HR (95% CI): 0,86 (0,77; 0,97)].

Hodnocené údaje o účinnosti pro úmrtnost z kardiovaskulárních příčin dle renálních skupin (edoxaban vs. warfarin): CrCl 30 až ≤ 50 ml/min [HR (95% CI): 0,80 (0,65; 0,99)]; CrCl > 50 až < 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)].

Primárním cílovým ukazatelem bezpečnosti bylo závažné krvácení.

Bylo zjištěno významné snížení rizika v léčebné skupině s edoxabanem v dávce 60 mg ve srovnání se skupinou s warfarinem u závažného krvácení (2,75 %, resp. 3,43 % za rok) [HR (95% CI): 0,80 (0,71; 0,91); p = 0,0009], intrakraniálního krvácení (0,39 %, resp. 0,85 % za rok) [HR (95% CI): 0,47 (0,34; 0,63); p < 0,0001] a jiných typů krvácení (tabulka 6).

V léčebné skupině s edoxabanem v dávce 60 mg bylo ve srovnání se skupinou s warfarinem také významné snížení výskytu fatálního krvácení (0,21 %, resp. 0,38 %) [HR (95% CI): 0,55 (0,36; 0,84); p = 0,0059 pro superioritu] především v souvislosti se snížením fatálního intrakraniálního krvácení [HR (95% CI): 0,58 (0,35; 0,95); p = 0,0312].

**Tabulka 6: Krvácivé příhody ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 – analýza bezpečnosti během období léčby („on-treatment“)**

	<b>Edoxaban 60 mg (redukována dávka 30 mg) (N = 7 012)</b>	<b>Warfarin (N = 7 012)</b>
<b>Závažné krvácení</b>		
n	418	524
Četnost výskytu příhod (%/rok) <sup>a</sup>	2,75	3,43
HR (95% CI)	0,80 (0,71; 0,91)	
Hodnota p	0,0009	
<b>ICH<sup>b</sup></b>		
n	61	132
Četnost výskytu příhod (%/rok) <sup>a</sup>	0,39	0,85
HR (95% CI)	0,47 (0,34; 0,63)	
<b>Fatální krvácení</b>		
n	32	59
Četnost výskytu příhod (%/rok) <sup>a</sup>	0,21	0,38
HR (95% CI)	0,55 (0,36; 0,84)	
<b>CRNM krvácení</b>		
n	1 214	1 396
Četnost výskytu příhod (%/rok) <sup>a</sup>	8,67	10,15
HR (95% CI)	0,86 (0,80; 0,93)	
<b>Jakékoli potvrzené krvácení<sup>c</sup></b>		
n	1 865	2 114
Četnost výskytu příhod (%/rok) <sup>a</sup>	14,15	16,40
HR (95% CI)	0,87 (0,82; 0,92)	

Zkratky: ICH = intrakraniální krvácení, HR = poměr rizik oproti warfarinu, CI = interval spolehlivosti, CRNM = méně závažné klinicky relevantní, n = počet subjektů s příhodou, N = počet subjektů v bezpečnostní populaci.

<sup>a</sup> Četnost výskytu příhod (%/rok) je vypočtena jako počet příhod/expozice vyjádřená v pacientorocích.

<sup>b</sup> Intrakraniální krvácení zahrnuje primární hemoragickou mozkovou příhodu, subarachnoidální krvácení, epidurální/subdurální krvácení a ischemickou mozkovou příhodu s významnou hemoragickou konverzí. Počet případů intrakraniálního krvácení zahrnuje všechny případy intrakraniálního krvácení hlášené pomocí elektronických formulářů pro hlášení případů (eCRF) hodnoceného cerebrovaskulárního a jiného než intrakraniálního krvácení („Adjudicated Cerebrovascular and Non-Intracranial bleed eCRF“) potvrzené hodnotitelem.

<sup>c</sup> „Jakékoli potvrzené krvácení“ zahrnuje krvácení, které bylo definováno hodnotitelem jako klinicky zjevné.

Poznámka: subjekt může být zahrnut do několika podkategorií, jestliže u něj došlo k příhodě v těchto kategoriích. První příhoda každé kategorie je zahrnuta do analýzy.

V tabulkách 7, 8 a 9 jsou uvedeny případy závažného krvácení, fatálního krvácení a intrakraniálního krvácení dle kategorie CrCl u pacientů s NVAF ve studii ENGAGE AF-TIMI 48. V obou léčebných skupinách se snižuje míra výskytu příhod při zvyšující se CrCl.

**Tabulka 7: Počet příhod závažného krvácení dle kategorie CrCl ve studii ENGAGE AF-TIMI 48, analýza bezpečnosti během období léčby („on-treatment“)<sup>a</sup>**

Podskupina CrCl (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7012)			Warfarin (N = 7012)			HR (95% CI)
	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	
≥ 30 až ≤ 50	1 302	96	3,91	1 305	128	5,23	0,75 (0,58; 0,98)
> 50 až ≤ 70	2 093	148	3,31	2 106	171	3,77	0,88 (0,71; 1,10)
> 70 až ≤ 90	1 661	108	2,88	1 703	119	3,08	0,93 (0,72; 1,21)
> 90 až ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34; 0,84)
> 110 až ≤ 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)

**Tabulka 8: Počet příhod fatálního krvácení dle kategorie CrCl ve studii ENGAGE AF-TIMI 48, analýza bezpečnosti během období léčby („on-treatment“)<sup>a</sup>**

Podskupina CrCl (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7012)			Warfarin (N = 7012)			HR (95% CI)
	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	
≥ 30 až ≤ 50	1 302	9	0,36	1 305	18	0,72	0,51 (0,23; 1,14)
> 50 až ≤ 70	2 093	8	0,18	2 106	23	0,50	0,35 (0,16; 0,79)
> 70 až ≤ 90	1 661	10	0,26	1 703	9	0,23	1,14 (0,46; 2,82)
> 90 až ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
> 110 až ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

**Tabulka 9: Počet příhod intrakraniálního krvácení dle kategorie CrCl ve studii ENGAGE AF-TIMI 48, analýza bezpečnosti během období léčby („on-treatment“)<sup>a</sup>**

Podskupina CrCl (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7012)			Warfarin (N = 7012)			HR (95% CI)
	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	
≥ 30 až ≤ 50	1 302	16	0,64	1 305	35	1,40	0,45 (0,25; 0,81)
> 50 až ≤ 70	2 093	19	0,42	2 106	51	1,10	0,38 (0,22; 0,64)
> 70 až ≤ 90	1 661	17	0,44	1 703	35	0,89	0,50 (0,28; 0,89)
> 90 až ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27; 2,86)
> 110 až ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Zkratky: N = počet pacientů; mITT populace po celkové období studie; mITT = modifikovaný léčebný záměr; n = počet pacientů v podskupině; HR = poměr rizik oproti warfarinu; CI = interval spolehlivosti.

\*Poměr rizik (HR) se nepočítal, pokud počet příhod byl < 5 v jedné léčebné skupině.

<sup>a</sup> Období léčby („on-treatment“): doba od první dávky hodnoceného léčivého přípravku do poslední dávky plus 3 dny.

V analýzách podskupin studie ENGAGE AF-TIMI 48 se u subjektů v léčebné skupině s dávkou 60 mg, jejichž dávka byla redukována na 30 mg z důvodu tělesné hmotnosti  $\leq 60$  kg, středně závažné poruchy funkce ledvin nebo souběžného použití inhibitorů P-gp, objevila příhoda závažného krvácení u 104 subjektů s edoxabanem v redukované dávce 30 mg (3,05 % za rok) a u 166 subjektů užívajících redukovanou dávku warfarinu (4,85 % za rok) [HR (95% CI): 0,63 (0,50; 0,81)].

Ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 bylo zjištěno významné zlepšení čistého klinického výsledku (první cévní mozkové příhody, SEE, závažného krvácení nebo úmrtnost z jakýchkoli příčin; mITT populace, celkové období studie) ve prospěch edoxabanu, HR (95% CI): 0,89 (0,83; 0,96);  $p = 0,0024$ , při srovnání léčebné skupiny s edoxabanem v dávce 60 mg a warfarinu.

#### *Léčba DVT, léčba PE a prevence rekurentní DVT a PE (VTE)*

Klinický program edoxabanu pro venózní tromboembolii (VTE) byl navržen tak, aby se prokázala účinnost a bezpečnost edoxabanu v léčbě DVT a PE a v prevenci rekurentní DVT a PE.

V pivotní studii Hokusai-VTE bylo randomizováno 8 292 subjektů do skupiny s počáteční léčbou heparinem (enoxaparinem nebo nefrakcionovaným heparinem) s následnou léčbou edoxabanem v dávce 60 mg jednou denně, nebo do skupiny s komparátorem. Ve skupině s komparátorem pacienti dostávali počáteční léčbu heparinem současně s warfarinem, který byl titrován na cílovou hodnotu INR 2,0 až 3,0, s následnou léčbou samotným warfarinem. Délka léčby se pohybovala od 3 měsíců do 12 měsíců a byla určena zkoušejícím na základě klinických parametrů pacienta.

Většina pacientů léčených edoxabanem byli běloši (69,6 %) a Asiaté (21,0 %), 3,8 % byli černoši a 5,3 % bylo zařazeno do kategorie „jiná rasa“.

Terapie trvala nejméně 3 měsíce u 3 718 (91,6 %) subjektů léčených edoxabanem oproti 3 727 (91,4 %) subjektů léčených warfarinem; nejméně 6 měsíců u 3 495 (86,1 %) subjektů léčených edoxabanem oproti 3 491 (85,6 %) subjektů léčených warfarinem; a 12 měsíců u 1 643 (40,5 %) subjektů léčených edoxabanem oproti 1 659 (40,4 %) subjektů léčených warfarinem.

Primárním cílovým ukazatelem účinnosti byla rekurence symptomatické VTE, definovaná jako soubor rekurentní symptomatické DVT, symptomatické PE bez fatálních následků a PE s fatálními následky u subjektů v průběhu 12měsíčního období ve studii. Sekundární parametry účinnosti zahrnovaly kompozitní klinický parametr složený z rekurentní VTE a úmrtnost z jakýchkoli příčin.

Edoxaban v dávce 30 mg jednou denně byl použit u subjektů s jedním nebo více následujícími klinickými faktory: středně závažná porucha funkce ledvin (CrCl 30-50 ml/min); tělesná hmotnost  $\leq 60$  kg; souběžné použití specifických inhibitorů P-gp.

Ve studii Hokusai-VTE (tabulka 10) bylo prokázáno, že edoxaban je non-inferiorní vzhledem k warfarinu v primárním parametru účinnosti, rekurentní VTE, která se objevila u 130 ze 4 118 subjektů (3,2 %) ve skupině s edoxabanem oproti 146 ze 4 122 subjektů (3,5 %) ve skupině s warfarinem [HR (95% CI): 0,89 (0,70; 1,13);  $p < 0,0001$  pro non-inferioritu]. Ve skupině s warfarinem byl medián doby TTR (INR 2,0 až 3,0) 65,6 %. Ze subjektů, u kterých došlo k PE (s DVT nebo bez DVT), mělo 47 (2,8 %) subjektů ve skupině s edoxabanem a 65 (3,9 %) subjektů ve skupině s warfarinem rekurentní VTE [HR (95% CI): 0,73 (0,50; 1,06)].

**Tabulka 10: Výsledky účinnosti ze studie Hokusai-VTE – mITT populace, celkové období studie**

Primární cílový ukazatel <sup>a</sup>	Edoxaban 60 mg (redukováná dávka 30 mg) (N = 4 118)	Warfarin (N = 4 122)	Edoxaban vs. warfarin HR (95% CI) <sup>b</sup> hodnota p <sup>c</sup>
Všechny subjekty se symptomatickou rekurentní VTE <sup>c</sup> , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70; 1,13) hodnota p < 0,0001 (non-inferiorita)
PE s DVT nebo bez DVT	73 (1,8)	83 (2,0)	
Fatální PE nebo úmrtí, kde nelze vyloučit PE	24 (0,6)	24 (0,6)	
PE bez fatálních následků	49 (1,2)	59 (1,4)	
Pouze DVT	57 (1,4)	63 (1,5)	

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; DVT = hluboká žilní trombóza; mITT = modifikovaný léčebný záměr; HR = poměr rizik oproti warfarinu; n = počet subjektů s příhodami; N = počet subjektů v mITT populaci; PE = plicní embolie; VTE = venózní tromboembolie.

- <sup>a</sup> Primární cílový ukazatel účinnosti je hodnocená symptomatická rekurentní VTE (tj. kompozitní cílový ukazatel složený z DVT, PE bez fatálních následků a PE s fatálními následky).
- <sup>b</sup> HR, oboustranný CI vycházejí z Coxova regresního modelu proporcionálních rizik zahrnujícího léčbu a následující stratifikační faktory randomizace jako kovariáty: hlavní diagnózu (PE s DVT nebo bez DVT, pouze DVT), výchozí rizikové faktory (přechodné faktory, veškeré další) a potřebu dávky 30 mg edoxabanu / edoxabanu placebo při randomizaci (ano/ne).
- <sup>c</sup> Hodnota p je pro předem definovanou hranici non-inferiority 1,5.

U subjektů, které užívaly dávku redukovanou na 30 mg (převážně nízká tělesná hmotnost nebo snížená funkce ledvin), se rekurentní VTE objevila u 15 (2,1 %) subjektů ve skupině s edoxabanem a 22 (3,1 %) subjektů ve skupině s warfarinem [HR (95% CI): 0,69 (0,36; 1,34)].

Sekundární kompozitní cílový ukazatel složený z rekurentní VTE a úmrtnost z jakýchkoli příčin se objevil u 138 subjektů (3,4 %) ve skupině s edoxabanem a u 158 subjektů (3,9 %) ve skupině s warfarinem [HR (95% CI): 0,87 (0,70; 1,10)].

Výsledky pro úmrtnost z jakýchkoli příčin (hodnocená úmrtí) ve studii Hokusai-VTE byly 136 (3,3 %) u subjektů užívajících edoxaban v dávce 60 mg (redukováná dávce 30 mg) oproti 130 (3,2 %) u warfarinu.

V analýze předem specifikovaných podskupin subjektů s PE bylo zjištěno, že 447 (30,6 %) subjektů léčených edoxabanem a 483 (32,2 %) subjektů léčených warfarinem mělo PE a hodnotu N-terminálního pro-B typu natriuretického peptidu (NT-proBNP)  $\geq$  500 pg/ml. Primární parametr účinnosti se objevil u 14 (3,1 %) subjektů s edoxabanem a u 30 (6,2 %) subjektů s warfarinem [HR (95% CI): 0,50 (0,26; 0,94)].

Cílové ukazatele účinnosti pro předem specifikované hlavní podskupiny (s redukcí dávky podle potřeby), zahrnující věk, tělesnou hmotnost, pohlaví a stav funkce ledvin, byly konzistentní s primárními cílovými ukazateli účinnosti pro celkovou populaci hodnocenou ve studii.

Primárním cílovým ukazatelem bezpečnosti bylo klinicky relevantní krvácení (závažné nebo méně závažné klinicky relevantní).

V tabulce 11 jsou shrnuty hodnocené příhody krvácení pro analýzu bezpečnosti provedenou za období skutečné léčby („on-treatment“).

Došlo k významnému snížení rizika ve skupině s edoxabanem ve srovnání s warfarinem vzhledem k primárnímu cílovému ukazateli bezpečnosti, klinicky relevantnímu krvácení, složeného ze závažného krvácení nebo méně závažného klinicky relevantního (CRNM) krvácení, který se vyskytl



u 349 ze 4 118 subjektů (8,5 %) ve skupině s edoxabanem a u 423 ze 4 122 subjektů (10,3 %) ve skupině s warfarinem [HR (95 % CI): 0,81 (0,71; 0,94); p = 0,004 pro superioritu].

**Tabulka 11: Krvácivé příhody ve studii Hokusai-VTE – analýza bezpečnosti během období léčby („on-treatment“)<sup>a</sup>**

	<b>Edoxaban 60 mg (redukována dávka 30 mg) (N = 4 118)</b>	<b>Warfarin (N = 4 122)</b>
<b>Klinicky relevantní krvácení (závažné a CRNM)<sup>b</sup>, n (%)</b>		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95% CI)	0,81 (0,71; 0,94)	
Hodnota p	0,004 (pro superioritu)	
<b>Závažné krvácení n (%)</b>		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (95% CI)	0,84 (0,59; 1,21)	
ICH s fatálními následky	0	6 (0,1)
ICH bez fatálních následků	5 (0,1)	12 (0,3)
<b>CRNM krvácení</b>		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (95% CI)	0,80 (0,68; 0,93)	
<b>Všechny případy krvácení</b>		
n	895 (21,7)	1 056 (25,6)
HR (95% CI)	0,82 (0,75; 0,90)	

Zkratky: ICH = intrakraniální krvácení; HR = poměr rizik oproti warfarinu; CI = interval spolehlivosti; N = počet subjektů v bezpečnostní populaci; n = počet příhod; CRNM = méně závažné klinicky relevantní

<sup>a</sup> Období léčby („on-treatment“): doba od první dávky hodnoceného léčivého přípravku do poslední dávky plus 3 dny.

<sup>b</sup> Primární cílový ukazatel bezpečnosti: klinicky relevantní krvácení (složené ze závažného a méně závažného klinicky relevantního krvácení).

V analýzách podskupin studie Hokusai-VTE se objevila příhoda závažného krvácení nebo méně závažného klinicky relevantního krvácení u 58 (7,9 %) subjektů s edoxabanem v redukována dávce 30 mg, jejichž dávka byla redukována na 30 mg z důvodu tělesné hmotnosti ≤ 60 kg, středně závažné poruchy funkce ledvin nebo souběžného použití inhibitorů P-gp, a u 92 (12,8 %) subjektů užívajících warfarin [HR (95% CI): 0,62 (0,44; 0,86)].

Ve studii Hokusai-VTE byl při porovnání edoxabanu a warfarinu čistý klinický výsledek (rekurentní VTE, závažné krvácení nebo úmrtnost z jakýchkoli příčin; mITT populace, celkové období studie), HR (95% CI) 1,00 (0,85; 1,18).

*Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s NVAF s vysokou CrCl (CrCl > 100 ml/min)* Specializované randomizované, dvojité zaslepené hodnocení (E314) bylo provedeno u 607 pacientů s NVAF s vysokou CrCl (CrCl > 100 ml/min, měřeno podle Cockcroftova-Gaultova vzorce) s primárním cílem vyhodnotit PK/PD režimu podávání 60 mg edoxabanu jednou denně oproti 75 mg podávaným jednou denně. Kromě primárního cílového ukazatele PK/PD zahrnovala studie hodnocení klinických cílových ukazatelů cévní mozkové příhody a krvácení během 12měsíčního léčebného období.

Dávka edoxabanu 75 mg podávaná jednou denně v podskupině s vysokou CrCl (> 100 ml/min) poskytla, podle očekávání, přibližně 25% zvýšení expozice ve srovnání s dávkou edoxabanu 60 mg podávanou jednou denně.

Počet subjektů, u nichž se vyskytl hodnocený kompozitní cílový ukazatel účinnosti složený z cévní mozkové příhody / tranzitorní ischemické ataky (TIA) / systémové embolické příhody (SEE), byl omezený a zahrnoval 2 události cévní mozkové příhody ve skupině užívající edoxaban 60 mg (0,7 %; 95% CI: 0,1 % až 2,4 %) a 3 cévní mozkové příhody ve skupině užívající edoxaban 75 mg (1 %; 95% CI: 0,2 % až 2,9 %).

K závažným krvácivým příhodám došlo u 2 subjektů (0,7 %; 95% CI: 0,1 % až 2,4 %) ve skupině užívající edoxaban 60 mg ve srovnání se 3 subjekty (1,0 %; 95% CI: 0,2 % až 2,9 %) ve skupině užívající edoxaban 75 mg. Ze 2 závažných krvácení ve skupině užívající edoxaban 60 mg bylo jedno v kritické oblasti / kritickém orgánu (nitrooční) a druhé závažné krvácení bylo intramuskulární krvácení. Ze 3 závažných krvácení ve skupině užívající edoxaban 75 mg se 2 vyskytly v kritické oblasti / kritickém orgánu (intracerebrální / 1 fatální výsledek) a 1 krvácení do horní části gastrointestinálního traktu (GIT) (život ohrožující). Ve skupině užívající edoxaban 60 mg bylo také 9 (3 %) klinicky relevantních nezávažných (*clinically relevant non-major*, CRNM) krvácení a ve skupině užívající edoxaban 75 mg 7 (2,3 %) CRNM krvácení.

Kromě klinického hodnocení E314 byla v 10 evropských zemích provedena prospektivní, mnohonárodnostní, multicentrická, observační studie po uvedení přípravku na trh (ETNA-AF), která zahrnovala 13 980 subjektů. V této populaci mělo 1 826 subjektů hodnotu CrCl > 100 ml/min a byl jim podáván edoxaban 60 mg v souladu s kritérii dávkování uvedenými v SmPC. Roční míry kompozitní ischemické mozkové příhody nebo systémové embolie byly 0,39 %/rok a závažné krvácení se vyskytlo u 0,73 %/rok.

Vzhledem k souhrnu údajů ze studií ENGAGE AF, E314 a ETNA-AF se u pacientů s NVAF a vysokou CrCl léčených edoxabanem 60 mg očekává roční míra ischemické mozkové příhody / systémové embolie ≤ 1 %. Neočekává se, že zvýšení dávky nad 60 mg u pacientů s NVAF s vysokou CrCl (> 100 ml/min) poskytne větší ochranu před mozkovou příhodou a toto zvýšení může být spojeno se zvýšeným množstvím nežádoucích účinků. Proto se u těchto pacientů po pečlivém vyhodnocení individuálního tromboembolického a krvácivého rizika doporučuje režim 60 mg edoxabanu jednou denně (viz bod 4.4.).

#### *Pacienti podstupující kardioverzi*

Byla provedena multicentrická, prospektivní, randomizovaná, otevřená studie se zaslepeným hodnocením cílového parametru (ENSURE-AF), která randomizovala 2 199 subjektů (bez předchozí léčby perorálními antikoagulanty a předléčených) s NVAF naplánovanou ke kardioverzi, srovnávající jednou denně podávaný edoxaban 60 mg s enoxaparinem/warfarinem v dávce přizpůsobené k udržení INR v terapeutickém rozmezí 2,0-3,0 (randomizovaných v poměru 1:1), průměrná hodnota TTR při léčbě warfarinem činila 70,8 %. Bylo léčeno celkem 2 149 subjektů a to buď edoxabanem (N = 1 067) nebo enoxaparinem/warfarinem (N = 1 082). Subjekty ve skupině léčené edoxabanem užívaly 30 mg jednou denně, pokud byl přítomen jeden nebo více z následujících klinických faktorů: středně těžká porucha funkce ledvin (CrCl 30 -50 ml/min), nízká tělesná hmotnost (≤ 60 kg) nebo souběžné použití specifických inhibitorů P-gp. U většiny subjektů ve skupině užívající edoxaban i ve skupině užívající warfarin byla provedena kardioverze (u 83,7 %, respektive u 78,9 %) nebo byly subjekty autokonvertovány (6,6 %, respektive 8,6 %). Byly využity buď kardioverze s provedenou TEE (do 3 dnů od zahájení léčby) nebo konvenční kardioverze (nejméně 21 dní předchozí léčby). Subjekty byly léčeny po dobu 28 dní po kardioverzi.

Primární parametr účinnosti zahrnoval kombinaci cévní mozkové příhody, SEE, IM a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. U subjektů ve skupině užívající edoxaban (N = 1095) se celkově objevilo 5 (0,5 %; 95% CI 0,15 % - 1,06 %) těchto příhod a ve skupině užívající warfarin (N = 1104) 11 (1,0 %; 95% CI 0,50 % - 1,78 %) příhod; poměr pravděpodobností (*odds ratio*, OR) 0,46 (95 % CI 0,12 - 1,43); soubor pro analýzu ITT populace pro celkové období studie s průměrnou dobou trvání 66 dnů.

Primární parametr bezpečnosti zahrnoval kombinaci závažného a méně závažného klinicky relevantního krvácení. U subjektů ve skupině užívající edoxaban (N = 1 067) se celkově objevilo 16

(1,5 %; 95% CI 0,86 % - 2,42 %) těchto příhod a ve skupině užívající warfarin (N = 1 082) 11 (1,0 %; 95% CI 0,51 % - 1,81 %) příhod; OR 1,48 (95 % CI 0,64 – 3,55); soubor pro analýzu bezpečnosti – období skutečné léčby.

Tato výzkumná studie prokázala v případě kardioverze nízkou míru závažného i méně závažného klinicky relevantního krvácení a tromboembolie u obou léčebných skupin.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s edoxabanem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v prevenci arteriální trombózy, léčbě tromboembolie a prevenci tromboembolie (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Edoxaban se absorbuje s maximální plazmatickou koncentrací do 1-2 hodin. Absolutní biologická dostupnost činí přibližně 62 %. Jídlo zvyšuje maximální expozici v různé míře, ale má minimální vliv na celkovou expozici. Ve studiích ENGAGE AF-TIMI 48 a Hokusai-VTE byl edoxaban podáván s jídlem nebo bez jídla. Edoxaban se špatně rozpouští při pH 6,0 nebo vyšším. Společné podávání inhibitorů protonové pumpy nemělo žádný relevantní vliv na expozici edoxabanu.

Ve studii s 30 zdravými subjekty byly obě průměrné hodnoty AUC a  $C_{max}$  edoxabanu v dávce 60 mg podaného perorálně ve formě rozdrčené tablety smíchané s jablečným pyré nebo rozpuštěné ve vodě a podané nasogastrickou sondou bioekvivalentní s intaktní tabletou. Vzhledem k předvídatelnému, dávkově proporcionalnímu farmakokinetickému profilu edoxabanu, budou výsledky biologické dostupnosti z této studie zřejmě dobře aplikovatelné na menší dávky edoxabanu.

### Distribuce

Dispozice je bifazická. Střední distribuční objem je 107 l se směrodatnou odchylkou 19,9 l. Vazba na plazmatické proteiny *in vitro* je přibližně 55 %. Při dávkování jednou denně neexistuje žádná klinicky relevantní akumulace edoxabanu (poměr akumulace 1,14). Koncentrace v ustáleném stavu jsou dosaženy do 3 dnů.

### Biotransformace

V plazmě převažuje edoxaban v nezměněné formě. Edoxaban se metabolizuje hydrolýzou (zprostředkovanou karboxylesterázou 1), konjugací nebo oxidací enzymem CYP3A4/5 (< 10 %). Edoxaban má tři aktivní metabolity; převažující metabolit (M-4), který se tvoří hydrolýzou, je účinný a u zdravých subjektů dosahuje méně než 10 % expozice mateřské sloučeniny. Expozice jiným metabolitům je nižší než 5 %. Edoxaban je substrátem pro efluxní transportér P-gp, není však substrátem pro vychytávací přenašeče, např. transportní polypeptid pro organické anionty OATP1B1, přenašeče organických aniontů OAT1 nebo OAT3 nebo přenašeč organických kationtů OCT2. Jeho účinný metabolit je substrátem pro OATP1B1.

### Eliminace

U zdravých subjektů se celková clearance odhaduje na 22 ( $\pm$  3) l/hod; 50 % se vyloučí ledvinami (11 l/hod). Renální clearance se podílí přibližně na 35 % podané dávky. Metabolismus a biliární/intestinální exkrece představují zbývající clearance. Poločas  $t_{1/2}$  při perorálním podání je 10-14 hodin.

## Linearita/nelinearita

U zdravých subjektů vykazuje edoxaban farmakokinetiku přibližně úměrnou dávce při dávkách 15 mg až 60 mg.

## Zvláštní populace

### *Starší osoby*

Po zohlednění funkce ledvin a tělesné hmotnosti neměl věk žádný další klinicky významný vliv na farmakokinetiku edoxabanu ve farmakokinetické analýze populací pivotní studie fáze 3 u NVAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

### *Porucha funkce ledvin*

Plazmatická AUC u subjektů s mírnou ( $\text{CrCl} > 50\text{-}80$  ml/min), středně závažnou ( $\text{CrCl} 30\text{-}50$  ml/min) a závažnou ( $\text{CrCl} < 30$  ml/min, avšak ne na dialýze) poruchou funkce ledvin byla zvýšená o 32 %, 74 %, respektive o 72 % ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin se profil metabolitů mění a tvoří se větší množství aktivních metabolitů.

Mezi plazmatickou koncentrací edoxabanu a anti-FXa aktivitou existuje lineární korelace bez ohledu na renální funkci.

U subjektů s ESRD, které podstupovaly peritoneální dialýzu, byla o 93 % vyšší celková expozice ve srovnání se zdravými subjekty.

Farmakokinetický model populací naznačuje, že expozice je přibližně dvojnásobná u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin ( $\text{CrCl} 15\text{-}29$  ml/min) oproti pacientům s normální funkcí ledvin.

V tabulce 12 je uvedena anti-FXa aktivita edoxabanu dle kategorie  $\text{CrCl}$  pro každou indikaci.

**Tabulka 12: Anti-FXa aktivita edoxabanu dle CrCl**

Edoxaban dávka	CrCl (ml/min)	Edoxaban anti-FXa aktivita po podání dávky (IU/ml) <sup>1</sup>	Edoxaban anti-FXa aktivita před podáním dávky (IU/ml) <sup>2</sup>
Medián [rozmezí 2,5-97,5%]			
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie: NVAF			
30 mg 1x denně	≥ 30 až ≤ 50	2,92 [0,33–5,88]	0,53 [0,11–2,06]
60 mg 1x denně*	> 50 až ≤ 70	4,52 [0,38–7,64]	0,83 [0,16–2,61]
	> 70 až ≤ 90	4,12 [0,19–7,55]	0,68 [0,05–2,33]
	> 90 až ≤ 110	3,82 [0,36–7,39]	0,60 [0,14–3,57]
	> 110 až ≤ 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]
Léčba DVT, léčba PE a prevence rekurentní DVT a PE (VTE)			
30 mg 1x denně	≥ 30 až ≤ 50	2,21 [0,14–4,47]	0,22 [0,00–1,09]
60 mg 1x denně*	> 50 až ≤ 70	3,42 [0,19–6,13]	0,34 [0,00–3,10]
	> 70 až ≤ 90	2,97 [0,24–5,82]	0,24 [0,00–1,77]
	> 90 až ≤ 110	2,82 [0,14–5,31]	0,20 [0,00–2,52]
	> 110 až ≤ 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]

\*Snížení dávky na 30 mg z důvodu nízké tělesné hmotnosti ≤ 60 kg nebo souběžného podávání specifických inhibitorů P-gp

<sup>1</sup> „Po podání dávky“ je ekvivalentní C<sub>max</sub> (vzorky „po podání dávky“ byly odebrány za 1-3 hodiny po podání edoxabanu).

<sup>2</sup> „Před podáním dávky“ je ekvivalentní C<sub>min</sub>.

Přestože léčba edoxabanem nevyžaduje rutinní monitorování, je možné účinek na antikoagulaci odhadnout pomocí kalibrované kvantitativní analýzy anti-FXa aktivity, což může pomoci při klinickém rozhodování v určitých situacích, jako např. při předávkování a při urgentním chirurgickém zákroku (viz také bod 4.4).

Hemodialýza probíhající 4 hodiny snížila celkovou expozici edoxabanu o méně než 9 %.

#### Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater byla zjištěna srovnatelná farmakokinetika a farmakodynamika jako v odpovídající kontrolní skupině zdravých subjektů. Edoxaban nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

#### Pohlaví

Po zohlednění tělesné hmotnosti nemělo pohlaví žádný další klinicky významný vliv na farmakokinetiku edoxabanu ve farmakokinetické analýze populací studie fáze 3 u NVAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

### *Etnický původ*

Ve farmakokinetické analýze populací studie ENGAGE AF-TIMI 48 byly maximální a celková expozice u pacientů asijského původu a u pacientů jiného než asijského původu srovnatelné.

### *Tělesná hmotnost*

Ve farmakokinetické analýze populací ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 u NVAF byly  $C_{max}$  a AUC u pacientů s nízkým mediánem tělesné hmotnosti (55 kg) zvýšené o 40 %, resp. o 13 %, ve srovnání s pacienty s vysokým mediánem tělesné hmotnosti (84 kg). V klinických studiích fáze 3 (obě indikace, NVAF i VTE) byla pacientům s tělesnou hmotností  $\leq 60$  kg snížena dávka edoxabanu na 50 % s podobnou účinností a menším výskytem krvácení ve srovnání s warfarinem.

### Farmakokinetický(é)/farmakodynamický(é) vztah(y)

PT, INR, aPTT a anti-FXa aktivita lineárně koreluje s koncentrací edoxabanu.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu nebo fototoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

### Reprodukční toxikologie

Při podávání vyšších dávek edoxabanu potkanům a králíkům byl zaznamenán výskyt vaginálního krvácení, které však nemělo žádný vliv na reprodukci rodičovské populace potkanů.

U potkanů nebyly pozorovány žádné účinky na samčí ani samičí fertilitu.

V reprodukčních studiích na zvířatech byl u králíků prokázán zvýšený výskyt změn na žlučníku při dávkách 200 mg/kg, což je přibližně 65násobek maximální doporučené dávky pro člověka (MRHD) 60 mg/den, která vychází z celkového tělesného povrchu v  $mg/m^2$ . Ke zvýšenému výskytu odúmrti plodu po implantaci došlo u potkanů při dávce 300 mg/kg/den (přibližně 49násobek MRHD) a u králíků při dávce 200 mg/kg/den (přibližně 65násobek MRHD).

Edoxaban byl vylučován do mateřského mléka laktujících samic potkanů.

### Posouzení rizika pro životní prostředí

Léčivá látka edoxaban-tosylát přetrvává v životním prostředí (pokyny k likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Mannitol (E421)  
Předbobtnalý škrob  
Krosповidon (E1202)  
Hyprolosa (E463)  
Magnesium-stearát (E470b)

## Potahová vrstva

Hypromelosa (E464)  
Makrogol (8000)  
Oxid titaničitý (E171)  
Mastek (E553b)  
Karnaubský vosk

### *Roteas 15 mg potahované tablety*

Žlutý oxid železitý (E172)  
Červený oxid železitý (E172)

### *Roteas 30 mg potahované tablety*

Červený oxid železitý (E172)

### *Roteas 60 mg potahované tablety*

Žlutý oxid železitý (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

### Roteas 15 mg potahované tablety

PVC/Al blistry v krabičkách s 10 potahovanými tabletami.  
PVC/Al perforované blistry s jednotlivými dávkami v krabičkách obsahujících 10 x 1 potahovanou tabletu.

### Roteas 30 mg potahované tablety

PVC/Al blistry v krabičkách s 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 a 100 potahovanými tabletami.  
PVC/Al perforované blistry s jednotlivými dávkami v krabičkách obsahujících 10 x 1, 50 x 1 a 100 x 1 potahovanou tabletu.  
HDPE lahvičky s PP šroubovacím uzávěrem obsahující 90 potahovaných tablet.

### Roteas 60 mg potahované tablety

PVC/Al blistry v krabičkách s 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 a 100 potahovanými tabletami.  
PVC/Al perforované blistry s jednotlivými dávkami v krabičkách obsahujících 10 x 1, 50 x 1 a 100 x 1 potahovanou tabletu.  
HDPE lahvičky s PP šroubovacím uzávěrem obsahující 90 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Roteas 15 mg potahované tablety

EU/1/16/1152/001-002

Roteas 30 mg potahované tablety

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

Roteas 60 mg potahované tablety

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. dubna 2017

Datum posledního prodloužení registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.



## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen, Bayern  
Německo

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Roteas na trh v každém členském státu musí MAH společně s národním kompetentním orgánem odsouhlasit obsah a formu vzdělávacího programu, včetně sdělovacích prostředků, způsobů distribuce a jakýchkoli dalších aspektů programu.

Vzdělávací program je zaměřen na zmírnění rizika závažného krvácení u pacientů léčených přípravkem Roteas zajištěním informovanosti předepisujícího lékaře o vhodném výběru pacientů, správném dávkování, stejně jako řízení rizika a poskytnutím poučení týkajícího se těchto bodů. Program je také zaměřen na zajištění toho, aby zdravotnickí pracovníci, kteří mají v úmyslu předepisovat přípravek Roteas, věděli o výstražné kartě pacienta a o tom, že se má tato karta vydávat všem pacientům léčeným přípravkem Roteas a revidovat.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek Roteas na trhu, byly všem zdravotnickým pracovníkům, u kterých se předpokládá, že budou používat přípravek Roteas, poskytnuty následující vzdělávací materiály:

- souhrn údajů o přípravku,
- příručka pro předepisující lékaře pro zdravotnické pracovníky,

- výstražná karta pacienta.

Příručka pro předepisující lékaře pro zdravotnické pracovníky bude obsahovat následující klíčové údaje:

- relevantní informace o riziku krvácení,
- podrobnosti o populaci, u které existuje možné vyšší riziko krvácení,
- kontraindikace,
- doporučení týkající se úpravy dávkování u rizikových populací včetně pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater, nízkou tělesnou hmotností a u pacientů, kteří souběžně užívají některé inhibitory P-gp,
- poučení týkající se přecházení z léčby nebo na léčbu přípravkem Roteas,
- poučení týkající se chirurgického zákroku nebo invazivní procedury a dočasného ukončení léčby,
- zvládnutí situací při předávkování a krvácení,
- použití koagulačních testů a jejich interpretace,
- že všem pacientům má být vydána výstražná karta pacienta a mají jim být poskytnuty rady, které se týkají:
  - známek a příznaků krvácení a toho, kdy je nutné vyhledat lékařskou péči,
  - významu dodržování léčby,
  - nutnosti nosit výstražnou kartu pacienta stále u sebe,
  - nutnosti informovat zdravotnické pracovníky o tom, že užívají přípravek Roteas, pokud musí podstoupit jakýkoli chirurgický zákrok nebo invazivní proceduru.

Výstražná karta pacienta má obsahovat následující klíčové informace týkající se bezpečnosti:

- známky nebo příznaky krvácení a kdy vyhledat lékařskou péči,
- nutnost dodržovat léčbu,
- nutnost nosit výstražnou kartu pacienta stále u sebe,
- nutnost informovat zdravotnické pracovníky o tom, že užívají přípravek Roteas, pokud musí podstoupit jakýkoli chirurgický zákrok nebo invazivní proceduru.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**VNĚJŠÍ KRABÍČKA PRO 15 MG**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Roteas 15 mg potahované tablety  
edoxabanum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje edoxabanum 15 mg (jako edoxabani tosilas).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

10 potahovaných tablet  
10 x 1 potahovaná tableta

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Berlin-Chemie AG  
Glienicker Weg 125  
12489 Berlin  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1152/001 10 potahovaných tablet  
EU/1/16/1152/002 10 x 1 potahovaná tableta

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Roteas 15 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR S 10 POTAHOVANÝMI TABLETAMI PO 15 MG**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Roteas 15 mg potahované tablety  
edoxabanum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Berlin-Chemie (logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**JEDNODÁVKOVÝ BLISTR S 10x1 POTAHOVANOU TABLETOU PO 15 MG**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Roteas 15 mg potahované tablety  
edoxabanum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Berlin-Chemie (logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABÍČKA PRO 30 MG

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Roteas 30 mg potahované tablety  
edoxabanum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje edoxabanum 30 mg (jako edoxabani tosilas).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 potahovaných tablet  
14 potahovaných tablet  
28 potahovaných tablet  
30 potahovaných tablet  
56 potahovaných tablet  
60 potahovaných tablet  
84 potahovaných tablet  
90 potahovaných tablet  
98 potahovaných tablet  
100 potahovaných tablet  
10 x 1 potahovaná tableta  
50 x 1 potahovaná tableta  
100 x 1 potahovaná tableta

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Berlin-Chemie AG  
Glienicker Weg 125  
12489 Berlin  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1152/003 10 potahovaných tablet  
EU/1/16/1152/004 14 potahovaných tablet  
EU/1/16/1152/005 28 potahovaných tablet  
EU/1/16/1152/006 30 potahovaných tablet  
EU/1/16/1152/007 56 potahovaných tablet  
EU/1/16/1152/008 60 potahovaných tablet  
EU/1/16/1152/009 84 potahovaných tablet  
EU/1/16/1152/010 90 potahovaných tablet  
EU/1/16/1152/011 98 potahovaných tablet  
EU/1/16/1152/012 100 potahovaných tablet  
EU/1/16/1152/013 10 x 1 potahovaná tableta  
EU/1/16/1152/014 50 x 1 potahovaná tableta  
EU/1/16/1152/015 100 x 1 potahovaná tableta

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Roteas 30 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR S 10 POTAHOVANÝMI TABLETAMI PO 30 MG**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Roteas 30 mg potahované tablety  
edoxabanum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Berlin-Chemie (logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR SE 14 POTAHOVANÝMI TABLETAMI PO 30 MG**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Roteas 30 mg potahované tablety  
edoxabanum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Berlin-Chemie (logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Po, Út, St, Čt, Pá, So, Ne

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**JEDNODÁVKOVÝ BLISTR S 10 x 1 POTAHOVANOU TABLETOU PO 30 MG**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Roteas 30 mg potahované tablety  
edoxabanum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Berlin-Chemie (logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**

**VNĚJŠÍ KRABÍČKA A ŠTÍTEK HDPE LAHVIČKY PRO 30 MG**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Roteas 30 mg potahované tablety  
edoxabanum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje edoxabanum 30 mg (jako edoxabani tosilas).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

90 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**



**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Berlin-Chemie AG  
Glienicker Weg 125  
12489 Berlin  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1152/029      90 potahovaných tablet (HDPE lahvička)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. (vztahuje se pouze na štítek lahvičky)

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Roteas 30 mg (vztahuje se pouze na vnější obal, nevztahuje se na štítek lahvičky)

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem. (vztahuje se pouze na vnější obal, nevztahuje se na štítek lahvičky)

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC (vztahuje se pouze na vnější obal, nevztahuje se na štítek lahvičky)  
SN (vztahuje se pouze na vnější obal, nevztahuje se na štítek lahvičky)  
NN (vztahuje se pouze na vnější obal, nevztahuje se na štítek lahvičky)

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABÍČKA PRO 60 MG

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Roteas 60 mg potahované tablety  
edoxabanum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje edoxabanum 60 mg (jako edoxabani tosilas).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 potahovaných tablet  
14 potahovaných tablet  
28 potahovaných tablet  
30 potahovaných tablet  
56 potahovaných tablet  
60 potahovaných tablet  
84 potahovaných tablet  
90 potahovaných tablet  
98 potahovaných tablet  
100 potahovaných tablet  
10 x 1 potahovaná tableta  
50 x 1 potahovaná tableta  
100 x 1 potahovaná tableta

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Berlin-Chemie AG  
Glienicker Weg 125  
12489 Berlin  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1152/016 10 potahovaných tablet  
EU/1/16/1152/017 14 potahovaných tablet  
EU/1/16/1152/018 28 potahovaných tablet  
EU/1/16/1152/019 30 potahovaných tablet  
EU/1/16/1152/020 56 potahovaných tablet  
EU/1/16/1152/021 60 potahovaných tablet  
EU/1/16/1152/022 84 potahovaných tablet  
EU/1/16/1152/023 90 potahovaných tablet  
EU/1/16/1152/024 98 potahovaných tablet  
EU/1/16/1152/025 100 potahovaných tablet  
EU/1/16/1152/026 10 x 1 potahovaná tableta  
EU/1/16/1152/027 50 x 1 potahovaná tableta  
EU/1/16/1152/028 100 x 1 potahovaná tableta

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Roteas 60 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR S 10 POTAHOVANÝMI TABLETAMI PO 60 MG**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Roteas 60 mg potahované tablety  
edoxabanum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Berlin-Chemie (logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR SE 14 POTAHOVANÝMI TABLETAMI PO 60 MG**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Roteas 60 mg potahované tablety  
edoxabanum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Berlin-Chemie (logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Po, Út, St, Čt, Pá, So, Ne

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**JEDNODÁVKOVÝ BLISTR S 10 x 1 POTAHOVANOU TABLETOU PO 60 MG**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Roteas 60 mg potahované tablety  
edoxabanum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Berlin-Chemie (logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**

**VNĚJŠÍ KRABÍČKA A ŠTÍTEK HDPE LAHVIČKY PRO 60 MG**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Roteas 60 mg potahované tablety  
edoxabanum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje edoxabanum 60 mg (jako edoxabani tosilas).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

90 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**



**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Berlin-Chemie AG  
Glienicker Weg 125  
12489 Berlin  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1152/030 90 potahovaných tablet (HDPE lahvička)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. (vztahuje se pouze na štítek lahvičky)

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Roteas 60 mg (vztahuje se pouze na vnější obal, nevztahuje se na štítek lahvičky)

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem. (vztahuje se pouze na vnější obal, nevztahuje se na štítek lahvičky)

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC (vztahuje se pouze na vnější obal, nevztahuje se na štítek lahvičky)  
SN (vztahuje se pouze na vnější obal, nevztahuje se na štítek lahvičky)  
NN (vztahuje se pouze na vnější obal, nevztahuje se na štítek lahvičky)

## VÝSTRAŽNÁ KARTA PACIENTA

### VÝSTRAŽNÁ KARTA PACIENTA

#### **Roteas**

potahované tablety

**edoxabanum**

Noste prosím tuto kartu stále u sebe.

Před jakýmkoli lékařským ošetřením nebo zákrokem ji prosím předložte zdravotnickému pracovníkovi, lékárníkovi, chirurgovi nebo zubnímu lékaři.

#### **INFORMACE O PACIENTOVI**

Jméno pacienta:

Datum narození:

V naléhavém případě prosím kontaktujte:

Jméno:

Telefonní č.:

#### **INFORMACE O LÉČBĚ**

(Vyplní lékař)

Přípravek Roteas byl předepsán v dávce: mg jednou denně

Léčba zahájena:            /            (mm/rr)

Krevní skupina:

Další léky/onemocnění:

#### **INFORMACE O PŘEDEPISUJÍCÍM LÉKAŘI**

Pro více informací nebo v naléhavém případě prosím kontaktujte:

Jméno lékaře:

Telefonní číslo, razítko praxe:

Podpis lékaře:

#### **INFORMACE PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY**

- Přípravek Roteas je perorální antikoagulancium, inhibitor faktoru Xa.
- Je-li nezbytné provést invazivní zákrok, má se užívání přípravku Roteas přerušit alespoň 24 hodin před zákrokem a je nutné postupovat s náležitou opatrností.

- Přípravek Roteas může zvýšit riziko krvácení. V případě klinicky významného krvácení okamžitě přerušete léčbu.
- Koagulační testy, např. mezinárodně normalizovaný poměr (INR), protrombinový čas (PT) nebo aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) nejsou vhodné k měření účinku přípravku Roteas. Nicméně ke klinickému rozhodnutí může informačně přispět kalibrovaný test pro anti-faktor Xa.

Více informací je uvedeno v souhrnu údajů o přípravku.

Berlin-Chemie [LOGO]

## O VAŠÍ LÉČBĚ

Byl Vám předepsán přípravek Roteas, antikoagulační lék, který „ředí“ krev a pomáhá předcházet tvorbě krevních sraženin. Je důležité, abyste lék užíval(a) přesně podle pokynů svého lékaře.

- Jestliže vynecháte dávku, užijte ji okamžitě a pak pokračujte následující den jako obvykle – neužívejte v jeden den dvojnásobek předepsané dávky.
- Nezačínejte užívat žádné jiné léky (včetně volně prodejných) bez porady s Vaším lékařem.
- Nepřestávejte užívat přípravek Roteas bez porady s Vaším lékařem, protože to může zvýšit riziko tvorby krevní sraženiny.
- Přečtěte si prosím příbalovou informaci pro pacienta, která je v každém balení přípravku Roteas.

## KDY VYHLEDAT LÉKAŘSKOU POMOC

### RIZIKO KRVÁCENÍ

Užívání antikoagulačního léku (léku proti srážení krve), jako je přípravek Roteas, může zvýšit riziko krvácení. Je proto důležité, abyste si byl vědom/byla vědoma možných známek a příznaků krvácení a **okamžitě** kontaktoval(a) svého lékaře, jestliže zaznamenáte kterýkoli z následujících příznaků:

- Tvorba modřin nebo krvácenin pod kůží
- Krev v moči
- Vykašlávání krve
- Zvracení krve nebo materiálu, který vypadá jako mletá káva
- Krvácení z nosu nebo z řezné ranky, které se zastaví za dlouhou dobu
- Dehtově zbarvená stolice
- Závrať nebo náhlá bolest hlavy
- Nevysvětlitelná únava
- Abnormální vaginální krvácení, včetně silnější nebo prodloužené menstruace

Informujte prosím svého lékaře, jestliže se u Vás objeví jakékoli neobvyklé příznaky.

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro uživatele

**Roteas 15 mg potahované tablety**  
**Roteas 30 mg potahované tablety**  
**Roteas 60 mg potahované tablety**  
edoxabanum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Roteas a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Roteas užívat
3. Jak se přípravek Roteas užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Roteas uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je přípravek Roteas a k čemu se používá

Přípravek Roteas obsahuje léčivou látku edoxaban a patří do skupiny léků, které se nazývají antikoagulanty. Tento lék pomáhá předcházet tvorbě krevních sraženin tím, že blokuje aktivitu faktoru Xa, který je důležitou složkou krevní srážlivosti.

Přípravek Roteas se u dospělých používá:

- k **prevenci krevních sraženin v mozku** (mozkové mrtvice) **a v jiných krevních cévách v těle**, pokud máte formu nepravidelného srdečního rytmu, která se označuje jako nevalvulární fibrilace síní, a alespoň jeden další rizikový faktor, např. srdeční selhávání, dříve prodělanou mozkovou mrtvici nebo vysoký krevní tlak;
- k **léčbě krevních sraženin v žilách dolních končetin** (hluboké žilní trombózy) **a v krevních cévách v plicích** (plicní embolie) a k **prevenci opakovaného tvoření krevních sraženin** v krevních cévách dolních končetin a/nebo plic.

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Roteas užívat

##### Neužívejte přípravek Roteas

- jestliže jste alergický(á) na edoxaban nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- jestliže máte aktivní krvácení;
- jestliže máte onemocnění nebo postižení, které zvyšují riziko závažného krvácení; (např. žaludeční vřed, poranění nebo krvácení v mozku nebo nedávno prodělanou operaci mozku nebo očí);
- jestliže užíváte jiné léky, které brání srážení krve (např. warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban nebo heparin), kromě případů změny antikoagulační léčby nebo při podávání heparinu do žilní nebo tepenné linky, aby zůstala tato linka průchodná;
- jestliže máte onemocnění jater, které vede ke zvýšenému riziku krvácení;
- jestliže máte nekontrolovaný vysoký krevní tlak;
- jestliže jste těhotná nebo kojíte.

## Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Roteas se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem,

- jestliže u Vás existuje zvýšené riziko krvácení. Tento případ může nastat, pokud máte některé z následujících onemocnění:
  - konečné stadium onemocnění ledvin nebo jste na dialýze,
  - závažné onemocnění jater,
  - krvácivé poruchy,
  - problém s krevními cévami v zadní části očí (retinopatie),
  - nedávné krvácení do mozku (intrakraniální nebo intracerebrální krvácení),
  - potíže s krevními cévami v mozku nebo páteři.
- jestliže máte mechanickou srdeční chlopeň.

Přípravek Roteas 15 mg je možné použít pouze při přechodu z přípravku Roteas 30 mg na antagonisty vitamínu K (např. warfarin) (viz bod 3 Jak se přípravek Roteas užívá).

Zvláštní opatření při použití přípravku Roteas je zapotřebí,

- jestliže víte, že máte onemocnění zvané antifosfolipidový syndrom (poruchu imunitního systému, která způsobuje zvýšené riziko tvorby krevních sraženin), sdělte to svému lékaři, který rozhodne, zda bude nutné léčbu změnit.

Pokud musíte jít na operaci,

- je velmi důležité, abyste před operací a po ní užíval(a) přípravek Roteas přesně v časech stanovených lékařem. Pokud je to možné, má se přípravek Roteas přestat užívat nejpozději 24 hodin před operací. Váš lékař určí, kdy máte začít přípravek Roteas znovu užívat. V naléhavých případech požádejte lékaře ohledně užívání přípravku Roteas o radu.

## Děti a dospívající

Přípravek Roteas se nedoporučuje u dětí a dospívajících ve věku do 18 let. O použití tohoto přípravku u dětí a dospívajících nejsou k dispozici žádné informace.

## Další léčivé přípravky a přípravek Roteas

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

*Pokud užíváte některý z následujících léků:*

- některé léky k léčbě plísňových infekcí (např. ketokonazol)
- léky k léčbě abnormálního srdečního rytmu (např. dronedaron, chinidin, verapamil)
- jiné léky ke snížení krevní srážlivosti (např. heparin, klopidogrel nebo antagonisté vitamínu K, jako jsou warfarin, acenokumarol a fenprokumon nebo dabigatran, rivaroxaban, apixaban)
- antibiotika (např. erythromycin)
- léky k zabránění odmítnutí orgánu po transplantaci (např. cyklosporin)
- protizánětlivé léky a léky proti bolesti (např. naproxen nebo kyselinu acetylsalicylovou)
- antidepressivní léky nazývané selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu

**Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného, před užitím přípravku Roteas informujte svého lékaře,** protože tyto léky mohou zvýšit účinky přípravku Roteas a možnost nežádoucího krvácení. Váš lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) přípravkem Roteas a zda máte být sledován(a).

*Jestliže užíváte jakoukoli z následujících látek:*

- některé léky k léčbě epilepsie (např. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital);
- třezalku tečkovanou, rostlinný přípravek používaný k léčbě úzkosti a mírné deprese;
- rifampicin, antibiotikum.

**Jestliže se na Vás vztahuje kterýkoli z výše uvedených bodů, informujte svého lékaře před užitím přípravku Roteas, protože účinek přípravku Roteas se může zmenšit. Váš lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) přípravkem Roteas a zda máte být sledován(a).**

### **Těhotenství a kojení**

Neužívejte přípravek Roteas pokud jste těhotná nebo kojíte. Pokud existuje možnost, že byste mohla otěhotnět, používejte při užívání přípravku Roteas spolehlivou antikoncepci. Pokud otěhotníte při užívání přípravku Roteas, okamžitě informujte svého lékaře, který rozhodne, jak se máte léčit.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Roteas nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **3. Jak se přípravek Roteas užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Kolik se užívá**

Doporučená dávka přípravku je jedna tableta o síle **60 mg** jednou denně.

- **Pokud máte poruchu funkce ledvin**, může Váš lékař dávku snížit na jednu tabletu o síle **30 mg** jednou denně.
- **Pokud je Vaše tělesná hmotnost 60 kg nebo nižší**, je doporučená dávka jedna tableta o síle **30 mg** jednou denně.
- **Pokud Váš lékař předepsal léky známé jako inhibitory P-gp**: cyklosporin, dronedaron, erythromycin nebo ketokonazol, je doporučená dávka jedna tableta o síle **30 mg** jednou denně.

### **Jak se tableta užívá**

Tabletu polkněte a zapijte nejlépe vodou.

Přípravek Roteas se může užívat s jídlem nebo bez jídla.

Pokud je pro Vás obtížné spolknout tabletu vcelku, poraďte se s lékařem o jiných způsobech užití přípravku Roteas. Tabletu lze rozdrtit nebo smíchat s vodou nebo jablečným pyré těsně před užitím. Pokud to bude nezbytné, může Vám lékař podat rozdrcenou tabletu přípravku Roteas pomocí žaludeční sondy.

### **Váš lékař může změnit vaši antikoagulační léčbu takto:**

*Změnou z antagonistů vitamínu K (např. warfarinu) na přípravek Roteas*

Přestaňte užívat antagonistu vitamínu K (např. warfarin). Váš lékař provede krevní testy a poučí Vás, kdy začít s užíváním přípravku Roteas.

*Změnou z perorálních antikoagulancií jiných než antagonistů vitamínu K (dabigatranu, rivaroxabanu nebo apixabanu) na přípravek Roteas*

Přestaňte užívat předchozí léky (např. dabigatran, rivaroxaban nebo apixaban) a v době, kdy byste měl(a) užít další dávku, začněte užívat přípravek Roteas.

*Změnou z parenterálních antikoagulancií (např. heparinu) na přípravek Roteas*

Přestaňte užívat antikoagulancium (např. heparin) a v době, kdy měla být podána další plánovaná dávka antikoagulancia, začněte užívat přípravek Roteas.

*Změnou z přípravku Roteas na antagonisty vitamínu K (např. warfarin)*

Pokud v současnosti užíváte přípravek Roteas v dávce 60 mg:

Váš lékař Vám sdělí, abyste snížil(a) dávku přípravku Roteas na jednu tabletu o síle 30 mg jednou denně a užíval(a) ji společně s antagonistou vitamínu K (např. warfarinem). Váš lékař provede krevní testy a poučí Vás, kdy přestat užívat přípravek Roteas.

Pokud v současnosti užíváte přípravek Roteas v dávce 30 mg (ve snížené dávce):

Váš lékař Vám sdělí, abyste snížil(a) dávku přípravku Roteas na jednu tabletu o síle 15 mg jednou denně a užíval(a) ji společně s antagonistou vitamínu K (např. warfarinem). Váš lékař provede krevní testy a poučí Vás, kdy přestat užívat přípravek Roteas.

*Změnou z přípravku Roteas na perorální antikoagulancia jiná než antagonisty vitamínu K (dabigatran, rivaroxaban nebo apixaban)*

Přestaňte užívat přípravek Roteas a v době, kdy měla být podána další plánovaná dávka přípravku Roteas, začněte užívat jiné antikoagulancium než antagonistu vitamínu K (např. dabigatran, rivaroxaban nebo apixaban).

*Změnou z přípravku Roteas na parenterální antikoagulancia (např. heparin)*

Přestaňte užívat přípravek Roteas a v době, kdy měla být podána další plánovaná dávka přípravku Roteas, začněte užívat parenterální antikoagulancium (např. heparin).

### **Pacienti podstupující kardioverzi**

Pokud abnormální srdeční akce Vašeho srdce musí být převedena na normální hodnoty postupem zvaným kardioverze, užívejte přípravek Roteas v časových intervalech podle pokynů svého lékaře, abyste předešel (předešla) tvorbě krevních sraženin v mozku a v ostatních cévách těla.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Roteas, než jste měl(a)**

Okamžitě informujte svého lékaře, jestliže jste užil(a) příliš mnoho tablet přípravku Roteas. Jestliže jste užil(a) více přípravku Roteas, než je doporučeno, může u Vás existovat zvýšené riziko krvácení.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Roteas**

Užijte tabletu okamžitě a pak pokračujte následující den užitím jedné tablety denně jako obvykle. Neužívejte v jeden den dvojnásobnou dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Roteas**

Nepřestávejte užívat přípravek Roteas bez rady se svým lékařem, protože přípravek Roteas léčí závažné stavy a působí preventivně proti nim.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Stejně jako jiné podobné léky (léky na snížení srážlivosti krve) může přípravek Roteas způsobit krvácení, které může potenciálně ohrozit život. V některých případech nemusí být krvácení zjevné.

Pokud se u Vás vyskytne krvácení, které se nezastaví samo, nebo pokud si všimnete známek nadměrného krvácení (výjimečná slabost, únava, bledost, závratě, bolest hlavy nebo otok z neznámých příčin), informujte okamžitě svého lékaře.

Lékař může rozhodnout o tom, že Vás nechá blíže sledovat, nebo může změnit Váš lék.



## **Shrnutí možných nežádoucích účinků:**

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):

- bolest břicha
- abnormální jaterní testy
- krvácení z kůže nebo pod kůží
- anémie (nízké hladiny červených krvinek)
- krvácení z nosu
- krvácení z pochvy
- vyrážka
- krvácení do střeva
- krvácení z úst a/nebo krku
- krev v moči
- krvácení po zranění (vpichu)
- krvácení do žaludku
- závratě
- nevolnost
- bolest hlavy
- svědění

**Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):

- krvácení do očí
- krvácení z chirurgické rány po operaci
- krev ve slinách při kašli
- krvácení do mozku
- jiné typy krvácení
- snížený počet krevních destiček v krvi (což může ovlivnit srážlivost)
- alergická reakce
- kopřivka

**Vzácné** (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů):

- krvácení do svalů
- krvácení do kloubů
- krvácení do břicha
- krvácení do srdce
- krvácení uvnitř lebky
- krvácení po chirurgickém zákroku
- alergický šok
- otok jakékoli části těla jako projev alergické reakce.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Roteas uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na každém blistru nebo lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Roteas obsahuje

- Léčivou látkou je edoxabanum (jako edoxabani tosilas).

#### Roteas 15 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje edoxabanum 15 mg (jako edoxabani tosilas).

#### Roteas 30 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje edoxabanum 30 mg (jako edoxabani tosilas).

#### Roteas 60 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje edoxabanum 60 mg (jako edoxabani tosilas).

- Dalšími složkami jsou:

#### Roteas 15 mg potahované tablety

Jádro tablety: mannitol (E421), předbobtnalý škrob, krospovidon (E1202), hyprolosa (E463), magnesium-stearát (E470b).

Potahová vrstva: hypromelosa (E464), makrogol (8000), oxid titaničitý (E171), mastek (E553b), karnaubský vosk, červený oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172).

#### Roteas 30 mg potahované tablety

Jádro tablety: mannitol (E421), předbobtnalý škrob, krospovidon (E1202), hyprolosa (E463), magnesium-stearát (E470b).

Potahová vrstva: hypromelosa (E464), makrogol (8000), oxid titaničitý (E171), mastek (E553b), karnaubský vosk, červený oxid železitý (E172).

#### Roteas 60 mg potahované tablety

Jádro tablety: mannitol (E421), předbobtnalý škrob, krospovidon (E1202), hyprolosa (E463), magnesium-stearát (E470b).

Potahová vrstva: hypromelosa (E464), makrogol (8000), oxid titaničitý (E171), mastek (E553b), karnaubský vosk, žlutý oxid železitý (E172).

### Jak přípravek Roteas vypadá a co obsahuje toto balení

Roteas 15 mg potahované tablety jsou oranžové tablety kulatého tvaru (průměr 6,7 mm) s vyraženým označením „DSC L15“ na jedné straně.

Dodávají se v blistrech v krabičkách po 10 potahovaných tabletách nebo v jednodávkových blistrech v krabičce obsahující 10 x 1 potahovanou tabletu.

Roteas 30 mg potahované tablety jsou růžové tablety kulatého tvaru (průměr 8,5 mm) s vyraženým označením „DSC L30“ na jedné straně.

Dodávají se v blistrech v krabičkách po 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 nebo 100 potahovaných tabletách nebo v jednodávkových blistrech v krabičce obsahující 10 x 1, 50 x 1 nebo 100 x 1 potahovanou tabletu nebo v lahvičkách obsahujících 90 potahovaných tablet.

Roteas 60 mg potahované tablety jsou žluté tablety kulatého tvaru (průměr 10,5 mm) s vyraženým označením „DSC L60“ na jedné straně.

Dodávají se v blistrech v krabičkách po 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 nebo 100 potahovaných tabletách nebo v jednodávkových blistrech v krabičce obsahující 10 x 1, 50 x 1 nebo 100 x 1 potahovanou tabletu nebo v lahvičkách obsahujících 90 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Německo

**Výrobce**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.